



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

# 分子诊断与治疗杂志

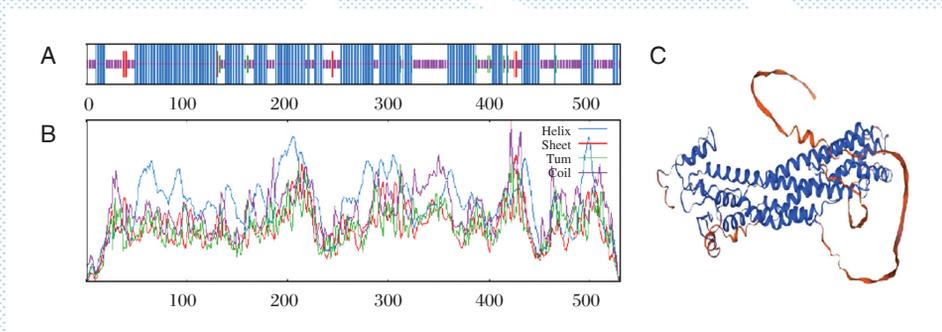
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2024年4月 第16卷 第4期 总第116期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 16 Number 4 April 2024



注: A. 蛋白的二级结构竖条纹图(蓝色为 $\alpha$ -螺旋、绿色为 $\beta$ -转角、紫色为无规则卷曲、红色为延伸链); B. 蛋白的二级结构峰图; C. 蛋白的三级结构图。

图(753) GPC3 蛋白的结构分析

Figure(753) Structural analysis of GPC3 proteins

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



04>

9 771674 692242



# 分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2024 年 4 月 第 16 卷 第 4 期 总第 116 期 Monthly Volume 16 Number 4 April 2024

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

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

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

刊号 ISSN 1674-6929  
CN 44-1656/R

邮发代号 46-283  
发行单位 广东省报刊发行局  
发行范围 国内外公开发售  
广告发布登记通知书 440100190057  
印刷 天意有福科技股份有限公司  
出版日期 2024 年 4 月 18 日  
定价 RMB 15.00 元

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

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

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

**Printing** TianYi Yofus Technology Co., Ltd.  
**Publish Date** 2024.4.18  
**Price** RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



# 中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

## 收录证书

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

### 分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

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

2023年9月

证书编号：2022-G556-1223  
有效期至：2024年12月



# 分子诊断与治疗杂志

月刊 2024年4月 第16卷 第4期

## 目次

### 述评

IRE1 $\alpha$ /Xbp1s 靶向调控 NKp46 改善 NK 细胞杀伤功能清除 HIV 感染细胞的思路探析  
..... 钱洁玉 张清燕 桑锋 等(591)

### 论著

重症肺炎患儿外周血环状 RNA circFADS2、circESPL1 表达的变化及临床意义  
..... 许梅 柯珍银 李清智(595)

MLPR、NLR、RDW 对老年 AECOPD 患者合并肺栓塞的评估价值  
..... 邢芳远 郭小霞 郭瑞霞(599)

腹腔镜疝囊高位结扎术治疗小儿腹股沟疝对 WBC、CRP 水平及 1 年复发率的影响  
..... 许恕 周正武 付伟 等(604)

IGFBP-1、PCT 联合 CRP 检测在胎膜早破并发绒毛膜羊膜炎中的预测作用  
..... 宋凤丽 马丽丽 贺笑茜(608)

miR-92b-5p、HMGB1 与 2 型糖尿病肾病患者肾功能的相关性  
..... 谭倩 程远 任晓静(612)

日照市 6 221 例女性 HPV 流行病学调查 ..... 刘根贤 战倩 苗文静 等(616)

ApoE 和 SLCO1B1 基因多态性分析及临床意义 ..... 许娇娇 郭珊珊 宗传杰 等(621)

p-IRE1、 $\beta$ -catenin 及 XIAP 在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤临床诊断及预后评估中的意义  
..... 任颖川 袁晓辉 胡滢洁(625)

联合检测 N/OFQ、ApoA1、hs-CRP 对冠心病并发 SMI 的预测价值  
..... 兰婷 刘兴军 刘国斌 等(630)

血清 hs-CRP、HMGB1、sTREM-1 与革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的关系  
..... 陶俊 左文子 李娜(634)

椎管内麻醉后 CD 老年患者 S100 $\beta$ 、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA 表达意义  
..... 周洁 胡胜红 李传保 等(639)

卵巢子宫内膜异位囊肿患者腹腔镜下剥离术中不同分离法对 AMH、FSH 及 E2 水平的影响  
..... 张艳艳 赵倩 张颖 苏克(644)

增强子 RNA FGB 在结直肠癌肝转移中的作用 ..... 赵婉婷 刘桂英 蔡媛媛(648)

IL-6、Hcy 及 TG/HDL-C 联合检测对糖尿病患者周围神经病变的预测价值  
..... 李梅梅 巩东坤 叶山东 等(653)

WBC、PGE2、sTERM-1 预测 mPCNL 治疗肾结石后尿源性脓毒症的价值  
..... 刘舟洲 何平林 张汉超 等(657)

综合治疗对局部晚期鼻咽癌的疗效及对外周血 PD-1、sE-cad 和免疫功能的影响  
..... 刘新菊 刘冬梅 邱荣良(661)

肺癌患者血清肿瘤标志物、EGFR、NSE、IL-6、TNF- $\alpha$  表达及与病理和预后的关系  
..... 郭春霞 高明 石岩(665)

SAA、内毒素联合 SPA 检测在重症肺炎诊治中的临床意义 ..... 江晨 刘飞 王霄龙 等(670)

冠心病PCI术后支架内再狭窄的风险因素及与vWF、RDW、sICAM-1的关系	袁百祥 徐晶晶 韩全乐(674)
外周血NF-κB、BDNF及NGF与硼替佐米相关周围神经病变的关系分析	王陶然 张静峥 张荣娟(678)
外周血EOS、IL-21、CCL4与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者术后复发的相关性	徐蓉 刘甜甜 陈晓宇(683)
AFP、PLR、ILF3水平变化评估胃癌术后早期复发转移的应用价值	徐文博 张相安 齐德军(687)
NLR、UA联合PNI对急性缺血性脑卒中患者溶栓近期预后的预测价值分析	张茜 陈偶英 张占伟等(692)
孕中期血清甲胎蛋白、游离-β亚基-促绒毛膜性腺激素在胎儿开放性神经管缺陷诊断中的作用研究	戴秀丽 吴英(696)
血清CYFRA21-1、CA125联合HPV DNA检测在宫颈癌早期筛查中的价值及病理特征研究	李彦英 黄平 张玲等(700)
肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗后APTT、PT、FIB水平变化及其与预后的关系	赵洪飞 刘金瑞 马凤莲等(704)
血清cTnI、CK-MB及Mb在急性心肌梗死冠脉支架介入患者中的临床意义	贾慧宝 潘博 王丽媛等(709)
红细胞分布宽度/白蛋白比值对重症社区获得性肺炎不良结局预测价值	李川 唐伟伟 方长太(713)
血清CKMB、ALP及AST的表达水平及对高胆红素血症新生儿的临床意义	庄园 杜璐雁 单海霞等(717)
银杏叶提取物对糖尿病肾病患儿TGF-β1、HGF水平的影响	王延鑫 吴志全 杜斯斯等(721)
初产妇产后血清25-(OH)D、OPN、TGF-β1水平对产后盆底功能障碍的预测价值	杨博 石克威 李亚楠等(725)
TH1、TH17及其细胞因子与结核性胸膜炎患者治疗效果的相关性分析	白峰 张小雷 李倩倩(730)
不同生物活性基团修饰的纳米磁珠在核酸提取中的效能比较	曲业敏 邵丽莹 袁晓燕等(734)
慢性乙型肝炎肝硬化患者LN、CHE及TRF表达水平与病情的关系	蔡峻岭 苏立 郝丽等(739)
经阴道超声联合血清CA125、CEA鉴别卵巢囊腺瘤和囊腺癌的价值	张媛媛 任恬恬 张婧(743)
外周血TLR4 mRNA及IL-22、NLR联合检测对脓毒症患者预后的评估价值	赵芳 陈才利 黄琪锋(747)
GPC3蛋白结构的分析及其表达纯化	梁锦慧 苏静怡 龚鑫等(751)
彩色多普勒超声结合CEA、AFU、AFP检测对肝恶性肿瘤的诊断价值	王珏 吕永锋 焦琳等(756)
RMPP患儿血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平变化及临床意义	尹莉 张丽 商树芹(760)
冠脉内尿激酶原溶栓联合急诊PCI治疗对STEMI患者CK-MB、cTnI及BNP水平的影响	丁延魁 闫海燕 郝红静等(765)
PTH、Lp-PLA2、miR-206对择期PCI术后冠心病患者出现PMI的预测价值	刘保民 赵文佳 王楠(769)
miR-146a、miR-23b水平与前列腺癌患者术前临床分期及预后的关系	张宇 王宏权 李俞润等(774)
神经梅毒患者实验室特征分析	李新月 韩金育 陈瑾等(778)

## 综 述

乳酸、白蛋白及其比值在ICU高致死率疾病中的应用进展	周银瑞 年士艳 冯磊等(783)
----------------------------	------------------

# JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 16 Number 4 April 2024

## CONTENTS

### COMMENTS

IRE1 $\alpha$ /Xbp1s targets and regulates Nkp46 to improve the killing function of NK cells and eliminate HIV-infected cells  
*QIAN Jieyu, ZHANG Qingyan, SANG Feng, YANG Yaoyao, LI Qiang* ..... (591)

### ORIGINAL ARTICLES

Changes in the expression of circFADS2 and circESPL1 in peripheral blood of children with severe pneumonia and clinical their significance  
*XU Mei, KE Zhenyin, LI Qingzhi* ..... (595)

Evaluation value of MLPR, NLR and RDW in elderly patients with AECOPD complicated with pulmonary embolism  
*XING Fangyuan, GUO Xiaoxia, GUO Ruixia* ..... (599)

Effects of laparoscopic high ligation of the hernial sac on WBC, CRP levels and the 1-year recurrence rate in children with inguinal hernia  
*XU Shu, ZHOU Zhengwu, FU Wei1, LI Haohao* ..... (604)

Predictive role of IGFBP-1, PCT combined with CRP detection in premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis  
*SONG Fengli, MA Lili, HE Xiaoqian* ..... (608)

Correlation analysis of miR-92b-5p and HMGB1 with renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy  
*TAN Qian, CHENG Yuan, REN Xiaojing* ..... (612)

Epidemiological investigation of HPV among 6, 221 female cases in Rizhao City  
*LIU Genxian, ZHAN Qian, MIAO Wenjing, CHEN Zhaoyan, WANG Peng, CHEN Xinjun* ..... (616)

Analysis and clinical significance of ApoE and SLCO1B1 gene polymorphisms  
*XU Jiaojiao, GUO Shanshan, ZONG Chuanjie, YANG Mei, YU Wanling, ZHANG Bo, WANG Shumei* ..... (621)

Significance of p-IRE1,  $\beta$ -catenin and XIAP in clinical diagnosis and prognosis assessment of inverted papilloma of the nasal cavity and sinuses  
*REN Yingchuan, YUAN Xiaohui, HU Yingjie* ..... (625)

Predictive value of joint detection of N/OFQ, ApoA1 and hs-CRP for SMI in coronary heart disease  
*LAN Ting, LIU Xingjun, LIU Guobin, LIU Feng, ZHAO Zeng, XIAO Bo, JIANG Chuan, CHEN Dandan* ..... (630)

Relationship between serum hs-CRP, HMGB1, sTREM-1 and therapeutic effect of imipenem in patients with Gram-negative bacterial pulmonary infection  
*TAO Jun, ZUO Wenzhi, LI Na* ..... (634)

Expression significance of S100 $\beta$ , H-FABP, NLRP3 mRNA and caspase-1 mRNA in elderly patients with CD after intraspinal anesthesia  
*ZHOU Jie, HU Shenghong, LI Chuanbao, PAN Xiaofei* ..... (639)

Effects of different methods of separation methods on AMH, FSH, and E2 levels during laparoscopic dissection in patients with ovarian endometriosis cysts  
*ZHANG Yanyan, ZHAO Qian, ZHANG Ying, SU Ke* ..... (644)

Role of enhancer RNA FGB in liver metastasis of colorectal cancer  
*ZHAO Wanting, LIU Guiying, CAI Yuanyuan* ..... (648)

Predictive value of combined detection of IL-6, Hcy, and TG/HDL-C in diabetic patients with peripheral neuropathy  
*LI Meimei, GONG Dongkun, YE Shandong, SHEN Jinfu* ..... (653)

Value of WBC, PGE2 and sTERM-1 in predicting urinary sepsis after mPCNL for kidney stones  
*LIU Zhouzhou, HE Pinglin, ZHANG Hanchao, HE Yong* ..... (657)

The efficacy of comprehensive treatment for locally advanced nasopharyngeal carcinoma and its impact on peripheral blood PD-1, sE-cad and immune function  
*LIU Xinju, LIU Dongmei, QIU Rongliang* ..... (661)

Expressions of serum tumor markers, EGFR, NSE, IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients with lung cancer and relationship with pathology and prognosis  
*GUO Chunxia, GAO Ming, SHI Yan* ..... (665)

SA A and endotoxin combined with SPA testing in the diagnosis and management of severe pneumonia  
*JIANG Chen, LIU Fei, WANG Xiaolong, HE Hantao* ..... (670)

Risk factors for in-stent restenosis after PCI for coronary heart disease and their relationship with vWF, RDW and sICAM-1  
*YUAN Baixiang, XU Jingjing, HAN Quanle* ..... (674)

Relationship between NF- $\kappa$ B, BDNF and NGF in peripheral blood and bortezomib related peripheral neuropathy WANG Taoran, ZHANG Jingzheng, ZHANG Rongjuan, GU Cuihong .....	(678)
Correlation between peripheral blood EOS, IL-21, CCL4 and postoperative recurrence in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps XU Rong, LIU Tiantian, CHEN Xiaoyu .....	(683)
The changes of AFP, PLR and ILF3 levels in the assessment of early postoperative recurrence and metastasis of gastric cancer XU Wenbo, ZHANG Xiangan, QI Dejun .....	(687)
Analysis of the predictive value of NLR and UA combined PNI on short-term prognosis of thrombolysis in patients with acute ischemic stroke ZHANG Qian, CHEN Ouying, ZHANG Zhanwei, XU Shilai .....	(692)
The role of serum alpha-fetoprotein, free- $\beta$ subunit-chorionic gonadotropin in the diagnosis of fetal open neural tube defects in the second trimester of pregnancy DAI Xiuli, WU Ying .....	(696)
The value and pathological characteristics of serum CYFRA21-1 and CA125 combined with HPV DNA detection in early screening of cervical cancer LI Yanying, HUANG Ping, ZHANG Ling, SU Mengya, LI Lingling, ZHANG Jiyan .....	(700)
Changes of APTT, PT and FIB levels in patients with liver cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding following allogeneic blood transfusion and their relationship with the prognosis ZHAO Hongfei, LIU Jinrui, MA Fenglian, MA Xing, LIU Weiyong .....	(704)
Clinical significance of serum cTnl, CK-MB and Mb in patients with acute myocardial infarction after coronary stent intervention JIA Huibao, PAN Bo, WANG Liyuan, CHEN Xinghua, WEI Bo .....	(709)
Analysis of predictive value of red cell distribution width/ albumin ratio on adverse outcome for patients with severe community-acquired pneumonia LI Chuan, TANG Weiwei, FANG Changtai .....	(713)
The expression of serum CKMB, ALP and AST and their clinical significance in neonates with hyperbilirubinemia ZHUANG Yuan, DU Luyan, SHAN Haixia, CHEN Yan .....	(717)
Effects of Ginkgo biloba extract on TGF- $\beta$ 1 and HGF levels in children with diabetic nephropathy WANG Yanxin, WU Zhiquan, DU Sisi, WEI Guannan, WU Xinai .....	(721)
Predictive value of postpartum serum 25-(OH) D, OPN and TGF- $\beta$ 1 levels in primiparous women for postpartum pelvic floor dysfunction YANG Bo, SHI Kewei, LI Yanan, SHANG Xinyu .....	(725)
Correlation analysis of TH1, TH17 and their cytokines with therapeutic effect in patients with tuberculous pleurisy BAI Feng, ZHANG Xiaolei, LI Qianqian .....	(730)
Comparison of the effectiveness of nanomagnetic beads modified with different bioactive groups in nucleic acid extraction QU Yemin, SHAO Liying, YUAN Xiaoyan, SONG Yu, CONG Haiyan, GUO Dong, XIE Long, CHI Xiangyu, WANG Mingyi .....	(734)
Relationship between the expression levels of LN, CHE and TRF in cirrhotic liver cirrhosis and disease in chronic hepatitis B CAI Junling, SU Li, HAO Li, ZHAO Min .....	(739)
The value of transvaginal ultrasound combined with serum CA125 and CEA detection in differentiating between ovarian cystadenoma and cystadenocarcinoma ZHANG Yuanyuan, REN Tiantian, ZHANG Jing .....	(743)
The value of combined detection of peripheral blood TLR4 mRNA, IL-22, and NLR in assessing the prognosis of patients with sepsis ZHAO Fang, CHEN Caili, HUANG Qifeng .....	(747)
Analysis of GPC3 protein structure and its expression purification LIANG Jinhui, SU Jingyi, GONG Xin, QIU Weipeng, CUI Xiping, ZHAO Suqing .....	(751)
The diagnostic value of color Doppler ultrasonography combined with CEA, AFU, and AFP detection in hepatic malignant tumors WANG Jue, LV Yongfeng, JIAO Lin, ZHU Lina .....	(756)
Changes and clinical significance of serum IL-17A, RANTES and GM-CSF in children with RMPP YIN Li, ZHANG Li, SHANG Shuqin .....	(760)
Effects of intracoronary prourokinase thrombolysis combined with emergency PCI treatment on the levels of CK-MB, cTnl, and BNP in patients with STEMI DING Yankui, YAN Haiyan, JIA Hongjing, WANG Jiyuan, LIU Zhao, ZHANG Xuwei, HU Yinjie, CHU Junjie .....	(765)
The predictive value of PTH, Lp-PLA2, and miR-206 for PMI in patients with coronary heart disease after elective PCI LIU Baomin, ZHAO Wenjia, WANG Nan .....	(769)
Relationship between miR-146a and miR-23b levels and preoperative clinical staging and prognosis in patients with prostate cancer ZHANG Yu, WANG Hongquan, LI Yurun, YUAN Gangjun .....	(774)
Laboratory Characteristics of Neurosyphilis Patients LI Xinyue, HAN Jinyu, CHEN Jin, LIANG Jing, WANG Yajie .....	(778)

## REVIEWS

Application of Lactate, Albumin and Its Ratio in High Mortality of ICU Diseases ZHOU Yinrui, NIAN Shiyuan, FENG Lei, HUAI Yiqi .....	(783)
---	-------

# IRE1 $\alpha$ /Xbp1s 靶向调控 NKp46 改善 NK 细胞杀伤功能清除 HIV 感染细胞的思路探析

钱洁玉<sup>1,2</sup> 张清燕<sup>1,2</sup> 桑锋<sup>1,2</sup> 杨瑶瑶<sup>1,2</sup> 李强<sup>1,2\*</sup>

**[摘要]** 自然杀伤细胞的杀伤活性无 MHC 限制,不依赖抗体,是抵御肿瘤和病毒感染的第一道防线。肿瘤或慢性病毒感染后,固有免疫 NK 细胞与适应性免疫 T 细胞共同发挥免疫功能对抗肿瘤及感染,但由于免疫系统无法迅速根除病灶,免疫细胞内质网稳态被打破,使其无法发挥正常的免疫杀伤及清除功能,导致病情迅速恶化甚至死亡。NKp46 是仅表达在 NK 细胞上的特异性活化受体,它直接影响 NK 细胞的活化程度与杀伤作用的强弱。艾滋病是一种目前无法根治的慢性传染病之一,病毒持续感染引起 NK 细胞内质网应激,IRE1 $\alpha$ /Xbp1s 信号通路的启动导致 NKp46 蛋白翻译大部分被抑制,影响 NK 细胞活化发挥功能,因此基于 IRE1 $\alpha$ /Xbp1s 靶向调控 NKp46 寻求改善 NK 细胞杀伤功能的新靶点成为研究的新思路。

**[关键词]** 艾滋病; NK 细胞; 内质网稳态; NKp46; IRE1 $\alpha$ /Xbp1s 信号通路

## IRE1 $\alpha$ /Xbp1s targets and regulates NKp46 to improve the killing function of NK cells and eliminate HIV-infected cells

QIAN Jieyu<sup>1,2</sup>, ZHANG Qingyan<sup>1,2</sup>, SANG Feng<sup>1,2</sup>, YANG Yaoyao<sup>1,2</sup>, LI Qiang<sup>1,2\*</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of the Henan University of Traditional Chinese Medicine AIDS Testing Laboratory, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Henan Key Laboratory of Viral Diseases Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** Natural killer cells (NK) play an important role in maintaining the stability of the innate immune system, and serve as the first line of defense against tumors and viral infections. Following tumor development or chronic viral infections, both innate immune NK cells and adaptive immune T cells work together to combat their threats. However, the immune system may struggle to quickly eliminate the lesion, disrupting the endoplasmic reticulum homeostasis of immune cells and hindering their ability to function properly. NKp46 is a specific activation receptor found exclusively in NK cells, which directly influences the activation level and cytotoxic strength of NK cells. AIDS is a chronic infectious disease that causes significant harm. Viral infections trigger the activation of the NK endoplasmic reticulum stress IRE1 $\alpha$ /Xbp1s signaling pathway, leading to the suppression of NKp46 protein translation and impacting the activation and function of NK cells. Therefore, identifying new targets to enhance NK cell function has become a current research priority and area of interest.

**[KEY WORDS]** AIDS; NK cells; Endoplasmic reticulum homeostasis; NKp46; IRE1 $\alpha$ /Xbp1s signaling pathway

基金项目:河南省中医管理局国家中医临床研究基地专项课题(2021JDZY008, 2021JDZY076, 2021JDZY080);河南省自然科学基金项目(202300410255);河南省高等学校重点科研项目(21A360010);河南省科技攻关项目(212102311126)

作者单位:1. 河南中医药大学第一附属医院艾滋病检测实验室,河南,郑州 450000

2. 河南省病毒性疾病中医药防治重点实验室,河南,郑州,郑州 450000

\*通信作者:李强, E-mail:strongmz@163.com

获得性免疫缺陷病综合征 (acquired immunodeficiency Syndromes, AIDS) 即艾滋病, 是人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染引起的世界范围内传播最广、危害最大的慢性传染病之一<sup>[1]</sup>。截至 2020 年 10 月底, 全国报告的现存 HIV/AIDS 患者 104.5 万例, 近年来性传播比率不断攀升, 已成为我国当前重大的卫生问题和社会问题。目前艾滋病尚无有效疫苗和治愈药物, 抗病毒治疗 (antiviral therapy, ART) 虽大大提高了抗 HIV 疗效, 但由于药物毒副作用、HIV 耐药、免疫重建不良等原因, 导致高达 60% 的患者治疗失败<sup>[2-3]</sup>。Thumbi Ndung'u 等<sup>[4]</sup> 2019 年在《Nature》杂志上指出, 寻求安全、有效、可广泛使用并具高性价比的艾滋病治疗措施是今后继续努力的方向。

## 1 NK 细胞及其特异性活化受体 NKp46 清除 HIV 感染细胞作用关键

### 1.1 NK 细胞有效阻止 HIV 病毒复制与扩散

NK (natural killer cells, NK) 细胞是阻止 HIV 病毒复制与扩散的第一道免疫屏障。HIV 病毒入侵 CD4+T 细胞导致免疫系统受损是艾滋病主要致病机理。HIV 主要感染 CD4+T 细胞, 当受感染的 CD4+T 细胞的 HIV-*env* 基因呈高表达时, 通过包膜糖蛋白与邻近正常的 CD4+T 细胞融合, 形成多核巨细胞即合胞体细胞, 合胞体细胞一般在形成后 48 h 内死亡和溶解。NK 细胞作为固有免疫系统的重要抗病毒因子, 可以有效清除 HIV 感染的细胞, 阻止合胞体细胞形成, 控制病毒扩散。活化的 NK 细胞可分泌细胞因子促进正常 CD4+T 细胞向 Th1 辅助效应细胞分化和抑制细胞内病原体增殖、病毒复制。分泌的 IFN- $\gamma$  可促进 DC 等其他免疫细胞的成熟, 成熟的 DC 又可分泌 IL-2、IL-15、IL-18 等细胞因子促进 NK 细胞的增殖和分化, 进一步辅助清除感染细胞<sup>[5]</sup>。另外 NK 细胞也可进入 B 细胞滤泡, 进而控制病毒在其中的复制<sup>[6]</sup>, 延缓病情发展。

NK 细胞对机体免疫监视作的机制<sup>[7-8]</sup>: 首先是抑制性和活化性受体之间的信号平衡调节着 NK 细胞的杀伤功能, 活化性受体能识别自身病毒感染的细胞和某些肿瘤细胞表面的糖基配体, 传导活化信号发挥杀伤作用。其次活化的 NK 细胞释放穿孔素、颗粒酶进入细胞间隙, 直接在 HIV 感染

的细胞膜上形成跨膜通道, 使细胞膜的通透性增加, 引起 HIV 感染的细胞发生渗透性裂解, 最终导致感染细胞死亡。因此, 调控 NK 细胞的活化是改善其杀伤功能的有效环节。

### 1.2 NKp46 是激活 NK 细胞杀伤功能清除 HIV 感染细胞的关键分子

自然细胞毒性受体 (natural cytotoxic receptors, NCR) 是一群表达在 NK 细胞表面的直接参与杀伤的活化性受体, 是 NK 细胞识别、清除病毒和肿瘤细胞的关键。NCRs 包含 NKp46、NKp44、NKp30, 可以诱导 NK 细胞杀伤。NKp46 是 MHC-I 非相关 NCR, 分子量大小为 46 kD 的 IgSF 新成员, 与 KIR 类似位于 19 号染色体为 I 型跨膜糖蛋白, 不依赖 MHC-I 类配体, 是最早传递活化信号所必需的<sup>[9]</sup>。NKp46 仅表达在所有静息和活化的 NK 细胞上, 是参与 NK 细胞毒作用的最主要受体之一。其单克隆抗体介导的交联作用能诱导  $Ca^{2+}$  动员和细胞因子释放, 参与不同靶细胞的裂解, 包括同系、同种和异种起源的正常和肿瘤细胞。Kramer 和 Pembroke 等<sup>[10-11]</sup> 已经证明, 在人类不同表型的 NK 细胞亚群中 NKp46 表达的高低直接影响了 NK 细胞的活化程度与细胞毒作用的强弱。NKp46<sup>hi</sup> 细胞亚群对 K562 细胞的杀伤活性明显高于 NKp46<sup>dim</sup> 亚群, 细胞因子 IFN- $\gamma$  的产生也明显高于 NKp46<sup>dim</sup> 亚群, NKp46 信号传导直接调控 NK 裂解免疫突触从早期形成到晚期功能。浆细胞样树突状细胞分泌的内源性 IFN- $\alpha$  通过 NKp46 和 NKG2D 的参与诱导 NK 细胞裂解 HIV 感染的 CD4+T 细胞<sup>[12]</sup>, NKp46 的协同调节作用和重要的信号转导能力, 使它成为激活 NK 细胞杀伤功能清除 HIV 感染细胞的关键分子<sup>[13]</sup>。

## 2 UPR 信号通路能够缓解 HIV 病毒感染引起的内质网应激

内质网 (Endoplasmic reticulum, ER) 主要负责将多肽链正确折叠和加工成有功能的蛋白质。在 HIV 感染情况下, 由于蛋白质合成的增加、错误折叠蛋白质的积累或内质网的钙或氧化还原平衡的改变引起内质网稳态的改变从而产生应激反应, 即内质网应激 (Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)<sup>[14]</sup>。可以通过调整内质网折叠蛋白的数量和加强内质网的折叠能力, 来减少未折叠蛋白或错误折叠蛋白的进一步生成, 缓解内质网压力,

即未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR)。UPR 信号通路主要包括三条:肌醇依赖酶 1(Inositol Requiring Enzyme 1, RE1),双链 RNA 依赖的蛋白激酶样 ER 激酶(Protein kinase R-like Endoplasmic Reticulum Kinase, ERK),激活转录因子 6(Activating Transcription Factor 6, TF-6)。三条通路的感受器在生理状态下通过与免疫球蛋白重链结合蛋白(Bip/GRP78)结合而保持在静息状态。当病毒进入机体后,将影响内质网等细胞器的结构和功能,从而干扰和破坏机体的内稳态,引起暂时性或持久性的病理反应,甚至危及生命。但机体有防御机制,由病毒引起的 ERS 可通过诱发 UPR 来维持内质网稳态和恢复细胞功能,是细胞适应的一种自身保护机制<sup>[15]</sup>。

其中 IRE1 最为保守稳定且可在不同组织中广泛表达,已被证明可调节各种细胞类型中的各种基因以应对 ER 应激,通常将 GRP78 和 IRE1 $\alpha$  表达上调作为 ERS 的标志<sup>[16]</sup>。在生理状态下 IRE1 通过与免疫球蛋白重链结合蛋(Bip/GRP78)结合而保持在静息状态。当 ERS 发生时 GRP78 与三种跨膜蛋白解离,激活跨膜蛋白启动 UPR 和下游信号转导。IRE1 二聚化,激活胞质 IRE1 的核糖核酸内切酶(ribonuclease, RNase),随后 RNase 剪切下游转录调控因子未剪接型 X 盒结合蛋白 1(unspliced X-box binding protein 1, XBP-1u)的 mRNA,使之转录出具有活性的剪接型 X 盒结合蛋白 1(spliced X-box binding protein 1, XBP-1s)。Xbp1s 进入细胞核启动一系列基因转录缓解内质网应激<sup>[17]</sup>。XBP1s 是基因转录过程中的反式作用因子,不仅调控内质网中正确折叠蛋白的成熟及转运,也通过转录水平的改变调控错误蛋白的降解和运输。IRE1 $\alpha$ /XBP1s 在多种疾病中处于激活状态,促进或抑制一系列不同功能分子的表达,最终决定细胞是适应还是凋亡。

### 3 内质网应激信号轴 IRE1 $\alpha$ /Xbp1s 靶向调控 NKp46 是 NK 细胞启动杀伤功能的关键途径之一

HIV 感染能够诱导 NK 细胞内 Bip/GRP78 聚焦然后与 IRE1 $\alpha$  解离。随着 HIV 病程进展细胞中 P-eIF2 $\alpha$  水平升高,抑制细胞内质网内的蛋白质翻译诱导更高水平的 IRE1 $\alpha$  磷酸化而激活其 RNA 酶的活性<sup>[18]</sup>,活化的 IRE1 $\alpha$  催化形成 Xbp1s, Xbp1s

进入细胞核启动 UPR 下游基因的转录。当 HIV 感染病毒侵染 CD4+T 细胞时,CD4+T 细胞为了逃避 CD8+T 细胞的攻击而低水平表达或直接缺乏 MHC-I 类分子,这时被 NK 细胞识别杀伤。NK 细胞内质网应激不仅导致 NK 细胞对病毒感染 CD4+T 细胞的识别降低,还导致其特异性活化受体 NKp46 蛋白翻译大部分被抑制<sup>[19]</sup>,虽还有少量表达但也极其不稳定,严重影响 NK 细胞的活化,阻碍 NK 细胞对病毒感染细胞的识别与清除。NKp46 在未激活和激活的 NK 细胞表面均能表达, NKp46 可以诱导 NK 细胞与配体结合和信号转导形成多链复合物激活 NK 细胞,释放穿孔素和颗粒酶、细胞因子等方式溶解靶细胞,且此过程不受 MHC 的限制故 NKp46 活性高低直接影响机体清除病毒的能力。NKp46 不仅可以介导 NK 细胞对肿瘤及病毒感染细胞的杀伤还能为 CD8+ $\alpha\beta$  及  $\gamma\delta$ T 细胞提供共刺激信号<sup>[20]</sup>,因此靶向调控 NKp46 可以使免疫系统对机体发挥更强的保护作用。NK 细胞清除 HIV 感染 CD4+T 细胞,进而稳定 CD4+T 细胞总体数量,对改善患者免疫功能至关重要。

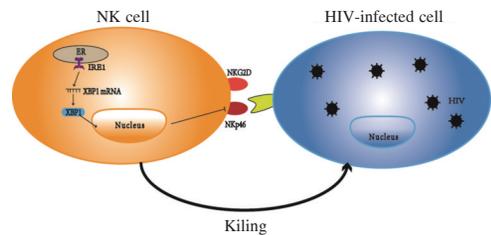


图 1 内网应激信号轴 IRE1 $\alpha$ /Xbp1s 靶向调控 NKp46 机制  
Figure 1 mechanism of target regulation of ER stress signaling axis IRE1  $\alpha$  / Xbp1s on NKp46

有研究表明<sup>[21]</sup>IRE1 $\alpha$ /Xbp1s 通路在 HIV 病毒感染或淋巴细胞减少过程中是 NK 细胞增殖活化的内在调节因素,并具有介导 NK 细胞杀伤感染细胞的作用。研究还发现<sup>[22]</sup>,在一些 HIV 精英控制者和长期不进展者体内,NK 细胞 NKp46 的表达与病毒含量呈负相关,经 ART 治疗的 HIV 感染者 NK 细胞 NKp30 和 NKp46 受体的百分比与未检测到的 HIV 病毒载量的时长呈正相关<sup>[23]</sup>。NK 细胞还可能是导致 HIV 贮存和治疗后自发控制的重要免疫机制<sup>[24]</sup>。在一些 HIV 感染者当中,缺乏 NKp30 和 NKp46 的 NK 细胞亚群,可能会影响 NK 介导的免疫监视。因此干预内质网应激信号轴 IRE1 $\alpha$ /Xbp1s 恢复内质网稳态,靶向调控 NKp46

成为改善NK细胞杀伤功能的一个新思路。

#### 4 总结与展望

越来越多的研究结果证实,NK细胞作为机体固有免疫的重要组成成员,在控制艾滋病疾病进展和促进机体自发清除病毒中起到了至关重要的作用。这些为人类利用NK细胞研发HIV的疫苗和生物治疗奠定了基础。HIV病毒长期存在引起免疫细胞内质网应激,通过干预信号轴IRE1 $\alpha$ /Xbp1s恢复内质网稳态,靶向调控NKp46,可以成为改善NK细胞功能的新靶点,从而更好的预防和控制HIV病毒的感染与进展。

#### 参考文献

- [1] Wymant C, Bezemer D, Blanquart F, et al. A highly virulent variant of HIV-1 circulating in the Netherlands[J]. *Science*, 2022, 375(6580):540-545.
- [2] 刘春礼,熊新燕,崔中锋,等.河南省抗病毒治疗不同时期HIV/AIDS病人生存状况比较分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2018, 24(12):1200-1204.
- [3] Philip Mwimanzi, an Tietjen, cott C Miller, et al. Novel Acylguanidine-Based Inhibitor of HIV-1[J]. *J Virol*, 2016, 90(20):9495-9508.
- [4] Ndung'u T, McCune JM, Deeks SG. Deeks. Why and where an HIV cure is needed and how it might be achieved[J]. *Nature*, 2019, 576(7787):397-405.
- [5] Emmanouil Papisavvas, Livio Azzoni, Andrew V Kossenkov, et al. NK Response Correlates with HIV Decrease in Pegylated IFN- $\alpha$ 2a-Treated Antiretroviral Therapy-Suppressed Subjects[J]. *Immunol*, 2019, 203(3):705-717.
- [6] 张秋月,粟斌,张欣,等. NK细胞过继免疫治疗HIV感染研究进展[J]. *传染病信息*, 2019, 32(6):505-508.
- [7] Sharma R, Das A. Organ-specific phenotypic and functional features of NK cells in humans[J]. *Immunol Res*, 2014, 58(1):125-131.
- [8] 惠怡华,王海娜,苏文,等.自然杀伤(NK)细胞表面受体表达谱及其功能的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 32(8):740-744.
- [9] C3zar B, Greppi M, Carpentier S, et al. Tumor-Infiltrating Natural Killer Cells[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1):34-44.
- [10] Pembroke T, Gallimore, A, Godkin, A, Intrahepatic natural killer cell NKp46 expression drives HCV-associated liver inflammation and viral resistance to treatment with interferon alpha[J]. *Lancet*, 2013, 27, S85.
- [11] Pembroke T, Christian A, Jones E, Hills RK, et al. The paradox of NKp46+ natural killer cells: drivers of severe hepatitis C virus-induced pathology but in-vivo resistance to interferon  $\alpha$  treatment[J]. *BMJ*, 2014, 63(3):515-524.
- [12] Tomescu C, Mavilio D, Montaner LJ, et al. Lysis of HIV-1-infected autologous CD4+ primary T cells by interferon-alpha-activated NK cells requires NKp46 and NKG2D[J]. *AIDS*, 2015, 29(14):1767-73.
- [13] Mai CX, Fukui A, Takeyama R, et al. NK cells that differ in expression of NKp46 might play different roles in endometrium[J]. *Reprod Immunol*, 2021, 147:103367-103377.
- [14] 吴欣怡,刘长安,龚建平,等.内质网应激介导细胞凋亡及免疫炎症反应的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2022, 45(1):69-73.
- [15] 李正,方钱,陈涛勇.内质网应激在抗病毒天然免疫应答中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(3):318-324.
- [16] Li YJ, Chen YY, Huang HY, et al. Autophagy mediated by endoplasmic reticulum stress enhances the caffeine-induced apoptosis of hepatic stellate cells[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(5):1405-1414.
- [17] Jayasooriya RGPT, Dilshara MG, Karunaratne, WAHM, et al. Camptothecin enhances c-Myc-mediated endoplasmic reticulum stress and leads to autophagy by activating Ca<sup>2+</sup>-mediated AMPK[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 121:648-656.
- [18] Andhavarapu S, Katuri A, Bryant J, et al. Intersecting roles of ER stress, mitochondrial dysfunction, autophagy, and calcium homeostasis in HIV-associated neurocognitive disorder[J]. *J Neurovirol*, 2020, 26(5):664-675.
- [19] Zhang Z, Zhou Y, Lu J, et al. Changes in NK Cell Subsets and Receptor Expressions in HIV-1 Infected Chronic Patients and HIV Controllers[J]. *Front Immunol*, 2021, 16, 12:792775.
- [20] Glasner A, Isaacson B, Mandelboim O, et al. Expression and function of NKp46 W32R: the human homologous protein of mouse NKp46 W32R (No $\acute{e}$ ) [J]. *Sci Rep*, 2017, 30(7):40944-40953.
- [21] Dong H, Nicholas M Adams, Xu YC, et al. The IRE1 ER stress sensor activates natural killer cell immunity in part by regulating c-Myc[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(7):865-878.
- [22] Bisio F, Bozzano F, Marras F, et al. Successfully treated HIV-infected patients have differential expression of NK cell receptors (NKp46 and NKp30) according to AIDS status at presentation[J]. *Immunol Lett*, 2013, 152(1):16-24.
- [23] Frias M, Rivero-Juarez A, Gordon A, et al. Persistence of Pathological Distribution of NK Cells in HIV-Infected Patients with Prolonged Use of HAART and a Sustained Immune Response[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0121019.
- [24] Marras F, Casabianca A, Bozzano F, et al. Control of the HIV-1 DNA Reservoir Is Associated In Vivo and In Vitro with NKp46/NKp30 (CD335 CD337) Inducibility and Interferon Gamma Production by Transcriptionally Unique NK cells[J]. *Virol*, 2017, 1(23):e00647-17.

# 重症肺炎患儿外周血环状RNA circFADS2、circESPL1表达的变化及临床意义

许梅 柯珍银 李清智\*

**[摘要]** **目的** 研究重症肺炎(SP)患儿外周血环状RNA circFADS2、circESPL1表达的变化及临床意义。**方法** 选择2020年1月至2023年1月期间霍邱县第一人民医院收治的120例SP患儿(SP组)和同期80名健康儿童(对照组)进行研究。检测外周血 circFADS2、circESPL1的表达水平。根据肺炎严重程度指数(PSI)将SP患儿分为高危组(PSI V级)、中危组(PSI IV级)、低危组(PSI I~III级),根据半年预后的随访分为预后良好组和预后不良组。采用logistic回归模型分析SP患儿预后的影响因素,采用ROC曲线分析 circFADS2、circESPL1对预后的预测价值。**结果** SP组外周血 circFADS2、circESPL1的表达水平高于对照组,差异有统计学意义( $t=10.109, 5.181, P<0.05$ );不同病情严重程度SP患儿外周血 circFADS2、circESPL1的表达水平呈现:低危组<中危组<高危组,差异均有统计学意义( $F=15.831, 11.945, P<0.05$ );预后不良组SP患儿外周血 circFADS2、circESPL1的表达水平高于预后良好组,差异均有统计学意义( $t=6.073, 3.621, P<0.05$ );logistic回归分析显示:合并心力衰竭以及外周血 circFADS2、circESPL1的表达水平增加是SP患儿预后不良的危险因素( $P<0.05$ );ROC曲线分析显示:外周血 circFADS2、circESPL1联合检测预测SP患儿预后的灵敏度和特异度分别为84.62%和71.43%,高于单一检测( $P<0.05$ )。**结论** SP患儿外周血中 circFADS2、circESPL1表达增加,两者联合检测对SP预后具有预测价值。

**[关键词]** 重症肺炎;环状RNA; circFADS2; circESPL1; 预后

## Changes in the expression of circFADS2 and circESPL1 in peripheral blood of children with severe pneumonia and clinical their significance

XU Mei, KE Zhenyin, LI Qingzhi\*

(Pediatrics Department of the First People's Hospital of Huoqiu County, Huoqiu, Anhui, China, 237400)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the expression and clinical significance of circFADS2 and circESPL1 in the peripheral blood of children with severe pneumonia (SP). **Methods** The expression levels of circFADS2 and circESPL1 in the peripheral blood of 120 children with Severe Pneumonia (SP group) and 80 healthy children (control group) admitted to the First People's Hospital of Huoqiu County from January 2020 to January 2023 were measured. The children with SP were categorized into the high-risk group (PSI V), medium-risk group (PSI IV), low-risk group (PSI I~III), and good prognosis group and poor prognosis group based on a six-month follow-up. A logistic regression model was used to analyze prognostic factors in children with SP, and an ROC curve was used to assess the predictive value of circFADS2 and circESPL1 on the prognosis of SP. **Results** The expression levels of circFADS2 and circESPL1 in the peripheral blood of the SP group were higher than those of the control group, and the difference was statistically significant ( $t=10.109, 5.181, P<0.05$ ). The expression levels of circFADS2 and circESPL1 in the peripheral blood of SP children with different severity of the disease were as follows: low-risk group < medium-risk group < high-risk group, with statistically significant differences ( $F=15.831, 11.945, P<0.05$ ). The expression levels of circFADS2 and circESPL1 in the peripheral blood of SP children in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group,

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目立项项目(AHWJ2021b141)

作者单位:霍邱县第一人民医院儿科,安徽,霍邱 237400

\*通信作者:李清智, E-mail: xumei19850525@163.com

and the difference was statistically significant ( $t=6.073, 3.621, P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that heart failure and increased circFADS2 and circESPL1 expression levels in peripheral blood were risk factors for poor prognosis in SP children ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the sensitivity and specificity of combined detection of circFADS2 and circESPL1 in peripheral blood in predicting the prognosis of SP children were 84.62% and 71.43%, respectively, which were higher than those of single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of circFADS2 and circESPL1 in the peripheral blood of children with SP increases. The combined detection of circFADS2 and circESPL1 can predict the prognosis of SP.

**[KEY WORDS]** Severe pneumonia; Circular RNA; circFADS2; circESPL1; Prognosis

肺炎是儿科常见的呼吸道疾病,由于儿童自身抵抗力较差,肺炎容易进展为重症肺炎(Severe Pneumonia, SP),表现为持续高热、呼吸困难、甚至呼吸衰竭,严重时危及生命。因此,在准确评估病情严重程度及预后的基础上积极治疗原发病、预防并发症具有重要的临床意义<sup>[1-2]</sup>。环状RNA(circular RNA, circRNA)是一种具有共价闭环结构的非编码RNA,具有生物学结构稳定、不易被RNA酶降解的特点,近些年被作为外周血标志物用于疾病的诊断及病情评估。circFADS2、circESPL1是两种参与重症肺炎及肺损伤发生发展的circRNAs,两者在脂多糖诱导肺泡上皮细胞损伤的细胞模型中表达增加,抑制两种circRNAs表达能够减轻脂多糖诱导的肺泡上皮细胞损伤<sup>[3-4]</sup>。本文将研究SP患儿外周血环状RNA circFADS2、circESPL1表达的变化及临床意义,旨在探索两种circRNAs用于评估SP患儿病情及预后的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2020年1月至2023年1月期间安徽省霍邱县第一人民医院收治的120例SP患儿(SP组)和同期80名健康儿童(对照组)进行研究。SP组纳入标准:①符合SP的诊断<sup>[5]</sup>;②临床资料完整;③留取外周血样本待测。排除标准:①合并先天性疾病;②合并其他部位感染;③有药物过敏史。本研究获得霍邱县第一人民医院伦理委员会批准,受试儿童监护人签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 外周血 circFADS2、circESPL1 表达的检测

治疗前留取两组患儿的外周静脉血样本2 mL,采用荧光定量PCR法对外周血 circFADS2、circESPL1 的表达进行检测。首先提取外周血样本的RNA,检测纯度达标后进行逆转录、得到cDNA。将cDNA样本用于荧光定量PCR检测,检

测的体系为cDNA 2  $\mu$ L、预混反应液 10  $\mu$ L、上下游引物各 0.6  $\mu$ L,去离子水补足至 20  $\mu$ L。circFADS2 引物序列:上游 5'-TCTGATATTCGATGCTAGC-3',下游 5'-TAACAGCATTAGCTAGCT-3'; circESPL1 引物序列:上游 5'-TCGATCGATCGATGCATCA-3',下游 5'-AGCTATTCGTACGATGCT-3'。检测的程序为 95 $^{\circ}$ C 变性 5 min,而后 95 $^{\circ}$ C 30 s、60 $^{\circ}$ C 30 s、72 $^{\circ}$ C 30 s 重复 40 次。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 circFADS2、circESPL1 的表达水平。

#### 1.2.2 SP 病情严重程度及预后的评价

参照指南<sup>[5]</sup>采用肺炎严重程度指数(PSI)评价SP的病情严重程度,PSI V级为高危组、IV级为中危组、I~III级为低危组;出院后随访6个月,死亡或存活、但有后遗症为预后不良组,存活且痊愈出院为预后良好组。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计学处理。计数资料以  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,两组间行  $t$  检验,多组间行方差分析。SP预后的影响因素采用多因素 logistic 回归分析,SP预后的诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线描述。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基本资料的比较

两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组基本资料的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	$n$	性别(男/女)	年龄(岁)
SP组	120	65/55	5.52 $\pm$ 0.62
对照组	80	43/37	5.38 $\pm$ 0.58
$\chi^2 t$ 值		0.475	0.251
$P$ 值		0.371	0.595

## 2.2 两组外周血 circFADS2、circESPL1 表达水平的比较

SP组外周血 circFADS2、circESPL1 的表达水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组外周血 circFADS2、circESPL1 表达水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of circFADS2 and circESPL1 expression levels in peripheral blood between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	circFADS2	circESPL1
SP组	120	1.37±0.30	1.33±0.55
对照组	80	1.00±0.16	1.00±0.18
t值		10.109	5.181
P值		<0.001	<0.001

## 2.2 circFADS2、circESPL1 在不同病情严重程度 SP 患儿外周血中的表达情况

不同病情严重程度 SP 患儿外周血 circFADS2、circESPL1 的表达水平比较:低位组<中危组<高危组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 不同病情严重程度 SP 患儿外周血 circFADS2、circESPL1 表达水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of circFADS2 and circESPL1 expression levels in peripheral blood of SP children with different severity of disease ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	circFADS2	circESPL1
低危组	39	1.21±0.25	1.18±0.29
中危组	46	1.35±0.35 <sup>a</sup>	1.32±0.37 <sup>a</sup>
高危组	35	1.59±0.42 <sup>ab</sup>	1.52±0.41 <sup>ab</sup>
F值		15.831	11.945
P值		<0.001	<0.001

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

## 2.2 circFADS2、circESPL1 在不同预后 SP 患儿外周血中的表达情况

预后不良组 SP 患儿外周血 circFADS2、circESPL1 的表达水平高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 不同预后 SP 患儿外周血 circFADS2、circESPL1 表达水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of circFADS2 and circESPL1 expression levels in peripheral blood of children with SP with different prognosis ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	circFADS2	circESPL1
预后良好组	78	1.27±0.20	1.20±0.40
预后不良组	42	1.58±0.36	1.56±0.69
t值		6.073	3.621
P值		<0.001	<0.001

## 2.3 SP 患儿预后影响因素的多因素 logistic 回归分析

以 SP 患儿预后作为自变量(预后良好=0、预后不良=1),进行多因素 logistic 回归分析显示:合并心力衰竭以及 circFADS2、circESPL1 表达增加是 SP 患儿预后不良的危险因素( $P<0.05$ )。

表5 SP 患儿预后影响因素的多因素 logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of prognostic factors in children with SP

因素	$\beta$ 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄(岁)(>3岁 vs ≤3岁)	-0.196	1.009	0.822	0.647~1.478	0.252
性别(男 vs 女)	0.184	1.382	1.202	0.831~1.578	0.186
心力衰竭(无 vs 有)	0.849	9.393	2.337	1.412~5.582	<0.001
circFADS2 (连续变量)	2.201	22.793	9.034	3.743~25.150	<0.001
circESPL1 (连续变量)	2.470	16.524	11.817	3.592~38.872	<0.001

## 2.4 circFADS2、circESPL1 对 SP 患儿预后的 ROC 预测分析

外周血 circFADS2、circESPL1 两者联合检测预测预后的 AUC 显著高于单独检测( $P<0.05$ )。见表6、图1。

表6 circFADS2、circESPL1 对 SP 患儿预后的 ROC 分析

Table 6 ROC prediction analysis of prognosis of children with SP by circFADS2 and circESPL1

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% CI	约登指数	P 值
circFADS2	84.62	61.90	0.768	0.678~0.858	0.465	<0.001
circESPL1	89.74	57.14	0.658	0.537~0.778	0.469	<0.001
两者联合	84.62	71.43	0.872	0.806~0.939	0.561	<0.001

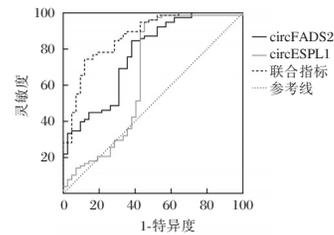


图1 circFADS2、circESPL1 预测 SP 患儿预后的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of circFADS2 and circESPL1 predicting the prognosis of children with SP

## 3 讨论

儿童 SP 的病情变化快、治疗难度大,具有较高的死亡风险。目前 SP 患儿病情及预后的评估尚缺乏统一的规范性指标,临床医生主要通过临床症状和体征、实验室指标和影像学表现对病情

和预后进行评估,其准确性、时效性受操作者经验的影响较大,不利于及时对 SP 病情做出准确判断,进而延误治疗、影响预后。

炎症反应激活在 SP 发生及病情进展中发挥关键作用,研究资料显示,血清炎症标志物对 SP 的病情及预后具有评估价值<sup>[6-7]</sup>。CircRNA 的生物学作用广泛,多种 circRNAs 参与炎症反应的调控,其中 circFADS2 和 circESPL1 两种 circRNAs 参与肺部炎症反应的调控。临床研究结果显示:脓毒症肺损伤患者外周血 circFADS2 表达水平增加<sup>[3]</sup>;细胞实验表明脂多糖诱导肺上皮细胞炎症损伤模型中两种 circRNAs 呈高表达状态<sup>[3-4]</sup>。以上结果提示 circFADS2 和 circESPL1 在肺部炎症激活过程中表达增加,可能参与分布炎症激活的调控。本研究结果与脂多糖诱导肺上皮细胞炎症损伤模型中 circFADS2 和 circESPL1 表达增加的结果吻合,表明在 SP 的发病过程中存在 circFADS2 和 circESPL1 的表达增加,两种 circRNAs 高表达能够参与炎症反应调控、促进炎症反应级联放大,进而导致 SP 的发生发展。

CircFADS2 和 circESPL1 在炎症反应的级联放大过程中起促进作用,相关的细胞实验结果表明在脂多糖诱导肺上皮细胞炎症损伤模型中“敲低”两种 circRNAs 的表达显著抑制炎症反应、减轻细胞损伤<sup>[3-4]</sup>。除肺上皮细胞相关的研究外,骨关节相关的研究也证实 circFADS2 在关节软骨细胞中发挥抗炎作用<sup>[8-9]</sup>。目前已知炎症反应对 SP 的病情进展具有促进作用,异常激活的炎症反应会损伤肺泡上皮,引起肺泡充血和水肿,进而影响肺泡换气功能、导致低氧血症并增加呼吸衰竭风险<sup>[10-12]</sup>。本研究结果提示高表达的 circFADS2 和 circESPL1 与 SP 病情加重有关,与之相关的机制可能是两种 circRNAs 高表达并促进肺组织炎症反应发生级联放大,进而影响肺泡换气功能、导致 SP 病情加重。

SP 患儿的死亡风险较高,尽早评估死亡风险有助于指导指定个体化治疗方案、降低患儿死亡风险。相关研究资料显示,合并心力衰竭或其他基础疾病是 SP 患儿预后不良的危险因素<sup>[13-14]</sup>,也有研究报道血清炎症标志物的水平增加是 SP 患儿预后不良的危险因素<sup>[15-16]</sup>。本研究通过 logistic 回归分析 SP 患儿预后的影响因素,结果显示:合并心力衰竭以及 circFADS2、circESPL1 表达增加是 SP 患儿预后不良的危险因素。以上分析结果中合并心力衰竭是预后不良危险因素的结果与既

往于海明<sup>[14]</sup>的研究结果一致;circFADS2 和 circESPL1 增加是预后不良危险因素的结果与两种 circRNAs 激活炎症反应的生物学作用、炎症反应影响 SP 预后的研究结果吻合,由此进一步明确 circFADS2 和 circESPL1 高表达参与 SP 的病情进展、可导致预后不良风险增加。最后通过 ROC 曲线分析证实:外周血 circFADS2 和 circESPL1 联合检测对 SP 患儿的预后价值优于单独检测。

综上所述,SP 患儿外周血中 circFADS2、circESPL1 表达增加,两种 circRNAs 表达增加与病情进展、预后不良相关,联合检测外周血 circFADS2、circESPL1 表达水平对 SP 预后具有预测价值。以上结果为今后临床上使用 circFADS2、circESPL1 进行 SP 病情和预后的评估提供了依据。

#### 参考文献

- [1] 周丽,蒋颀,王森,等. 2015-2017年上海市儿童医院重症社区获得性肺炎比例与流行特点[J]. 实用预防医学, 2019, 26(3): 282-285.
- [2] Florin TA, Ambroggio L, Brokamp C, et al. Biomarkers and Disease Severity in Children With Community-Acquired Pneumonia[J]. Pediatrics, 2020, 145(6): e20193728.
- [3] Hong X, Li S, Wang J, et al. Circular RNA circFADS2 is overexpressed in sepsis and suppresses LPS-induced lung cell apoptosis by inhibiting the maturation of miR-15a-5p [J]. BMC Immunol, 2021, 22(1): 29.
- [4] Liang Y, Miao Y, Xiang J. Circular RNA circESPL1 knock-down alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced lung cell injury via sponging miR-326 to regulate MAPK14 [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 112: 109146.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [6] Fan F, Lv J, Yang Q, et al. Clinical characteristics and serum inflammatory markers of community-acquired mycoplasma pneumonia in children [J]. Clin Respir J, 2023, 17(7): 607-617.
- [7] 关敏,白雪梅. 几种常见炎症因子在小儿重症肺炎支原体肺炎中的临床意义[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(5): 371-374.
- [8] Li G, Tan W, Fang Y, et al. circFADS2 protects LPS-treated chondrocytes from apoptosis acting as an interceptor of miR-498/mTOR cross-talking [J]. Aging, 2019, 11(10): 3348-3361.
- [9] Zhang H, Ge J, Lu X. CircFADS2 is downregulated in osteoarthritis and suppresses LPS-induced apoptosis of chondrocytes by regulating miR-195-5p methylation [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2021, 96: 104477.

# MLPR、NLR、RDW对老年AECOPD患者合并肺栓塞的评估价值

邢芳远\* 郭小霞 郭瑞霞

**[摘要]** **目的** 探讨单核细胞/大血小板比值(MLPR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、红细胞分布宽度(RDW)对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者合并慢性阻塞性肺病急性加重的评估价值。**方法** 选取2020年1月至2022年12月邯郸市第一医院收治的118例老年AECOPD合并肺栓塞患者作为观察组,并根据FEV1占预计值的百分比(FEV1%pred)水平分为轻度、中度、重度、极重度,选取同期80例老年AECOPD未合并肺栓塞患者为对照组。对比两组一般临床资料,探讨影响老年AECOPD患者合并肺栓塞的危险因素;评估MLPR、NLR、RDW水平对老年AECOPD患者合并肺栓塞的诊断效能及与疾病严重程度的相关性。**结果** 观察组病程、MLPR、NLR、RDW、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体均高于对照组,差异有统计学意义( $t=7.409、17.995、10.733、8.724、13.983、7.829、10.596, P<0.05$ ); Logistic分析显示,病程、MLPR、NLR、RDW、PLR、FIB、D-二聚体均为老年AECOPD患者合并肺栓塞的独立危险因素( $P<0.05$ ); MLPR、NLR、RDW三者单独及联合检测诊断AUC分别为0.866、0.835、0.795、0.937,联合检测优于单一检测( $P<0.05$ );老年AECOPD患者合并肺栓塞MLPR、NLR、RDW水平为极重度>重度>中度>轻度,差异有统计学意义( $F=126.998、37.074、34.927, P<0.05$ ); Spearman分析显示,MLPR、NLR、RDW与疾病严重程度呈正相关( $r=0.865、0.775、0.661, P<0.05$ )。**结论** 老年AECOPD患者合并肺栓塞时MLPR、NLR、RDW水平升高并与疾病严重程度呈正相关,三者联合检测对老年AECOPD患者合并肺栓塞具有良好的诊断效能。

**[关键词]** AECOPD; 肺栓塞; MLPR; NLR; RDW

## Evaluation value of MLPR, NLR and RDW in elderly patients with AECOPD complicated with pulmonary embolism

XING Fangyuan\*, GUO Xiaoxia, GUO Ruixia

(The Second Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Hospital of Handan, Handan, Hebei, China, 056000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the value of monocyte/large platelet ratio (MLPR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and red blood cell distribution width (RDW) in the assessment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with AECOPD. **Methods** A total of 118 elderly patients with AECOPD complicated by pulmonary embolism were admitted to the First Hospital of Handan City from January 2020 to December 2022 and were selected as the observation group. They were divided into categories of mild, moderate, severe and extremely severe based on the percentage of FEV1 in the predicted value (FEV1 % pred). Additionally, 80 elderly patients with AECOPD without pulmonary embolism were selected as the control group. The general clinical data of the two groups were compared to explore the risk factors for elderly patients with AECOPD complicated by pulmonary embolism. The study aimed to evaluate the diagnostic efficacy of MLPR, NLR and RDW levels in elderly AECOPD patients with pulmonary embolism and their correlation with disease severity. **Results** The duration of the disease, along with MLPR, NLR, RDW, PLR,

基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划项目(21422083064)

作者单位:河北省邯郸市第一医院呼吸与危重症医学二科,河北,邯郸056000

\*通信作者:邢芳远, E-mail: xfy1233212023@163.com

FIB and D-dimer levels in the observation group were higher compared to those in the control group. These differences were statistically significant ( $t=7.409, 17.995, 10.733, 8.724, 13.983, 7.829, 10.596, P<0.05$ ). Logistic analysis showed that disease duration, MLPR, NLR, RDW, PLR, FIB and D-dimer were independent risk factors for elderly AECOPD complicated with pulmonary embolism ( $P<0.05$ ). The AUC values for MLPR, NLR and RDW were 0.866, 0.835, 0.795 and 0.937, respectively, with the AUC values being higher than those of single detection ( $P<0.05$ ). The levels of MLPR, NLR and RDW in elderly patients with pulmonary embolism were categorized as extremely severe, severe, moderate, mild, with statistically significant differences ( $F=126.998, 37.074, 34.927, P<0.05$ ). Spearman analysis showed that MLPR, NLR, and RDW were positively correlated with disease severity ( $r=0.865, 0.775, 0.661, P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of MLPR, NLR and RDW increased and were positively correlated with the severity of the disease in elderly AECOPD patients with pulmonary embolism. The combined detection of MLPR, NLR and RDW showed good diagnostic efficacy in elderly AECOPD patients with pulmonary embolism.

**[KEY WORDS]** AECOPD; Pulmonary embolism; MLPR; NLR; RDW

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的慢性呼吸系统疾病,患者机体处于持续性的缺氧状态,导致血管内皮细胞损伤、凝血因子活性增加使血液处于高凝状态,增加心血管疾病及血栓风险<sup>[1]</sup>。慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是 COPD 的一种急性加重状态,患者表现为临床症状加剧及严重的肺功能障碍。流行病学调查显示<sup>[2]</sup>, 28%~51%的 AECOPD 患者出现继发肺栓塞,然而 AECOPD 与肺栓塞的临床表现具有高度相似性,容易导致漏诊、误诊,错失最佳治疗时机。CT 肺动脉造影是临床诊断 AECOPD 合并肺栓塞首选的检查方法,但 CT 肺动脉造影技术水平要求较高且具有一定创伤性,且受患者自身条件限制,如危重症患者、肾功能损伤、造影剂不耐受等,因此 AECOPD 合并肺栓塞的早期诊断仍是一个艰巨任务<sup>[3]</sup>。通过检测实验室指标早期识别及辅助诊断 AECOPD 合并肺栓塞越来越受到关注,本研究探讨了单核细胞/大血小板比值(monocyte/large platelet ratio, MLPR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)对老年 AECOPD 患者合并肺栓塞的评估价值,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 12 月邯郸市第一医院收治的 118 例老年 AECOPD 合并肺栓塞患者作为观察组,选取同期 80 例老年 AECOPD 未合并

肺栓塞患者为对照组。观察组纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)》<sup>[4]</sup>中老年 AECOPD 诊断标准,患者出现急性加剧的咳嗽、脓性痰液、痰量增多、呼吸困难等症状;②符合《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》<sup>[5]</sup>中肺栓塞诊断标准,经 CTPA 检查等明确诊断为肺栓塞;③年龄 $\geq 60$ 岁;④意识清醒、沟通认知能力正常,患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①合并原发支气管扩张、哮喘、肺结核、间质性肺疾病等其他呼吸系统疾病;②合并免疫系统疾病、血液系统疾病、感染性疾病、恶性肿瘤、精神疾病等;③合并严重肝肾功能衰竭、心功能不全;④既往有肺部外科手术史,因手术、外伤等引起的肺栓塞。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料

收集患者性别、年龄、病程、体重指数、合并基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病)。

#### 1.2.2 实验室指标检测

采集患者空腹静脉血 5 mL 置于抗凝管中,采用迈瑞 BC-760CS 全自动血液细胞分析仪检测 RDW、单核细胞计数(monocyte count, MONO)、大血小板计数(large platelet count, LPC)、中性粒细胞(neutrophils, NEU)、淋巴细胞(lymphocytes, LYM)、白细胞(white blood cells, WBC)、血小板(platelets, PLT)计数,计算 MLPR、NLR、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)值;采用迈瑞 CX-9000 全自动凝血分析仪检测纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体水平;采用罗氏 cobas b 123 全自动血气分析仪检测动脉血氧分压动脉血二氧化

碳分压 (partial pressure of carbon dioxide in artery, Pa CO<sub>2</sub>)、(partial pressure of oxygen in artery, Pa O<sub>2</sub>)。

### 1.2.3 疾病严重程度<sup>[6]</sup>

根据 FEV1 占预计值的百分比 (FEV1 predicted, FEV1% pred) 将老年 AECOPD 合并肺栓塞患者分为极重度 (FEV1% pred <30%)、重度 (30% ≤ FEV1% pred <50%)、中度 (50% ≤ FEV1% pred <80%)、轻度 (FEV1% pred ≥80%)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 对数据进行统计分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 进行 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析。计数资料用 *n*(%) 表示, 进行  $\chi^2$  检验, 相关性分析采用 Spearman 分析, 多因素分析采用 Logistic 回归分析, 并采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 MLPR、NLR、RDW 对老年 AECOPD 患者合并肺栓塞诊断效能。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 影响老年 AECOPD 患者合并肺栓塞单因素分析

两组性别、年龄、体重指数、合并基础疾病 (高血压、糖尿病、冠心病)、WBC、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> 比较差异无统计学意义 (*P*>0.05); 观察组病程、MLPR、NLR、RDW、PLR、FIB、D-二聚体水平均高于对照组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 1。

### 2.2 影响老年 AECOPD 患者合并肺栓塞多因素分析

以老年 AECOPD 患者合并肺栓塞为因变量, 以单因素分析有统计学意义的项目为自变量行 Logistic 多因素回归分析, 结果显示病程、MLPR、NLR、RDW、PLR、FIB、D-二聚体均为老年 AECOPD 患者合并肺栓塞的独立危险因素 (*P*<0.05)。见表 2。

### 2.3 MLPR、NLR、RDW 对老年 AECOPD 患者合并肺栓塞诊断效能

ROC 曲线结果显示, MLPR、NLR、RDW 三者联合检测优于单一检测 (*P*<0.05)。见表 3、图 1。

### 2.4 不同疾病严重程度患者 MLPR、NLR、RDW 比较

老年 AECOPD 合并肺栓塞患者 MLPR、NLR、RDW 水平为极重度>重度>中度>轻度, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 4。

表 1 影响老年 AECOPD 患者合并肺栓塞单因素分析  
[( $\bar{x} \pm s$ ), *n*(%)]

Table 1 Analysis of single factors affecting elderly patients with AECOPD combined with pulmonary embolism  
[( $\bar{x} \pm s$ ), *n*(%)]

项目	观察组 ( <i>n</i> =118)	对照组 ( <i>n</i> =80)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
性别(例)				
男	68(57.63)	47(58.75)	0.025	0.875
女	50(42.37)	33(41.25)		
年龄(岁)	74.51±8.26	73.75±8.63	0.624	0.533
病程(天)	3.41±0.67	2.74±0.55	7.409	<0.001
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.75±3.43	23.26±3.28	1.004	0.317
合并基础疾病(例)				
高血压	33(27.97)	21(26.25)	0.071	0.790
糖尿病	16(13.56)	10(12.50)	0.047	0.829
冠心病	14(11.86)	8(10.00)	0.136	0.712
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	7.64±0.79	7.58±0.74	0.538	0.591
MLPR(%)	1.55±0.39	0.74±0.12	17.995	<0.001
NLR(%)	4.65±1.05	3.13±0.86	10.733	<0.001
RDW(%)	15.42±2.03	13.11±1.48	8.724	<0.001
PLR(%)	24.34±3.09	31.54±4.15	13.983	<0.001
FIB(g/L)	5.07±0.83	4.16±0.76	7.829	<0.001
D-二聚体(μg/mL)	2.31±0.54	1.58±0.36	10.596	<0.001
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	60.39±8.25	61.27±8.71	0.720	0.472
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	40.51±7.06	41.82±7.13	1.276	0.203

表 2 影响老年 AECOPD 合并肺栓塞多因素分析

Table 2 Analysis of multiple factors affecting elderly patients with AECOPD combined with pulmonary embolism

组别	$\beta$ 值	SE值	Wald/ $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	<i>P</i> 值
病程	0.687	0.278	6.107	1.988	1.153~3.428	0.013
MLPR	1.113	0.302	13.582	3.044	1.684~5.501	<0.001
NLR	0.975	0.291	11.226	2.651	1.499~4.690	<0.001
RDW	0.893	0.277	10.393	2.442	1.419~4.204	0.001
PLR	1.024	0.286	12.819	2.784	1.589~4.877	<0.001
FIB	0.844	0.284	8.832	2.326	1.333~4.058	0.002
D-二聚体	1.076	0.324	11.090	2.933	1.554~5.535	<0.001

表 3 MLPR、NLR、RDW 对老年 AECOPD 患者合并肺栓塞诊断效能

Table 3 Diagnostic efficacy of MLPR, NLR and RDW in elderly patients with AECOPD combined with pulmonary embolism

指标	截断值	AUC	95% CI	约登指数	特异度	灵敏度	<i>P</i> 值
MLPR	1.410	0.866	0.816~0.916	0.683	0.930	0.753	<0.001
NLR	3.690	0.835	0.779~0.891	0.559	0.712	0.847	<0.001
RDW	15.055	0.795	0.692~0.825	0.447	0.837	0.610	<0.001
联合诊断		0.937	0.905~0.969	0.739	0.915	0.824	<0.001

### 2.5 MLPR、NLR、RDW 与疾病严重程度相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示, MLPR、NLR、RDW 与疾病严重程度呈正相关 ( $r=0.865$ 、 $0.775$ 、 $0.661$ , *P*<0.05)。

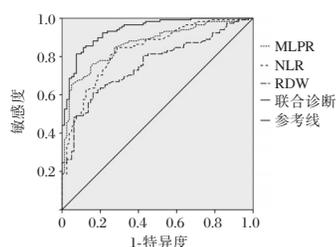


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

表4 不同疾病严重程度MLPR、NLR、RDW比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 4 Comparison of MLPR, NLR and RDW of different disease severity ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MLPR (%)	NLR (%)	RDW (%)
轻度	28	0.81±0.14	3.27±0.75	13.54±1.36
中度	46	1.46±0.27 <sup>a</sup>	4.35±0.81 <sup>a</sup>	15.05±1.54 <sup>a</sup>
重度	27	1.92±0.33 <sup>ab</sup>	5.26±1.03 <sup>ab</sup>	16.87±1.49 <sup>ab</sup>
极重度	17	2.42±0.34 <sup>abc</sup>	6.76±1.12 <sup>abc</sup>	17.21±1.56 <sup>abc</sup>
F值		126.998	37.074	34.927
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,与中度比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,与重度比较<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

COPD患者表现为慢性气道炎症反应,随着病情加重,炎症反应加剧并累及肺部、肺外部器官甚至引起全身系统性炎症反应<sup>[7]</sup>。AECOPD患者机体处于炎症高反应阶段,炎症因子大量释放并过度激活导致血管内皮细胞损伤,组织因子释放增加,血小板活化,加之机体长期慢性缺氧引起红细胞、血红蛋白代偿性增多,血液粘稠性增加,血液处于高凝状态,导致血栓前状态及微血栓形成<sup>[8]</sup>。肺栓塞是AECOPD常见的并发症,内皮细胞损伤、血小板活化、血液黏度增加引起肺循环外源性或内源性血栓栓子形成堵塞肺动脉,导致肺循环功能障碍及整个呼吸系统损伤,随着年龄的增长AECOPD合并肺栓塞风险也在增加。老年人日常活动能力减弱,血液流速缓慢,加之急性加重的呼吸系统阻塞性疾病造成肺功能下降,机体严重缺氧,部分患者需要长期卧床,进一步造成血液瘀滞,是AECOPD合并肺栓塞高风险群体<sup>[9]</sup>。早期诊断并及时治疗可以大大降低老年AECOPD合并肺栓塞死亡率,改善患者预后。

本研究结果发现老年AECOPD合并肺栓塞患者MLPR、NLR、RDW水平较AECOPD未合并肺栓塞患者均升高,且与疾病严重程度呈正相关性。究其原因,老年AECOPD合并肺栓塞患者慢

性炎症反应及内皮细胞损伤激活单核细胞介导的外源性凝血过程,并增加炎症因子介导的凝血功能亢进,增加了白细胞-内皮细胞-血小板的相互作用,促发血栓形成启动的先决条件,大血小板迅速聚集粘附,促进血栓形成,血小板消耗性减低,MLPR水平升高<sup>[10-12]</sup>。老年AECOPD合并肺栓塞患者NLR水平升高提示患者处于炎症高反应阶段<sup>[13]</sup>。NLR是全身炎症以及全血细胞计数中性粒细胞和淋巴细胞之间平衡的综合表现,提供了有关机体炎症状态的信息,中性粒细胞产生氧自由基、弹性蛋白酶、过氧化物酶和其他炎症介质介导组织和内皮细胞损伤是导致老年AECOPD凝血功能紊乱、血栓形成的重要原因<sup>[14]</sup>。尽管其内在机制尚不明确,但越来越多研究证实RDW与老年AECOPD合并肺栓塞存在一定相关性<sup>[15]</sup>。RDW是炎症活动的一个可替代生物标志物,机体长期慢性缺氧状态使红细胞代偿性增加,而全身炎症反应影响促红细胞生成素生成,影响红细胞成熟,导致RDW升高<sup>[16]</sup>。RDW升高影响了红细胞形变能力,促进红细胞聚集及血流动力学改变,血液黏度增加,促进红细胞与内皮细胞粘附,形成血管栓塞<sup>[17-18]</sup>。NLR反应了机体炎症反应状态,MLPR与凝血功能激活及血栓形成有关,RDW是机体炎症反应及血流动力学改变潜在生物标志物,本研究通过Logistic多因素回归分析显示,MLPR、NLR、RDW均是老年AECOPD合并肺栓塞的危险因素,三者联合检测诊断AUC达到0.937,具有较高的临床诊断效能,其水平升高是老年AECOPD并发肺栓塞的早期预警信号,并且随着患者病情加重而持续升高,通过对患者MLPR、NLR、RDW水平的检测和分析,可以老年AECOPD合并肺栓塞患者临床诊断和病情评估提供依据,为临床治疗方案的调整提供参考,且指标临床易得,可以对患者疾病不同时期MLPR、NLR、RDW水平进行持续的监测,动态评估老年AECOPD患者疾病进展,对肺栓塞并发症进行早期的预警和风险评估,减少老年AECOPD合并肺栓塞发生并提高对疾病的预防和控制效果。

综上所述,MLPR、NLR、RDW与老年AECOPD患者合并肺栓塞具有一定相关性,三者联合诊断对老年AECOPD患者合并肺栓塞具有良好的诊断效能。本研究尚存在一定的局限,回顾性的研究分析存在一定潜在影响因素且为单中心研究,

纳入病例仅限于本院,可能造成研究结果的偏倚,未来还需进一步扩大样本量,进行多中心的前瞻性研究对本研究结果进行验证。

## 参考文献

- [1] 刘鹏,季颖群. 血浆D-二聚体阈值对慢性阻塞性肺疾病急性加重并发肺栓塞诊断策略的影响[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(2): 137-141.
- [2] 辜海涛,陈雪春,黄炜祺. 红细胞分布宽度结合血小板参数对老年AECOPD患者合并肺栓塞的评估价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(10): 2390-2394.
- [3] Chaudhary N, Khan UH, Shah TH, et al. Prevalence and predictors of pulmonary embolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lung India*, 2021, 38(6): 533-539.
- [4] 蔡柏嵩,陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [6] 刘德义,马胜喜,赵振波. AECOPD患者血清炎症因子、D-D、FIB、ET-1及sTREM-1的变化及其意义[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(22): 4955-4957.
- [7] 李萍,朱玉芬,张繁,等. AECOPD患者IL-13、FB及NT-proBNP水平与肺通气功能的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 1024-1027.
- [8] Fu X, Zhong Y, Xu W, et al. The prevalence and clinical features of pulmonary embolism in patients with AE-COPD: A meta-analysis and systematic review [J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0256480.
- [9] Divo MJ, Marin JM, Casanova C, et al. Comorbidities and mortality risk in adults younger than 50 years of age with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 267.
- [10] 张玥,亓雪,刘湘,等. 血小板参数、纤维蛋白原和D-二聚体对深静脉血栓形成的诊断价值[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(9): 906-911.
- [11] 杨军,袁开芬,张婷玉,等. 单核细胞/大血小板比率对慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺栓塞的诊断价值[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(9): 957-962.
- [12] 李惠萍,胡安民,高伟,等. 单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值与急性肺栓塞的相关性[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(2): 131-135.
- [13] Köse N, Yıldırım T, Akın F, et al. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(2): 248-253.
- [14] Liu C, Zhan HL, Huang ZH, et al. Prognostic role of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and albumin for 30-day mortality in patients with postoperative acute pulmonary embolism [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 180.
- [15] Farah R, Nseir W, Kagansky D, et al. The role of neutrophil-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in detecting patients with acute venous thromboembolism [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1): e23010.
- [16] Xing X, Deng Y, Zhu Y, et al. Red cell distribution width for prognosis in patients with pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(10): 901-907.
- [17] 孙峰,燕存子,夏宇,等. 不伴红细胞增多的慢性阻塞性肺疾病患者并发肺栓塞的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(24): 3018-3022.
- [18] 辜海涛,陈雪春,黄炜祺. 红细胞分布宽度结合血小板参数对老年AECOPD患者合并肺栓塞的评估价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(10): 2390-2394.
- [10] Davis D, Thadhani J, Choudhary V, et al. Advancements in the Management of Severe Community-Acquired Pneumonia: A Comprehensive Narrative Review [J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e46893.
- [11] 郭璇,宋瑶,阿布来提·阿不都哈尔. 肺炎支原体感染合并川崎病患儿血清IL-6、IL-8及IL-10水平与冠状动脉损伤的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8): 1069-1073.
- [12] Song S, Xu Y. A retrospective study of the clinical characteristics of 9 children with pulmonary embolism associated with *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* [J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 370.
- [13] 陈小妮,付亚芳,李缓,等. 血清sTREM-1、KL-6和肽素水平与儿童重症肺炎及其预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(7): 1187-1190.
- [14] 于海明,王德兴,刘晓萌,等. 血清PTX3、copeptin联合测定对重症肺炎儿童预后的预测价值探讨[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(3): 300-304.
- [15] Xiang WQ, Li L, Wang BH, et al. Profiles and predictive value of cytokines in children with human metapneumovirus pneumonia [J]. *Virology*, 2022, 19(1): 214.
- [16] 李娟,颜维孝,马如海,等. 重症MPP患儿外周血Th1/Th2类细胞因子变化及对近期预后不良的预测分析[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(10): 2222-2226.

(上接第598页)

# 腹腔镜疝囊高位结扎术治疗小儿腹股沟疝对 WBC、CRP 水平及 1 年复发率的影响

许恕<sup>1\*</sup> 周正武<sup>2</sup> 付伟<sup>1</sup> 李浩浩<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探究腹腔镜疝囊高位结扎术治疗小儿腹股沟疝对白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)水平及1年复发率的影响。**方法** 选择2017年1月至2022年1月来金寨县中医医院就诊的腹股沟疝患儿60例,根据手术方式的不同,分为腹腔镜组( $n=30$ )和传统组( $n=30$ ),传统组采用传统开放式疝囊高位结扎术,腹腔镜组采用腹腔镜疝囊高位结扎术。比较两组患儿围手术期指标,术前及术后12h的应激指标WBC及CRP水平,术后6、12、24h的疼痛(VAS)评分。随访1年,观察复发情况及并发症发生情况。**结果** 腹腔镜组的手术时间、下床活动时间、住院时间均短于传统组( $t=13.519、14.434、6.280, P<0.05$ ),术中出血量低于传统组( $t=13.351, P<0.05$ );术后,两组患儿的WBC及CRP水平均升高,较术前差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但腹腔镜组低于传统组,差异有统计学意义( $t=5.984、6.562, P<0.05$ );术后6、12、24h,腹腔镜组的VAS评分均低于传统组( $t=4.111、4.989、4.864, P<0.05$ );随访1年,腹腔镜组和传统组的复发率分别为0.00%、3.33%,两组比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.017, P>0.05$ );术后,腹腔镜组的并发症发生率为3.33%,低于传统组的30.00%( $\chi^2=7.680, P<0.05$ )。**结论** 腹腔镜疝囊高位结扎术治疗小儿腹股沟疝创伤小,能有效改善炎症反应水平,术后疼痛轻、并发症少,有利于患儿术后恢复,且复发率较低。

**[关键词]** 腹腔镜疝囊高位结扎术;腹股沟疝;小儿;白细胞计数;C反应蛋白

## Effects of laparoscopic high ligation of the hernial sac on WBC, CRP levels and the 1-year recurrence rate in children with inguinal hernia

XU Shu<sup>1\*</sup>, ZHOU Zhengwu<sup>2</sup>, FU Wei<sup>1</sup>, LI Haohao<sup>1</sup>

(1. The First Ward of Surgery Department, Jinzhai County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an, Anhui, China, 237300; 2. Department of Emergency Surgery, Lu'an Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Lu'an, Anhui, China, 237000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effects of laparoscopic high ligation of the hernial sac on white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP) levels and the 1-year recurrence rate in children with inguinal hernia. **Methods** A total of 60 children with inguinal hernias were treated at Jinzhai County Hospital of Traditional Chinese Medicine between January 2017 and January 2022. They were divided into two groups based on the surgical method used: laparoscopic group ( $n=30$ ) and traditional group ( $n=30$ ). The traditional group underwent traditional open high ligation of the hernial sac, while the laparoscopic group received laparoscopic high ligation of the hernial sac. Perioperative indexes, levels of stress markers (WBC, CRP) before and 12 hours after surgery, and Visual Analogue Scale (VAS) scores at 6, 12 and 24 hours post-surgery were compared between the two groups. Recurrence and complications were observed during a one-year follow-up period. **Results** The operation time, leaving bedtime and hospitalization time in the laparoscopic group were shorter than those in the traditional group ( $t=13.519, 14.434, 6.280, P<0.05$ ). Additionally, intraoperative blood loss was lower in the laparoscopic group compared to the traditional group ( $t=13.351, P<0.05$ ). After surgery, lev-

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a070)

作者单位:1.金寨县中医医院外科一病区,安徽,六安237300

2.安徽医科大学六安附属医院急诊外科,安徽,六安237000

\*通信作者:许恕, E-mail: xushu20230628@163.com

els of WBC and CRP increased in both groups, with a statistically significant difference compared to pre-surgery levels ( $P<0.05$ ). The levels of WBC and CRP in the laparoscopic group were lower than those in the traditional group, and the difference was statistically significant ( $t=5.984, 6.562, P<0.05$ ). At 6, 12 and 24 hours post-surgery, VAS scores in the laparoscopic group were lower than those in the traditional group ( $t=4.111, 4.989, 4.864, P<0.05$ ). After a 1-year of follow-up, there was no significant difference in recurrence rates between the laparoscopic group and the traditional group (0.00% vs 3.33%,  $\chi^2=1.017, P>0.05$ ). After surgery, the incidence of complications in laparoscopic group was lower than that in traditional group (3.33% vs 30.00%,  $\chi^2=7.680, P<0.05$ ).

**Conclusion** The laparoscopic high ligation of the hernial sac is a minimally traumatic treatment for children with inguinal hernias. This procedure effectively reduces inflammatory response, resulting in mild postoperative pain and fewer complications. It also promotes quicker postoperative recovery for children, with a low recurrence rate.

**[KEY WORDS]** Laparoscopic high ligation of hernial sac; Inguinal hernia; Child; WBC; CRP

腹股沟疝是小儿常见疾病,总发病率为0.8~4.4%,男孩的发病率高于女孩,患儿因腹壁先天性发育异常,导致腹腔内脏器外突出形成疝囊,易引起疝内容物嵌顿、绞窄,从而引发肠梗阻、穿孔等<sup>[1]</sup>。临床上采用传统开放疝囊高位结扎术进行治疗,虽操作简单,但切口较长,患儿住院时间较长,术后并发症较多,会延长患儿恢复时间<sup>[2]</sup>。随着微创理念的发展,腹腔镜已用于腹股沟疝治疗中,腹腔镜疝囊高位结扎术的手术入路为穿刺孔,切口小且美观,术野开阔,操作更为准确,术后恢复快,同时可发现对侧隐藏疝,避免二次手术<sup>[3]</sup>。手术不可避免的会对机体形成创伤,导致应激指标的变化,而C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种急性时相蛋白,研究表明其含量与所受创伤成正比,能反应创伤程度;同时患者受到创伤时,白细胞功能变得活跃,白细胞计数(White blood cell count, WBC)与创伤严重程度相关<sup>[4]</sup>。以最小的创伤达到最佳的治疗效果是现代外科的发展趋势。本文通过腹腔镜疝囊高位结扎术与传统术式治疗小儿腹股沟疝,比较两种术式对患儿WBC、CRP水平及复发情况影响,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2017年1月至2022年1月来金寨县中医医院就诊的腹股沟疝患儿60例,根据手术方式的不同,分为腹腔镜组( $n=30$ )和传统组( $n=30$ )。纳入标准:①符合腹股沟疝<sup>[5]</sup>诊断标准,均为初次发作;②无腹部手术史,年龄 $<6$ 岁;③临床资料完整;④患儿家属知情并同意参与本研究。本研究经医学伦理委员会同意。排除标准:①伴有恶性肿瘤患儿;②嵌顿疝、绞窄性腹股沟疝、难复性疝、

复发疝患儿;③不能耐受气腹的腹股沟疝者;④存在全身性感染患儿;⑤伴有严重精神障碍患儿。

### 1.2 方法

两组患儿术前均禁食禁饮6h,采用麻醉药物相同,均由同一组人员完成手术。传统组采用传统开放式疝囊高位结扎术,患者全麻,取患儿侧下腹部患侧皮肤横纹处作切口(双侧则在对侧取相同切口),以2.0cm左右为宜,逐层切开皮肤及皮下组织,解剖游离疝囊至疝颈部,荷包缝合,并在高位将疝囊结扎,分层关闭切口。

腹腔镜组采用腹腔镜疝囊高位结扎术,患儿全麻取平卧位,于脐上做约0.5cm小切口,气腹压力保持8~10mmHg,保障术野充分,置入腹腔镜,探查有无隐匿疝,疝的大小及内容物具体情况,同时观察患儿腹腔脏器有无出血情况,于疝门处内环口的体表投影位置做2mm操作孔,采用疝针进行穿刺,穿刺针进入腹膜外间隙层,于内环口12点体表处穿入,于腹膜下潜行后于6点穿入腹腔,完成内外侧半周缝合,助手协助挤压阴囊及腹股沟管,将疝囊内气体挤压干净,体外打结完成疝囊高位结扎。

### 1.3 观察指标

①两组患儿疼痛情况比较:术后6、12、24h,采用视觉疼痛模拟评分(VAS)<sup>[6]</sup>进行评估,将标有0~10cm的有刻度线段给患儿看,让其指出对应疼痛评分,总分10分,0为无痛,10分剧痛且难以忍受。②两组患儿WBC及CRP水平:术前及术后12h,采集患儿末梢血3mL,进行血常规检测,仪器为美国UniCel DxH 800 Coulter血液分析仪,记录WBC变化;CRP采用免疫散射比浊法检验,仪器为美国Beckman公司生产的MAGE 800分析仪。③两组患儿术后复发率比较:随访1年,采用

电话、微信或门诊方式,记录两组患儿复发人数,复发情况参考文献<sup>[7]</sup>。④两组并发症发生情况比较:记录两组患儿并发症发生的人数。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿的一般资料比较

两组患儿的一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。表 1。

### 2.2 两组患儿围手术期指标比较

腹腔镜组的手术时间、下床活动时间、住院时间均短于传统组( $P < 0.05$ ),术中出血量均低于传统组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患儿围手术期指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	<i>n</i>	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	下床活动时间 (h)	住院时间 (d)
腹腔镜组	30	10.43±2.48	1.24±0.36	7.45±0.41	3.87±1.03
传统组	30	20.54±3.26	3.49±0.85	9.52±0.67	5.64±1.15
<i>t</i> 值		13.519	13.351	14.434	6.280
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 两组患儿术后 VAS 评分比较

术后 6、12、24 h,腹腔镜组的 VAS 评分均低于传统组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患儿术后 VAS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Table 3 Comparison of postoperative VAS scores between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , point)

组别	<i>n</i>	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h
腹腔镜组	30	3.46±0.93	2.84±0.91	2.16±0.72
传统组	30	4.57±0.85	3.92±0.76	3.24±0.98
<i>t</i> 值		4.111	4.989	4.864
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 两组患儿 WBC、CRP 水平比较

术后,两组患儿的 WBC 及 CRP 水平均升高( $P < 0.05$ ),但腹腔镜组低于传统组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患儿 WBC、CRP 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	<i>n</i>	WBC( $10^9/L$ )		CRP( $\mu g/mL$ )	
		术前	术后	术前	术后
腹腔镜组	30	5.17±1.02	9.68±1.37 <sup>a</sup>	4.38±0.87	8.59±1.06 <sup>a</sup>
传统组	30	5.36±1.13	12.41±2.09 <sup>a</sup>	4.73±0.91	10.82±1.53 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.684	5.984	1.523	6.562
<i>P</i> 值		0.497	<0.001	0.133	<0.001

注:与组内术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 两组患儿术后复发率比较

随访 1 年,腹腔镜组和传统组的复发率分别为 0 例(0.00%)、1 例(3.33%),两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.6 两组并发症发生情况比较

术后,腹腔镜组发生发热 1 例、阴囊水肿 1 例;传统组发生发热 2 例、阴囊水肿 6 例、切口感染 1 例,观察组并发症发生率为 3.33% 低于传统组的 30.00%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

小儿腹股沟疝是先天性发育异常疾病,多见于早产儿,男童的发病率高于女童,且多见于右侧,发病后多伴随腹部疼痛,若不及时治疗,会引发肠穿孔或肠坏死等症状,严重危害患儿身体,因此需及时进行手术治疗<sup>[8]</sup>。开放式疝囊高位结扎术采用经腹股沟区入路,游离疝囊后行高位结扎,能有效改善患儿症状,但其手术切口大,会破坏腹股沟管的解剖结构,术后副损伤无法避免,若术中不慎将男童输精管扎结,将影响其生育<sup>[9]</sup>。随着微创手术的发展,腹腔镜疝囊高位结扎术逐步用于临床,其具有创伤小、术后疼痛轻的特点,术中可同时探查对侧,避免二次手术,同时术中可避开输精管、精索动

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

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

组别	<i>n</i>	性别(男/女,例)	年龄(岁)	疝囊直径(cm)	单/双侧(例)		体质量(kg)
					双侧	单侧	
腹腔镜组	30	23/7	3.12±0.78	3.46±0.89	10(33.33)	20(66.67)	14.65±3.24
传统组	30	25/5	3.45±0.81	3.51±0.72	8(26.67)	22(73.33)	14.02±3.19
$\chi^2$ 值		0.417	1.607	0.239		0.318	0.759
<i>P</i> 值		0.519	0.113	0.812		0.573	0.451

静脉等重要部位,直接定位疝囊,操作更准确<sup>[10]</sup>。

本研究结果证实腹腔镜疝囊高位结扎术对患者具有较好疗效,术后疼痛较轻,有利于患儿术后恢复,缩短住院时间,减轻患儿家庭经济压力。腹腔镜下疝囊高位结扎术属于微创手术,术后无明显切口瘢痕,操作时间缩短,避免了对腹股沟区腹壁造成的损伤,不会损伤精索血管,视野清晰,因此能有效控制出血量、并减轻患儿疼痛情况,同时术后无需缝合及拆线,美观度高,患儿及家属接受度高,且可缩短住院时间<sup>[11]</sup>。

手术创伤会产生应激炎症反应,给手术带来安全隐患,CRP是一种正五聚体 $\gamma$ 球蛋白,在组织损伤后,其水平明显升高,病变消除后迅速下降,是一种敏感的指标<sup>[12-13]</sup>。白细胞是无色有核细胞,是人体中重要的血细胞之一,是机体防御的重要组成部分,参与机体各种原因所致的炎症反应,WBC是计数单位体积血液中所含白细胞数目<sup>[14]</sup>。术后,两组患儿的WBC及CRP水平均升高,但腹腔镜组低于传统组,证实两种术式对患者机体均有创伤,但腹腔镜疝囊高位结扎术创伤小,引发的应激反应较小。WBC、CRP水平升高是组织受创伤的可靠依据,而腹腔镜疝囊高位结扎术创伤较传统术式小,其微创优势能减小机体应激及炎症反应<sup>[15]</sup>。朱嗣国等<sup>[16]</sup>研究发现,腹腔镜手术治疗小儿腹股沟斜疝效果显著、安全性好,且对WBC、CRP、白介素-6(IL-6)的影响小。管敏等<sup>[17]</sup>研究发现,与传统手术组比较,腹腔镜下小儿病位高位结扎术对治疗小儿疝气具有较好的临床疗效,且对CRP、IL-10等炎症因子变化影响较小,与本研究具有一致性。

本研究随访1年,腹腔镜组和传统组的复发率分别为0.00%、3.33%,两组比较差异无统计学意义,说明腹腔镜疝囊高位结扎术治疗小儿腹股沟疝能的复发低较低,无传统手术无明显差异。腹腔镜有5倍放大作用,视野广阔且清晰,能在无张力条件下,有效探察肠管血运恢复,并且可以明确对侧腹股沟区情况,从而排除隐匿疝、避免复发<sup>[17]</sup>。同时术后,腹腔镜组的并发症发生率为3.33%,低于传统组的30.00%,说明腹腔镜疝囊高位结扎术的并发症较少。镜下疝囊高位结扎术切口小,避免切口与腹腔渗液接触,能够保证腹腔得到充分冲洗,降低切口感染率,有利于降低并发症的发生。

综上所述,腹腔镜疝囊高位结扎术治疗小儿腹股沟疝创伤小,能有效改善炎症反应水平,术后疼痛

轻、并发症少,有利于患儿术后恢复,且复发率较低。

## 参考文献

- [1] 杜西寅,陈锋顺,周鸿杰,等.腹腔镜下小儿腹股沟斜疝疝囊高位结扎术与开放术式术后睾丸发育情况的比较分析[J].中国妇幼保健,2023,38(2):377-380.
- [2] Li S, Xiao H, Yang L, et al. Electrospun P(LLA-CL) Nanoscale Fibrinogen Patch vs Porcine Small Intestine Submucosa Graft Repair of Inguinal Hernia in Adults: A Randomized, Single-Blind, Controlled, Multicenter, Noninferiority Trial[J]. J Am Coll Surg, 2019, 229(6): 541-551.
- [3] 肖田,余运,曹匡纬,等.经脐单孔腹腔镜疝囊高位结扎术治疗腹股沟斜疝患儿的疗效及对血清炎症指标和免疫功能的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(21):4142-4146.
- [4] 曾战东,刘丰丽,马同胜,等.腹腔镜治疗新生儿嵌顿性腹股沟斜疝的临床研究[J].中国现代手术学杂志,2022,26(1):15-19.
- [5] 中华外科学会疝和腹壁外科学组.腹股沟疝、股疝和腹壁切口疝手术治疗方案(草案)[J].中国实用外科杂志,2001,21(10):1001-1003.
- [6] 费显达,曾玉剑,孙亮,等.全腹膜外与经腹膜腹腔镜腹股沟疝修补术治疗网塞型补片修补术后复发的体会[J].重庆医学,2016,45(2):117-118+126.
- [7] 陈双.腹股沟疝外科学[M].广州:中山大学出版社,2005:170-171.
- [8] 马锐,张成,郭一君,等.自固定补片在腹腔镜完全腹膜外疝修补术中应用临床疗效研究[J].创伤与急危重病医学,2023,11(1):46-49.
- [9] 万琦文,石英佐,张亦鹏.腹腔镜疝囊高位结扎术与传统开放式疝囊高位结扎术治疗小儿腹股沟疝的疗效及成本比较[J].新乡医学院学报,2017,34(8):745-747.
- [10] 代景友,雷明露,李三石,等.单孔腹腔镜疝囊高位结扎术对腹股沟斜疝患儿机体微环境,切口美观满意度及经济效益的影响[J].临床误诊误治,2022,35(3):93-97.
- [11] 蒋童新,乔树平,尚培中,等.腹腔镜经腹腹膜前修补术治疗单纯性腹股沟脂肪斜疝1例报告[J].腹腔镜外科杂志,2022,27(4):315-316.
- [12] 黄小惠,肖鑫,周金标,等.腹腔镜下单通道腹膜外高位结扎术治疗儿童腹股沟疝的临床效果及对血清CRP水平的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(21):4124-4127.
- [13] 朱嗣国,余兰涛,王小飞.腹腔镜手术与传统手术治疗小儿腹股沟斜疝的效果比较[J].实用临床医药杂志,2019,23(14):93-95.
- [14] 官彬,朱帅,严军.七氟烷吸入麻醉对小儿腹腔镜疝修补术后呼吸功能及CRP、补体水平的影响[J].河北医科大学学报,2019,40(9):1086-1089.
- [15] 罗若谷,武鹏,张武有,等.单孔腹腔镜疝囊高位结扎术治疗腹股沟斜疝患儿的疗效及经济学分析[J].贵州医药,2021,45(12):1940-1941.
- [16] 朱嗣国,余兰涛,王小飞.腹腔镜手术与传统手术治疗小儿腹股沟斜疝的效果比较[J].实用临床医药杂志,2019,23(14):93-95+102.
- [17] 管敏.腹腔镜下小儿疝高位结扎术治疗小儿疝气的效果及对炎症因子和肠黏膜屏障功能的影响[J].医学临床研究,2021,38(11):1700-1703.

# IGFBP-1、PCT联合CRP检测在胎膜早破并发绒毛膜羊膜炎中的预测作用

宋凤丽\* 马丽丽 贺笑茜

**[摘要]** **目的** 分析胰岛素生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)、降钙素原(PCT)联合C-反应蛋白(CRP)检测在胎膜早破(PROM)并发绒毛膜羊膜炎(HCA)中的预测价值。**方法** 收集2020年1月至2023年1月北京市大兴区人民医院收治的128例PROM孕妇的临床资料,其中PROM并发HCA者37例(HCA组),单纯PROM 91例(非HCA组),对比HCA组与非HCA临床资料以及IGFBP-1、PCT、CRP表达情况,采用logistic回归分析影响PROM并发HCA的危险因素,绘制ROC曲线分析IGFBP-1、PCT、CRP对PROM并发HCA的预测效果。**结果** HCA组与非HCA组在人工流产史、年龄、孕周、孕次、胎位中比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),HCA组破膜孕周 $<35$ 周、PROM潜伏期 $\geq 48$ h占比、IGFBP-1、PCT、CRP水平均明显高于非HCA组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );以是否发生HCA设为因变量( $y=0,1$ ),Logistic回归分析结果显示:破膜孕周 $<35$ 周、PROM潜伏期 $\geq 48$ h、IGFBP-1升高、PCT升高、CRP升高为影响PROM并发HCA的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC结果显示:IGFBP-1、PCT、CRP三者联合检测预测PROM并发HCA的灵敏度、特异度为0.976、0.910,三者联合诊断显著高于三者单独预测( $P<0.05$ )。**结论** IGFBP-1、PCT、CRP在PROM并发HCA患者中表达水平明显升高,三指标联合检测有助于更好地预测HCA发生,为临床决策提供参考依据。

**[关键词]** 胰岛素生长因子结合蛋白-1;降钙素原;C-反应蛋白;胎膜早破;绒毛膜羊膜炎

## Predictive role of IGFBP-1, PCT combined with CRP detection in premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis

SONG Fengli\*, MA Lili, HE Xiaoqian

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

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the predictive value of insulin growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) in premature rupture of membranes (PROM) complicated with chorioamnionitis (HCA). **Methods** The clinical data of 128 pregnant women with PROM admitted to the Daxing District People's Hospital of Beijing from January 2020 to January 2023 were collected. This included 37 cases of PROM complicated with HCA (HCA group) and 91 cases of simple PROM (non-HCA group). The clinical data and the levels of IGFBP-1, PCT and CRP were compared between the HCA group and the non-HCA group. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of PROM complicated with HCA, and the ROC curve was plotted to analyze the predictive effect of IGFBP-1, PCT and CRP on PROM complicated with HCA. **Results** There were no significant differences between the HCA group and the non-HCA group in the terms of history of induced abortion, age, gestational age, gravidity, and fetal position ( $P>0.05$ ). However, the HCA group did have significantly higher proportions of PROM gestation weeks  $<35$  weeks, PROM latency  $\geq 48$  hours, and levels of IGFBP-1, PCT, and CRP compared to the non-HCA group, with the difference being statistically significant ( $P<0.05$ ). When considering the occurrence of HCA as the dependent variable ( $y=0,1$ ), logistic regression analysis showed that PROM gestational age  $<35$  weeks, PROM latency  $\geq$

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

作者单位:北京市大兴区人民医院妇产科,北京 102600

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

48 h, increased levels of IGFBP-1, PCT, and CRP were independent risk factors for PROM complicated with HCA ( $P<0.05$ ). Further, ROC results indicated that the sensitivity and specificity of the combined detection of IGFBP-1, PCT and CRP in predicting PROM complicated with HCA were 0.976 and 0.910, respectively. The combined diagnosis of the three biomarkers was significantly more accurate than each one alone ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** The levels of IGFBP-1, PCT, and CRP expression are significantly increased in patients with PROM complicated by HCA. The combined detection of IGFBP-1, PCT, and CRP can improve the prediction of HCA occurrence and provide valuable reference for clinical decision-making.

**[KEY WORDS]** IGFBP-1; PCT; CRP; PROM; HCA

胎膜在临产前发生自发性破裂称为胎膜早破 (premature rupture of membranes, PROM), 是围生期间最常见的并发症之一<sup>[1]</sup>。胎膜是新生儿的保护屏障, 胎膜破裂可能使微生物侵入羊膜腔, 引发绒毛膜羊膜炎 (Chorioamnionitis, HCA), 这种炎症可引起产妇发生产褥期感染, 同时胎儿也可能面临早产、死亡和感染的风险。2020年, 美国妇产科医师学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 指南中指出, 随着胎膜破裂时间的延长, 宫内感染的风险也会随之增加, 此类患者缺乏典型临床表现及体征, 这使得诊断具有一定的困难<sup>[2]</sup>。目前, 产后病理组织学检查是诊断 HCA 的“金标准”, 但这种方法存在诊断滞后性的问题。因此, 选择更为简便快捷的预测指标, 及时、准确地判断 PROM 合并 HCA, 对于针对诊断行预防性治疗具有重要的临床意义。胰岛素生长因子结合蛋白-1 (Insulin growth factor binding protein-1, IGFBP-1) 是一种分子结构与胰岛素具有高度同源性的多肽蛋白物质, 在妊娠期间广泛表达于血清和羊水中<sup>[3-4]</sup>。降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是临床常用的感染性指标, 在感染性疾病的诊断中具有重要作用。本研究旨在分析 IGFBP-1、PCT 联合 CRP 检测在 PROM 并发 HCA 中的预测作用, 现报道如下:

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2020 年 1 月至 2023 年 1 月北京市大兴区人民医院收治的 128 例 PROM 孕妇的临床资料, 128 例 PROM 孕妇中, 平均年龄 ( $28.82\pm 2.13$ ) 岁, 孕周平均 ( $38.22\pm 1.33$ ) 周, 孕次平均 ( $1.33\pm 0.29$ ) 次, 其中 PROM 并发 HCA 者 37 例。本次研究通过医院伦理委员会批准。

纳入标准: (1) 符合《产科诊治指南》<sup>[5]</sup> 中 PROM 诊断标准: 孕产妇自觉阴道中有液体流出;

放置窥阴器后可见宫口有液体流出或阴道后穹窿有积液, 伴胎脂样物质; 流出液呈碱性, 显微镜下观察可见羊齿状结晶; 彩超检查显示发现羊水量持续减少; PROM 合并 HCA 者符合《妇产科病理学》<sup>[6]</sup> 中有关 PROM 合并 HCA 诊断标准: ①母体体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; ②胎心率基线  $\geq 160$  次/分或母体心率  $\geq 100$  次/分; ③母体外周血 WBC 计数  $\geq 15\times 10^9/\text{L}$ ; ④子宫呈激惹状态、宫体有压痛; ⑤阴道分泌物异味。满足选项: ①且同时伴有 ②~⑤任意 1 项表现即可诊断为 HCA。(2) 临床资料完整, 签署知情同意书。(3) 均为单胎妊娠。排除标准: (1) 入院前已进行抗感染治疗; (2) 凝血功能异常者; (3) 心肝肾功能严重损伤; (4) 合并其他感染性疾病; (5) 精神障碍者。本实验经伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 收集资料

收集孕妇年龄、孕周、孕次、PROM 潜伏期、人工流产史、胎位、破膜孕周、IGFBP-1、PCT、CRP 等资料。

#### 1.2.2 IGFBP-1、PCT、CRP 检测

两组入院后, 取次日早晨空腹静脉血 3~5 mL, 离心半径 8 cm, 时间 15 min, 转速 3 000 r/m, 处理后获取血清, 待检。CRP 使用免疫比浊法进行检测, 试剂及仪器为美国德灵公司所提供; PCT 使用免疫比浊法进行检测, 使用全自动分析仪进行检测, 试剂为仪器所配套 (德国罗氏公司); 采用免疫层析法测定 IGFBP-1 水平, 试剂盒为中美合资博慧斯生物医药科技有限公司提供。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析, 计量资料以 ( $\bar{x}\pm s$ ) 描述, 两组间比较行  $t$  检验; 计数资料以  $n(\%)$  表示, 行  $\chi^2$  检验; 采用多因素 logistic 回归分析影响 PROM 并发 HCA 的相关因素, 绘制 ROC 曲线分析 IGFBP-1、PCT、CRP 对 PROM 并发 HCA 的预测效果, 以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HCA组与非HCA组的临床资料比较

HCA组与非HCA组在人工流产史、年龄、孕周、孕次、胎位中比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),HCA组破膜孕周 $<35$ 周、PROM潜伏期 $\geq 48$ h占比高于非HCA组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

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

临床特征	非HCA组 ( $n=91$ )	HCA组 ( $n=37$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
人工流产史	有	36(39.56)	0.147	0.701
	无	55(60.43)		
破膜孕周(周)	$<35$	18(19.78)	24.252	$<0.001$
	$\geq 35$	73(80.21)		
PROM潜伏期(h)	$<48$	63(69.23)	16.828	$<0.001$
	$\geq 48$	28(30.76)		
胎位异常	是	12(13.18)	0.683	0.408
	否	79(86.81)		
年龄(岁)	$28.69\pm 2.71$	$29.15\pm 2.33$	0.904	0.367
孕周(周)	$38.27\pm 1.52$	$38.13\pm 1.39$	0.483	0.629
孕次(次)	$1.36\pm 0.35$	$1.27\pm 0.24$	1.431	0.154

### 2.2 两组IGFBP-1、PCT、CRP表达比较

HCA组IGFBP-1、PCT、CRP水平均明显高于非HCA组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组IGFBP-1、PCT、CRP表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	IGFBP-1(pg/mL)	PCT( $\mu$ g/mL)	CRP(mg/mL)
非HCA组	91	$8.64\pm 0.69$	$0.29\pm 0.08$	$3.96\pm 0.33$
HCA组	37	$14.96\pm 1.74$	$2.77\pm 0.10$	$18.48\pm 2.96$
$t$ 值		29.527	147.575	46.353
$P$ 值		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

### 2.3 影响PROM并发HCA危险因素分析

选取表1、2中比较有意义因素作为自变量,以是否发生HCA为因变量( $y=0,1$ ),进行Logistic回归分析,结果显示:破膜孕周 $<35$ 周、PROM潜伏期 $\geq 48$ h、

IGFBP-1升高、PCT升高、CRP升高为影响PROM并发HCA的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 IGFBP-1、PCT、CRP联合对PROM并发HCA的预测效果

ROC结果显示:IGFBP-1、PCT、CRP三者联合检测预测PROM并发HCA的灵敏度、特异度为0.976、0.910,三者联合诊断显高于三者单独预测( $P<0.05$ )。见表4,图1。

表4 IGFBP-1、PCT、CRP联合对PROM并发HCA的预测效果

参数	最佳截断值	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	$P$ 值
IGFBP-1	12.74	0.751	0.641~0.861	0.615	0.723	$<0.001$
PCT	1.96	0.715	0.600~0.825	0.815	0.419	$<0.001$
CRP	16.81	0.745	0.650~0.839	0.533	0.751	$<0.001$
联合		0.890	0.790~0.959	0.976	0.910	$<0.001$

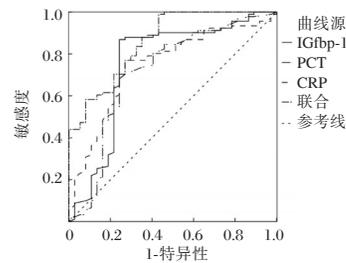


图1 IGFBP-1、PCT、CRP检测预测PROM并发HCA的ROC图

Figure 1 ROC diagram of IGFBP-1, PCT and CRP detecting and predicting PROM concurrent HCA separately

## 3 讨论

PROM发生后,感染是导致一系列不良预后的主要原因。在妊娠期间,女性体内的雌孕激素水平明显升高,这会导致阴道内环境平衡被打破,从而使得病原体容易滋生。同时,这个时期的女性免疫力相对较低,感染的几率也随之增加<sup>[7]</sup>。一项研究指出<sup>[8]</sup>,上行感染(阴道-宫颈-胎膜/绒毛滋

表3 影响PROM并发HCA危险因素分析

Table 3 Analysis of risk factors for concurrent HCA in PROM

因素	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	$P$ 值
破膜孕周	0= $<35$ 周,1= $\geq 35$ 周	0.412	0.169	11.448	1.509(1.084~2.102)	$<0.001$
PROM潜伏期	0= $<48$ h,1= $\geq 48$ h	0.352	0.134	12.715	1.421(1.093~1.848)	$<0.001$
IGFBP-1	0=正常,1=升高	0.503	0.140	9.634	1.653(1.256~2.175)	$<0.001$
PCT	0=正常,1=升高	0.339	0.106	13.461	1.403(1.140~1.727)	$<0.001$
CRP	0=正常,1=升高	0.420	0.213	11.069	1.521(1.002~2.310)	$<0.001$

养层裂隙-羊膜腔内)为宫腔内重要的感染途径。PROM并发HCA会显著增加胎儿和新生儿发生呼吸窘迫综合征、败血症、心室内出血等疾病的风险。因此,对HCA进行早期诊断并采取及时的治疗措施对于减少母婴并发症至关重要。

IGFBP-1由肝脏细胞及脱膜所产生,可调节和运输胰岛素。近年来,IGFBP-1在产科领域中的作用逐渐被认识,其主要通过抑制类胰岛素生长因子的活性发挥作用<sup>[9]</sup>。研究表明<sup>[10]</sup>,IGFBP-1浓度增加可抑制滋养层侵蚀蜕膜,孕期血液循环中的IGFBP-1水平升高或预示着不良围产结局。有学者发现,PROM者血液中IGFBP-1水平高于正常孕妇<sup>[11]</sup>。CRP是肝脏产生的急性期反应蛋白,在正常情况下,CRP为低表达水平,在机体出现感染、组织损伤等情况其表达水平会迅速升高<sup>[12]</sup>。CRP是鉴别羊膜腔微生物入侵和羊膜内炎症的有效指标,特异度高达96%。PCT是一种无激素活性的降钙素前肽物质,由机体甲状腺C细胞少量产生,在机体发生细菌感染后,单核细胞和巨噬细胞会分泌出大量的PCT,并诱导肝脏产生PCT,导致血液中PCT水平明显升高。有学者发现<sup>[13]</sup>,PCT对HCA有良好预测价值。本次研究发现,HCA组IGFBP-1、PCT、CRP水平均明显高于非HCA组,与上述研究结果相符。考虑原因:由于胎膜破裂,阴道内的菌群出现逆行性感染,显著促进了胎膜局部炎症性损伤,进而引起IGFBP-1、PCT、CRP表达上升。进一步logistic回归分析发现,IGFBP-1、PCT、CRP水平异常上升与破膜孕周<35周、PROM $\geq$ 48h潜伏期同为影响PROM并发HCA的危险因素。分析原因:IGFBP-1表达上升后,可提高下游金属基质蛋白酶活性,促进绒毛膜间质细胞分解,诱导炎性因子播散,进而增加HCA发生风险<sup>[14]</sup>。以往研究也表明<sup>[15]</sup>,PROM并发HCA者IGFBP-1表达上升40%以上,而合并有宫腔内感染者其上升程度更为显著。本研究预测价值分析结果提示,IGFBP-1、PCT、CRP三者对PROM并发HCA均有一定预测价值。但有学者发现,在机体出现急性排异反应时CRP也可高表达,可导致假阳性出现,CRP对感染性诊断缺乏特异性。且在诊断中因病原体、个体差异、检测方式等因素影响,单一指标预测价值易受限。因此,临床中建议进行联合指标诊断,以提高诊断灵敏度、特异度。本研究结果也显示,相较于IGFBP-1、PCT、CRP单独预测,三者联合可获得更大的AUC值,灵敏度、特异度也明显提升,

提示联合检测具有更好的诊断价值。

综上所述,IGFBP-1、PCT、CRP在PROM并发HCA患者中表达水平明显升高,三指标联合检测有助于更好地预测HCA发生,为临床决策提供参考依据。

## 参考文献

- [1] 刘会雪,尹红亚,童重新,等.外周血淋巴细胞亚群、细胞因子在未足月胎膜早破孕妇中水平变化及与绒毛膜羊膜炎发生的相关性研究[J].临床误诊误治,2021,34(2):82-87.
- [2] 冉雨鑫,尹楠林,漆洪波.ACOG《胎膜早破临床实践指南(2020)》解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(8):736-739.
- [3] 文精灵,吉文倩,何涓,等.胎膜早破并发绒毛膜羊膜炎孕妇血清和羊水中IL-6、IL-8含量的变化[J].中华医院感染学杂志,2019,29(18):2843-2846.
- [4] 杨晓娜,乔亚杰,白照喆,等.血清学联合阴道分泌物指标综合赋值评分预测未足月胎膜早破并发绒毛膜羊膜炎临床意义[J].中国计划生育学杂志,2022,30(7):1582-1585+1590.
- [5] 杨慧霞,贺晶,漆红波,等.产科诊治指南[M]北京:人民卫生出版社,2015:47-66.
- [6] 陈忠年.妇产科病理学[M].上海:上海医科大学出版社,1999:341-344.
- [7] 黄瑜,周艳,杨少萍.IL-1、 $\beta$ 2防御素及CRP联合检测对未足月胎膜早破孕妇绒毛膜羊膜炎的临床诊断价值[J].中国性科学,2019,28(5):89-92.
- [8] Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, et al. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamni-onitis among women with preterm premature rupture of membranes [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2019, 147(1):83-88.
- [9] 程丽,历唱凯,韩梅,等.五项炎性指标在未足月胎膜早破亚临床绒毛膜羊膜炎的诊断价值[J].中华检验医学杂志,2019,42(7):540-544.
- [10] 周玉华,凌奕,胡春霞,等.双胎妊娠合并胎膜早破组织学绒毛膜羊膜炎的早期实验室筛查方法[J].中华医院感染学杂志,2021,31(16):2507-2511.
- [11] Zhan F, Zhu S, Liu H, et al. Blood routine test is a good indicator for predicting premature rupture of membranes [J]. J Clin Lab Anal, 2019,33(2):e22673.
- [12] 高艳杰,龚春桃,汪海霞,等.血清 $\beta$ -HCG PCT CRP及分泌物GBS联合检查在预测胎膜早破孕妇并发绒毛膜羊膜炎及新生儿感染的临床价值[J].河北医学,2021,27(6):930-934.
- [13] 戴满花.血清 $\beta$ -hCG、IGFBP-1联合TNF- $\alpha$ 检测对胎膜早破宫内感染患者的诊断价值[J].中国妇幼保健,2019,34(14):3200-3202.
- [14] 王敏.IGFBP-1、IL-6、sICAM-1水平与未足月胎膜早破及母婴结局的关系[J].中国性科学,2020,29(8):78-81.
- [15] 苏站勤,刁素,王从素,等.PCT联合CRP的动态监测对未足月胎膜早破孕妇绒毛膜羊膜炎的诊断价值分析[J].四川医学,2020,41(6):596-600.

# miR-92b-5p、HMGB1与2型糖尿病肾病患者肾功能的相关性

谭倩\* 程远 任晓静

**【摘要】目的** 探讨微小核糖核酸-92b-5p(miR-92b-5p)、血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)与2型糖尿病肾病患者肾功能的相关性。**方法** 选取2021年1月至2023年12月期间河南省驻马店市中心医院内分泌科收治的212例2型糖尿病肾病患者作为肾病组,另选取同期来本院就诊的单纯2型糖尿病患者95例作为2型糖尿病组。比较二组患者的肾功能相关指标以及miR-92b-5p、HMGB1水平;以Pearson相关性分析评估2型糖尿病肾病患者血清miR-92b-5p、HMGB1水平与肾功能的相关性;以单、多因素Logistic回归分析2型糖尿病患者并发肾病的危险因素,并绘制受试者工作特性曲线(ROC)进一步评估miR-92b-5p、HMGB1二者联合检测对2型糖尿病患者并发肾病的预测价值。**结果** 两组糖尿病病程、BUN、Scr、eGFR、miR-92b-5p以及HMGB1水平的比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );Pearson分析显示, HMGB1与BUN、Scr呈正相关,与eGFR呈负相关( $r=0.570, 0.646, -0.485, P<0.05$ );miR-92b-5p与BUN、Scr呈负相关,与eGFR呈正相关( $r=-0.526, -0.562, 0.442, P<0.05$ )。多因素回归分析显示,糖尿病病程增加、BUN、Scr、HMGB1水平升高、eGFR、miR-92b-5p水平降低均是2型糖尿病患者并发肾病的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC曲线分析显示,miR-92b-5p、HMGB1以及二者联合检测曲线下面积为0.898、0.932、以及0.961( $P<0.05$ )。**结论** 2型糖尿病肾病患者肾功能异常可能与血清中miR-92b-5p表达量下降、HMGB1表达量上升有关,二指标可作为2型糖尿病肾病的有效预测指标。

**【关键词】** 2型糖尿病肾病;微小核糖核酸-92b-5p;血清高迁移率族蛋白B1

## Correlation analysis of miR-92b-5p and HMGB1 with renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy

TAN Qian\*, CHENG Yuan, REN Xiaojing

(Department of Endocrinology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan, China, 463000)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the correlation between microrNA-92b-5p (miR-92b-5p), serum high mobility group protein B1 (HMGB1) and renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy. **Methods** Choose between January 2021 and December 2023, henan zhumadian city centre hospital endocrinology admitted during the period of 212 cases of patients with type 2 diabetic nephropathy as kidney disease group, the selection to the same period of simple type 2 diabetes patients in our hospital 95 cases as type 2 diabetes mellitus group. Renal function related indexes, miR-92b-5p and HMGB1 levels were compared between the two groups. The correlation between serum miR-92b-5p, HMGB1 and renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy was evaluated by Pearson correlation analysis. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of kidney disease in patients with type 2 diabetes, and receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to further evaluate the predictive value of miR-92b-5p and HMGB1 combined detection in patients with type 2 diabetes with kidney disease. **Results** Univariate analysis showed that there were significant differences in the expression levels of BUN, Scr, eGFR, miR-92b-5p and HMGB1 be-

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020817)

作者单位:驻马店市中心医院内分泌科,河南,驻马店 463000

\*通信作者:谭倩, E-mail: tq15239095802@163.com

tween the two groups. Pearson analysis showed that HMGB1 was positively correlated with BUN and Scr, but negatively correlated with eGFR ( $r=0.570, 0.646, -0.485, P<0.05$ ). miR-92b-5 was negatively correlated with BUN and Scr, but positively correlated with eGFR ( $r=-0.526, -0.562, 0.442, P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis further confirmed that insulin injection, increased BUN, Scr and HMGB1 levels, and decreased eGFR and miR-92b-5p levels were independent risk factors for nephropathy in type 2 diabetes patients ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the areas under the detection curves of miR-92b-5p, HMGB1 and their combined detection were 0.898, 0.932 and 0.961 ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The abnormal renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy may be related to the decreased expression of miR-92b-5p and the increased expression of HMGB1 in serum. These two indicators can be used as effective predictors of type 2 diabetic nephropathy.

**[KEY WORDS]** Type 2 diabetic nephropathy; MicroRNA-92b-5p; Serum high mobility group protein B1

2型糖尿病是临床糖尿病患者的主要发病类型,约占总患者人数的90%以上<sup>[1]</sup>。患者早期无明显症状,临床仅表现出多饮、多食、多尿、体重下降等,但长期的血糖控制不佳易加速病情恶化,引发肾病、心脑血管疾病等严重并发症<sup>[2]</sup>。其中,合并肾病的糖尿病患者临床中最为常见,患者常出现蛋白尿、尿毒症、肾功能不全等,严重者可进一步发展为肾功能衰竭,危及患者生命健康<sup>[3]</sup>。临床上针对2型糖尿病肾病患者的治疗主要以控制血糖、血脂和血压等手段为主,虽能一定程度上延缓疾病进展,但总体临床疗效欠佳。因此,疾病早期的及时确诊与治疗成为改善2型糖尿病肾病患者预后及稳定病情发展的关键。血清高迁移率族蛋白B1(High-Mobility Group Box-1, HMGB1)是一种高度保守的核DNA结合蛋白,有研究显示, HMGB1在多种疾病如急性肺损伤、自身免疫性疾病、癌症等的病情进展中均发挥关键作用<sup>[4]</sup>。微小核糖核酸-92b-5p(MicroRNA-92b-5p, miR-92b-5p)是微小核糖核酸家族中的重要成员,其可能与肿瘤、心血管系统等疾病的发病机制有关<sup>[5]</sup>。本文将探究miR-92b-5p、HMGB1与2型糖尿病肾病患者肾功能的相关性,以期探索出更多、更灵敏的2型糖尿病肾病患者诊断指标,从而为临床治疗及患者预后提供有价值参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2021年1月至2023年12月期间河南省驻马店市中心医院内分泌科收治的212例2型糖尿病肾病患者作为肾病组,另选取同期来本院就诊的单纯2型糖尿病患者95例作为2型糖尿病组。纳入标准:①年龄38~72岁;②2型糖尿病诊

断标准参考《中国2型糖尿病防治指南(2020)》<sup>[6]</sup>;③肾功能损伤诊断参考《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南(2021)》<sup>[7]</sup>;④于本院建立病例档案,且资料完整无缺者;⑤患者自愿参与并配合本试验进行。排除标准:①近3个月内服用可能引起肾功能损伤的药物者;②其他原因引起的肾脏疾病患者;③合并有急/慢性感染或炎症疾病患者。本研究已通过驻马店市中心医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 资料收集

由本院2名内分泌科医师通过病患管理系统收集并整理两组患者的相关临床资料、指标,包括性别、年龄、糖尿病病程、体质指数(Body Mass Index, BMI);尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)、血肌酐(Serum Creatinine, Scr)、eGFR,以及miR-92b-5p、HMGB1水平。

#### 1.2.2 指标检测方法

收集参试患者空腹静脉血5 mL,离心3 min(离心半径:10 cm,温度:4℃,转速:2 000 r/min)后收集血清,于-80℃冰箱储存备检。采用全自动生化分析仪检测患者BUN、Scr水平,检测方法均采用定量酶学比色法,并根据肾脏疾病膳食改良(Modification of Diet in Renal Disease, MDRD)公式计算eGFR<sup>[8]</sup>;使用酶联免疫吸附试验测定血清HMGB1;采用荧光定量聚合酶链反应测定miR-92b-5p,严格按照SYBR-Green PCR试剂盒说明书进行操作,并以2- $\Delta\Delta C_t$ 法计算血清miR-92a的相对表达量,结果取每份样本3次检测平均值。miR-92b-5p引物序列(5'-3'): F端AGGGACGGGACGCGGTGCAGTG; R端CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT;聚合酶链反应循环条件:95℃ 30 s, 95℃ 5 s, 60℃ 34 s, 40个循环。

### 1.3 统计学方法

以 SPSS 23.0 统计学软件分析数据,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行  $t$  检验;计数资料采用以  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验;以 Pearson 相关性分析评估 2 型糖尿病肾病患者血清  $miR-92b-5$ 、HMGB1 水平与肾功能的相关性;以单、多因素 Logistic 回归分析影响 2 型糖尿病患者并发肾病的危险因素;绘制受试者工作 (ROC) 曲线分析  $miR-92b-5$ 、HMGB1 对 2 型糖尿病患者并发肾病的预测价值。当  $P < 0.05$  时提示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 型糖尿病患者并发肾病的单因素分析

两组糖尿病病程、BUN、Scr、eGFR、 $miR-92b-5p$  以及 HMGB1 表达水平上的比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 型糖尿病患者并发肾病的单因素分析 [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

指标	$n$	并发肾病组 ( $n=212$ )	2 型糖尿病组 ( $n=95$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别				3.278	0.194
男	231	115(54.25)	54(56.84)		
女	171	97(45.75)	41(43.16)		
年龄(岁)		59.38±6.21	58.46±6.49	1.183	0.238
BMI( $kg/m^2$ )		25.36±4.17	25.23±4.38	0.432	0.650
糖尿病病程(年)		9.38±1.29	6.44±0.97	19.836	<0.001
BUN( $mmol/L$ )		8.36±1.97	5.37±1.14	193.737	<0.001
Scr( $\mu mol/L$ )		91.26±8.83	68.37±8.42	377.555	<0.001
eGFR [ $mL/(min \cdot 1.73 m^2)$ ]		68.37±7.46	82.12±9.18	137.161	<0.001
HMGB1( $\mu g/L$ )		86.48±15.13	62.19±11.74	13.882	<0.001
$miR-92b-5p$		2.04±0.48	3.26±0.61	18.875	<0.001

### 2.2 2 型糖尿病肾病患者血清 $miR-92b-5p$ 、HMGB1 水平与肾功能的相关性分析

Pearson 相关性分析结果进一步显示, HMGB1 与 BUN、Scr 呈正相关性,与 eGFR 呈负相关性 ( $P < 0.05$ );  $miR-92b-5$  与 BUN、Scr 呈负相关性,与

eGFR 呈正相关性 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 2 型糖尿病肾病患者血清  $miR-92b-5p$ 、HMGB1 水平与肾功能的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of serum  $miR-92b-5p$ , HMGB1 levels and renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy

指标	BUN		Scr		eGFR	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
HMGB1	0.570	<0.001	0.646	<0.001	-0.485	<0.001
$miR-92b-5p$	-0.526	<0.001	-0.562	<0.001	0.442	<0.001

### 2.3 2 型糖尿病患者并发肾病的多因素分析

以 2 型糖尿病患者并发肾病为因变量,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,糖尿病病程增加、BUN、Scr、HMGB1 水平升高、eGFR、 $miR-92b-5p$  水平降低均是 2 型糖尿病患者并发肾病的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 $miR-92b-5$ 、HMGB1 表达水平对于 2 型糖尿病患者并发肾病的预测价值

ROC 曲线分析显示,  $miR-92b-5p$ 、HMGB1 二者联合检测优于单一指标检测 ( $P < 0.05$ )。见表 4、图 1。

表 4  $miR-92b-5$ 、HMGB1 表达水平对于 2 型糖尿病患者并发肾病的预测价值

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	$P$ 值
HMGB1( $\mu g/L$ )	72.993	0.898	0.863~0.932	0.816	0.832	0.000
$miR-92b-5p$	2.525	0.932	0.898~0.966	0.849	0.863	0.000
联合检测		0.961	0.939~0.984	0.901	0.895	0.000

## 3 讨论

32.0%左右的 2 型糖尿病患者均伴有肾脏疾病的发生,同时,肾病的发生与发展又加剧 2 型糖尿病并发心血管疾病的风险,提高了 2 型糖尿病肾病

表 3 2 型糖尿病患者并发肾病的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of nephropathy in type 2 diabetic patients

自变量	赋值	$\beta$ 值	$S.E$ 值	Wald 值	OR 值	95% CI	$P$ 值
糖尿病病程(年)	连续变量	1.465	0.309	22.478	4.328	2.362~7.930	0.000
BUN( $mmol/L$ )	连续变量	0.683	0.126	29.383	1.980	1.547~2.534	0.000
Scr( $umol/L$ )	连续变量	0.942	0.158	35.546	2.565	1.882~3.496	0.000
eGFR [ $mL/(min \cdot 1.73 m^2)$ ]	连续变量	0.892	0.137	42.392	2.440	1.865~3.192	0.000
HMGB1( $ug/L$ )	连续变量	0.741	0.201	13.591	2.098	1.415~3.111	0.000
$miR-92b-5p$	连续变量	0.689	0.137	25.293	1.992	1.523~2.605	0.000

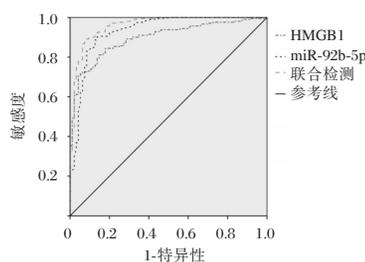


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

的致死率,严重影响患者生命安全<sup>[9]</sup>。此外,2型糖尿病肾病早期症状隐匿,大多数患者确诊时已处于大量白蛋白尿期,此时期的患者病情较难控制且进展为终末期肾脏病的风险倍增<sup>[10]</sup>。因此,探索更多、更灵敏的2型糖尿病肾病患者诊断指标,成为临床关注重点。

本研究多因素分析结果显示,糖尿病病程增加、BUN、Scr、HMGB1水平升高、eGFR、miR-92b-5p水平降低均是2型糖尿病患者并发肾病的独立危险因素;且Pearson分析显示,HMGB1与BUN、Scr呈正相关性,与eGFR呈负相关性;miR-92b-5p与BUN、Scr呈负相关性,与eGFR呈正相关性。研究显示<sup>[11]</sup>,糖尿病病程与肾病的发生与发展联系紧密,10年以上的2型糖尿病患者会逐渐发展为大量蛋白尿,故对于病程较长的2型糖尿病患者,应及时采取降压、改善肾脏功能等措施以降低并发肾病风险。Scr是由人体肌肉中的肌酸以不可逆的非酶脱水反应生成,Scr经肾小球滤过以及肾小管重吸收后,几乎全部随尿排出。BUN是人体蛋白质代谢的主要终末产物,肾脏为排泄BUN的主要器官<sup>[12]</sup>。eGFR是指每分钟两侧肾生成的超滤液量,可应用于患者肾功能减退以及病情发展的早期评估。2型糖尿病肾病患者长期的高血糖水平会导致肾小球滤过膜损伤、通透性降低等,故体内的BUN、Scr水平均出现明显的异常升高现象,而eGFR则明显低于肾功能正常人群。HMGB1是一种高度保守的细胞因子,广泛分布于脑、心、肾等多种组织之中,参与机体内多项生物反应的调节。陈彦等<sup>[13]</sup>研究显示,HMGB1在体内或体外均可被葡萄糖激活,从而诱导NF- $\kappa$ B信号通路引发一系列的信号级联反应,导致促炎细胞因子大量合成。而炎症反应的激增会直接破坏肾脏结构、加剧肾功能的代谢障碍,进而影响肾功能相关指标。微核糖核酸(MicroRNA, miRNA)是长

约22 nt的非编码RNA,可参与生物体多种基因表达调控。其中,miR-92b-5p最早发现于心房颤动、心衰等心脏疾病中,而近期研究也显示其在肾脏的多种病理生理过程中均发挥作用<sup>[14]</sup>。研究表明<sup>[15]</sup>,机体内HMGB1的表达受到血清中miR-92b-5p水平的调节,miR-92b-5p水平的降低能够促进HMGB1表达上调,继而介导炎症反应发生,使得肾小球系膜和基底膜小管炎性细胞的浸润程度升高,肾小球滤过下降。进一步ROC曲线提示二者均可作为预测2型糖尿病患者并发肾病的有效指标,且较单一指标,联合检测特异性及敏感度明显更高。

综上所述,2型糖尿病肾病患者肾功能异常可能与血清中miR-92b-5p表达量下降、HMGB1表达量上升有关,二指标可作为2型糖尿病肾病的有效预测指标。

## 参考文献

- [1] Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(3):337-355.
- [2] Yan Y, Wu T, Zhang M, et al. Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population [J]. *BMC Public Health*, 2022, 22(1): 1382.
- [3] Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449.
- [4] Chen Y, Yang T, Chang K, et al. Targeting circulating high mobility group box-1 and histones by extracorporeal blood purification as an immunomodulation strategy against critical illnesses [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1):77.
- [5] Sukhareva N, Bamba D, Reiters R, et al. MicroRNA-92b-5p modulates melatonin-mediated osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by targeting ICAM-1 [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9):6140-6153.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.
- [7] 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3):255-304.
- [8] 卢怡,张倩,王翔宇,等. 不同肾功能的糖尿病合并慢性肾脏病患者血糖管理指标估算模型的构建与验证 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(12):1244-1251.
- [9] Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies [J]. *J Diabet Res*, 2020, 2020:2315607.

(下转第620页)

# 日照市6 221例女性HPV流行病学调查

刘根贤<sup>1,3</sup> 战倩<sup>3</sup> 苗文静<sup>2</sup> 陈兆艳<sup>3</sup> 王朋<sup>4</sup> 陈新骏<sup>3\*</sup>

**[摘要]** 目的 分析山东省日照市妇幼保健院门诊就诊女性中人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行特征,为日照市HPV的检测,预防和治疗策略提供理论依据。方法 收集2019年1月至2021年12月在日照市妇幼保健院就诊的6 221例女性宫颈生物脱落细胞为研究样本,采用PCR-反向点杂交法定性检测28种HPV基因型并统计分析。结果 在受检的6 221例女性中,HPV的检出率为38.74%(2 410/6 221)。受检人数年均增长率为34.69%,检出率年均增长率为16.49%。HPV检出率与受检月份之间的差异有统计学意义( $\chi^2=43.125, P<0.001$ ),五月份检出率出现峰值为47.40%(282/595)。在所有HPV感染者中,以单纯高危型感染为主占比73.57%(1773/2410),其次是单纯低危型感染为23.44%(565/2410)。不同年龄组之间女性HPV检出率的比较,差异有统计学意义( $\chi^2=103.116, P<0.001$ )。HPV感染率前三的年龄段是<21岁、>60岁和21~25岁。检出率前四的HPV亚型都是高危型,依次是HR-HPV16、HR-HPV52、HR-HPV58、HR-HPV53。HR-HPV总检出率为29.66%(1845/6221),构成比为75.81%(2285/3014)。LR-HPV总检出率为10.24%(637/6221),排名前四的亚型依次是LR-HPV54、LR-HPV61、LR-HPV81、LR-HPV42。HR-HPV的检出率在年龄之间的差异有统计学意义( $\chi^2=145.737, P<0.001$ ),HR-HPV16在<21岁年龄组里的检出率为11.59%(8/69),在56~60岁年龄组里检出率为4.44%(8/180)。结论 日照地区女性HPV检出率逐年增高,5月份是易感月份,<21岁和>60岁是易感年龄段,并以单一高危型HPV16和HPV52感染为主。

**[关键词]** 子宫颈癌;人乳头瘤病毒;高危亚型;流行病学调查

## Epidemiological investigation of HPV among 6, 221 female cases in Rizhao City

LIU Genxian<sup>1,3</sup>, ZHAN Qian, MIAO Wenjing<sup>2</sup>, CHEN Zhaoyan<sup>3</sup>, WANG Peng<sup>4</sup>, CHEN Xinjun<sup>3\*</sup>

(1. Department of Health Care, Rizhao Maternal and Child Health Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276800; 2. Department of Clinical Laboratory, Rizhao Maternal and Child Health Care Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276800; 3. Medical Genetics Center, Rizhao Maternal and Child Health Care Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276800; 4. Rizhao Center for Disease Control and Prevention, Rizhao, Shandong, China, 276800)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the epidemiological characteristics of human papillomavirus (HPV) infection among women attending the outpatient clinic at Rizhao Maternal and Child Health Care Hospital in Shandong Province, and provide a theoretical basis for the detection, prevention and treatment strategies for HPV in Rizhao City. **Methods** A total of 6, 221 female cervical bioexfoliated cells from January 2019 to December 2021 at Rizhao Maternal and Child Health Hospital were collected as research samples. These samples were used to detect 28 HPV genotypes, which were then statistically analyzed using PCR-reverse point hybridization. **Results** Among the 6, 221 women tested, the detection rate of HPV was 38.74% (2, 410/6, 221). The average annual growth rate of the number of subjects was 34.69%, and the average annual growth rate of the detection rate was 16.49%. The difference between the HPV detection rate and the month detected was statisti-

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202002021163)

作者单位:1.日照市妇幼保健院保健科,山东,日照276800

2.日照市妇幼保健院检验科,山东,日照276800

3.日照市妇幼保健院医学遗传中心,山东,日照276800

4.日照市疾病预防控制中心,山东,日照276800

\*通信作者:陈新骏, E-mail: 752029920@qq.com

cally significant ( $\chi^2=43.125, P<0.001$ ), with the highest detection rate being 47.40% (282/595) in May. Of all HPV infections, 73.57% (1,773/2,410) were simple high-risk infections, followed by 23.44% (565/2,410) of simple low-risk infections. The difference in HPV detection rate among women in different age groups was statistically significant ( $\chi^2=103.116, P<0.001$ ). The top three age groups for HPV infection rates were <21 years old, >60 years old and 21~25 years old. The top four HPV subtypes in the detection rate were all high-risk types, with HR-HPV16, HR-HPV52, HR-HPV58, and HR-HPV53 leading the way. The total detection rate of HR-HPV was 29.66% (1845/6,221), with a the composition ratio of 75.81% (2,285/3,014). The total detection rate of LR-HPV was 10.24% (637/6,221), with the top four subtypes being LR-HPV54, LR-HPV61, LR-HPV81, and LR-HPV42. The detection rate of HR-HPV was statistically significant in the difference between ages ( $\chi^2=145.737, P<0.001$ ), with the detection rate of HR-HPV16 in the <21 years old age group at 11.59% (8/69) and 4.44% (8/180) in the 56-60 age group. **Conclusion** The detection rate of HPV in women in the Rizhao area is increasing year by year. May is the most susceptible month, with individuals under 21 years old and over 60 years old being the most susceptible age groups. Single high-risk HPV16 and HPV52 infections are the most common.

**[KEY WORDS]** Cervical cancer; HPV; High-risk subtypes; Epidemiological investigation

GLOBOCAN 2020 数据库显示,2020 年我国的子宫颈癌新发病例近 11 万例,死亡病例近 6 万例,呈现逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papilloma virus, HR-HPV) 持续性的感染是子宫颈癌变的主要原因<sup>[2]</sup>。根据 DNA 测序数据分析,目前已确认 200 多种亚型的 HPV,根据致癌风险大小,分为高危型和低危型<sup>[3]</sup>。现有研究表明,不同年龄、性别、地区的人群,HPV 感染情况各有差异<sup>[4-6]</sup>。本研究通过分析日照市 6 221 例女性 HPV 的流行病学特征,为本地区精准制定子宫颈癌防治策略提供科学依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在日照市妇幼保健院就诊的 6 221 例女性患者作为研究对象,平均年龄(39.37±9.70)岁。纳入标准:①受检者 24 小时内无性活动且非生理期和妊娠期;②受检者 72 小时内无阴道用药和冲洗行为。排除标准:①有宫颈癌手术治疗史;②无法配合研究。患者及家属均同意加入本研究,签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准同意。

### 1.2 仪器与试剂

全自动医用 PCR 分析系统(型号:Leppgen-96)购自北京乐普诊断科技股份有限公司;全自动核酸分子杂交仪(型号:HS2400)、一体化核酸仪(型号:2400)和人乳头瘤病毒核酸检测及基因分型试剂盒均购自广州和实生物技术有限公司。试剂盒适用于定性检测人宫颈脱落细胞样本和生殖泌尿道分泌物中的 28 种人乳头瘤病毒基因型别的核

酸,包括 18 种 HR-HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、82、26、53、73)和 10 种 LR-HPV(6、11、40、42、43、44、54、61、81、83)。

### 1.3 实验方法

受检者以窥阴器暴露子宫颈,清理宫颈口分泌物,将宫颈专用细胞刷伸入受检者宫颈口内,顺时针旋转 3~5 圈收集脱落细胞,然后将刷头置于细胞保存液种,4℃保存,采样一周内完成检测。采用 PCR-反向点杂交法进行检测。实验严格按照试剂盒及仪器说明书进行,并出具结果报告。标本采样和实验室检测人员均已取得相应资质认证。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以  $n(\%)$  表示,采用卡方检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2019 年~2021 年女性 HPV 感染情况

6 221 例受检者中,共检出 HPV 阳性患者 2 410 例,检出率为 38.75%。受检人数年均增长率为 34.69%,检出率年均增长率为 16.49%,见图 1。7 月份受检人数最多,HPV 检出率与受检月份之间的差异有统计学意义( $P<0.001$ )。五月份检出率出现峰值。见图 2。

### 2.2 HPV 感染种数与高低危型 HPV 感染构成情况

患一种 HPV 亚型的检出者占总检出数比例最高。在相同感染 HPV 种数的情况下,单纯高危型感染均多于单纯低危型感染。在所有感染者中,以单纯高危型感染为主,其次是单纯低危型感染,混合型最少。见表 1。

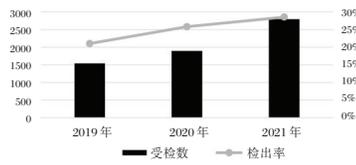


图1 年份与女性 HPV 检出情况

Figure 1 Year and female HPV detection

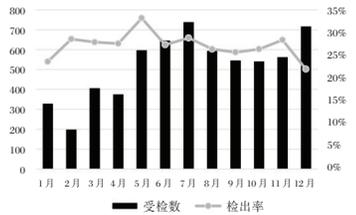


图2 月份与女性 HPV 检出情况

Figure 2 Month and female HPV detection

表1 HPV 感染种数与高低危型 HPV 感染构成情况  
Table 1 Number of HPV infections and composition of high-and low-risk HPV infections

感染 HPV 种数	单纯低危型感染	单纯高危型感染	高低危型混合感染	合计
1种	497(20.62)	1 423(59.05)		1 920(79.67)
2种	64(2.66)	275(11.41)	53(2.20)	392(16.27)
3种	4(0.17)	63(2.61)	16(0.66)	83(3.44)
4种	0(0.00)	12(0.50)	2(0.08)	14(0.58)
5种	0(0.00)	0(0.00)	1(0.04)	1(0.04)
合计	565(23.44)	1 773(73.57)	72(2.99)	2 410(100.00)

注：-为无数据

### 2.3 不同年龄组女性 HPV 感染情况

不同年龄组之间女性 HPV 检出率的比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=103.116, P<0.001$ )。参检数最少的是<21 岁的年龄组, 但检出率最高。各个年龄组的单一感染都高于多重感染, 但单一感染占比各有差异。36~40 岁年龄组中单一感染与多重感染的比值最高, 但检出率最低。HR-HPV

感染率前二的年龄段为<21 岁和>60 岁。见表 2。

### 2.4 HPV 亚型分布情况

检出率前四的 HPV 亚型都是高危型, 依次是 HR-HPV16、HR-HPV52、HR-HPV58、HR-HPV53。HPV 亚型感染以 HR-HPV 感染为主, HR-HPV 总检出率为 29.66%, 构成比为 75.81%。LR-HPV 总检出率为 10.24%, 排名前四的亚型依次是 LR-HPV54、LR-HPV61、LR-HPV81、LR-HPV42。见表 3。

### 2.5 各 HPV 亚型在不同年龄组女性中的检出情况

试剂盒包含的 28 种 HPV 亚型, 均被检测出。其中一部分 HPV 亚型在不同年龄组女性中的检出率差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。HR-HPV52 检出率最高的年龄组为<21 岁年龄组, 但检出率最低为 36~40 岁年龄组。HR-HPV 的检出率在年龄之间的差异有统计学意义 ( $P<0.001$ )。见表 4。

## 3 讨论

子宫颈癌是一种病因明确, 可被早期发现和治理的一种癌症<sup>[7]</sup>。定期进行 HPV 检测是监测与预防子宫颈癌的有效手段之一<sup>[8]</sup>。

本研究显示, 2019 年至 2021 年在日照市妇幼保健院就诊女性的 HPV 检出率为 38.75%, 高于刘华等<sup>[9]</sup>报道的上海浦东地区 (23.46%) 和于文芳等<sup>[10]</sup>报道的江苏省扬州市 (22.86%), 但低于崔燕红等<sup>[11]</sup>报道的江苏常熟地区 (44.9%)。本研究的 HPV 检出率介于国内 HPV 检出范围内, 但高于同地区其他单位报道的阳性率 (23.00%)<sup>[12]</sup>, 可能与患者专科专治意识增强, 前往本院就诊的子宫病变患者人数较其他综合性医院增多有关。

本院 HPV 受检数与检出率逐年增加, 主要原因是本院近些年增加了“两癌筛查”的范围与频率, 也

表 2 不同年龄组女性 HPV 感染情况 [n(%)]

Table 2 HPV infection in women of different age groups [n(%)]

年龄组	参检数	检出数	单一感染	多重感染	单一感染:多重感染	HR-HPV 感染率
<21	69(1.11)	49(71.01)	33(47.82)	16(23.18)	2.1	49.28
21~25	482(7.75)	254(52.70)	176(36.51)	78(16.18)	2.3	37.97
26~30	1 033(16.61)	410(39.69)	331(32.04)	79(7.65)	4.2	29.24
31~35	1 530(24.59)	537(35.10)	437(28.56)	100(6.54)	4.4	27.58
36~40	1 015(16.32)	333(32.81)	287(28.28)	46(4.53)	6.2	25.32
41~45	802(12.89)	294(36.66)	247(30.80)	47(5.86)	5.3	28.18
46~50	644(10.35)	264(40.99)	212(32.92)	52(8.07)	4.1	32.61
51~55	352(5.66)	140(39.77)	104(29.55)	36(10.23)	2.9	31.25
56~60	180(2.89)	77(42.78)	56(31.11)	21(11.67)	2.7	31.67
>60	114(1.83)	52(45.61)	37(32.46)	15(13.16)	2.5	38.6

表3 HPV亚型检出情况  
Table 3 Detection of HPV subtypes

HPV亚型	检出数	检出率(%)	构成比(%)
HR-HPV16	385	6.19	12.76
HR-HPV52	370	5.94	12.26
HR-HPV58	235	3.78	7.79
HR-HPV53	195	3.13	6.46
HR-HPV51	147	2.36	4.87
HR-HPV56	146	2.35	4.84
HR-HPV39	138	2.22	4.57
HR-HPV31	114	1.83	3.78
HR-HPV18	101	1.62	3.35
HR-HPV66	100	1.61	3.31
HR-HPV68	91	1.46	3.02
HR-HPV33	90	1.45	2.98
HR-HPV59	59	0.95	1.96
HR-HPV35	51	0.82	1.69
HR-HPV45	25	0.40	0.83
HR-HPV82	19	0.31	0.63
HR-HPV73	14	0.22	0.46
HR-HPV26	8	0.13	0.27
HR	1845	29.66	75.81
LR-HPV54	115	1.85	3.81
LR-HPV61	114	1.83	3.78
LR-HPV81	100	1.61	3.31
LR-HPV42	95	1.53	3.15
LR-HPV6	76	1.22	2.52
LR-HPV44	67	1.08	2.22
LR-HPV43	55	0.88	1.82
LR-HPV11	52	0.84	1.72
LR-HPV40	51	0.82	1.69
LR-HPV83	4	0.06	0.13
LR	637	10.24	24.19

可能与女性患者宫颈癌预防意识和医生对疾病早期识别能力的提高有关。不同月份 HPV 检出率的差异暗示 HPV 病毒的感染能力与环境温湿度有关。

本研究中 HPV 检出率按照年龄从低到高呈现类“U”型分布,与赵昕等<sup>[13]</sup>报道的重庆市万州地区 HPV 检出率分布类似,但与吉宏等<sup>[14]</sup>报道的甘肃地区不同年龄组之间的 HPV 检出率差异无统计学意义不同。造成这种差异的原因可能与地域性差异,各研究之间样本量差异,以及非随机采样有关。本研究中 HPV 检出率前二的年龄段是<21岁和21~25岁年龄段,可能的原因有宫颈上皮发育不完全成熟,过早而频繁的性生活以及不良的生活习惯等。HPV 检出率排名第三的年龄段是>60岁,主要是由于激素水平的改变引起免疫功能衰退<sup>[15]</sup>。

相关研究显示约98%的宫颈癌是由HR-HPV导致的,其中HR-HPV16和HR-HPV18可导致69.1%的宫颈癌<sup>[16]</sup>。本研究中,检出率最高的亚型是HR-HPV16,其次是HR-HPV52、HR-HPV58,与其他地区的情况存在差异<sup>[17]</sup>。不同的

HPV亚型在不同年龄段中的检出率存在差异,这可能与不同年龄段女性体内激素水平不同,引起免疫系统的差异有关。

综上所述,日照地区女性 HPV 检出率较高, HPV 感染年龄年轻化和老龄化。为精准化防控本地区宫颈癌,除了提高 HPV 疫苗接种率,还需对高发人群,在高发月份针对性加强宫颈癌的防治宣传教育与筛查。

### 参考文献

- [1] 曹毛毛,中国医学科学院肿瘤医院. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
- [2] Li Y, Huang K, Ji PL, et al. Cervical Infection of Oncogenic Human Papillomavirus (HPV) Types in Beijing, China [J]. Biomed Environ Sci, 2016, 29(10): 734-741.
- [3] de Sanjose S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 47: 2-13.
- [4] Bansal D, Elmi AA, Skariah S, et al. Molecular epidemiology and genotype distribution of Human Papillomavirus (HPV) among Arab women in the State of Qatar [J]. J Transl Med, 2014, 12: 300.
- [5] Liu YQ, He X, Xu SS, et al. Epidemiology and genotype distribution of high risk human papillomavirus in population of hospital opportunistic screening [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16007-16014.
- [6] Tang Y, Zheng L, Yang S, et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women [J]. Virol J, 2017, 14(1): 84.
- [7] 魏丽惠,赵昀. 关于《宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识》的临床要点解读 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1): 1-2.
- [8] 侯雅萍, 骆莺, 吴磊, 等. 上海长宁地区 58 217 例女性宫颈 HPV 感染情况及基因亚型分布研究 [J]. 中国社区医师, 2022, 38(7): 92-94.
- [9] 刘华, 李青, 曹磊, 等. 上海浦东地区宫颈 HPV 感染状况的流行病学调查分析 [J]. 中国现代医生, 2019, 57(33): 136-139.
- [10] 于文芳, 陈灿明, 任佳, 等. 56434 例女性人乳头瘤病毒感染与基因亚型分布情况 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(24): 25-28+34.
- [11] 崔燕红, 宛传丹, 赵一琳, 等. 常熟地区女性 HPV 感染及亚型分布调查研究 [J]. 安徽医药, 2014, 18(1): 81-83.
- [12] 梁家花, 门庆娟, 王晓平, 等. 日照市部分地区 2139 例女性 HPV 感染情况及分型分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1235-1238.
- [13] 赵昕, 龚致平, 游海波, 等. 56006 例女性人乳头瘤病毒流行特征分析 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(14): 1985-1989.

表4 各HPV亚型在不同年龄组女性中的检出情况 [n(%)]  
Table 4 Distribution of HPV subtypes in women of different age groups [n(%)]

HPV亚型	<21	21~25	26~30	31~35	36~40	41~45	46~50	51~55	56~60	>60	总计	$\chi^2$ 值	P值
16	8(11.59)	45(9.34)	59(5.71)	89(5.82)	49(4.83)	45(5.61)	44(6.83)	30(8.52)	8(4.44)	8(7.02)	385(6.19)	21.007	0.013
52	9(13.04)	50(10.37)	54(5.23)	91(5.95)	43(4.24)	49(6.11)	35(5.43)	19(5.40)	9(5.00)	11(9.65)	370(5.95)	32.971	<0.001
58	5(7.25)	27(5.60)	39(3.78)	56(3.66)	38(3.74)	18(2.24)	24(3.73)	13(3.69)	10(5.56)	5(4.39)	235(3.78)	13.637	0.136
53	3(4.35)	21(4.36)	20(1.94)	44(2.88)	28(2.76)	21(2.62)	28(4.35)	15(4.26)	7(3.89)	8(7.02)	195(3.13)	19.698	0.02
51	4(5.80)	19(3.94)	24(2.32)	29(1.90)	21(2.07)	15(1.87)	18(2.80)	10(2.84)	5(2.78)	2(1.75)	147(2.36)	12.603	0.181
56	1(1.45)	11(2.28)	27(2.61)	26(1.70)	15(1.48)	26(3.24)	18(2.80)	11(3.13)	6(3.33)	5(4.39)	146(2.35)	13.846	0.128
39	2(2.90)	17(3.53)	29(2.81)	30(1.96)	17(1.67)	16(2.00)	12(1.86)	9(2.56)	5(2.78)	1(0.88)	138(2.22)	9.404	0.401
31	5(7.25)	14(2.90)	31(3.00)	15(0.98)	16(1.58)	12(1.50)	9(1.40)	6(1.70)	4(2.22)	2(1.75)	114(1.83)	30.077	<0.001
18	3(4.35)	13(2.70)	13(1.26)	11(0.72)	20(1.97)	15(1.87)	10(1.55)	7(1.99)	9(5.00)	0(0.00)	101(1.62)	31.499	<0.001
66	2(2.90)	7(1.45)	18(1.74)	20(1.31)	13(1.28)	15(1.87)	16(2.48)	5(1.42)	3(1.67)	1(0.88)	100(1.61)	6.425	0.697
68	1(1.45)	7(1.45)	19(1.84)	31(2.03)	10(0.99)	9(1.12)	6(0.93)	3(0.85)	4(2.22)	1(0.88)	91(1.46)	9.799	0.367
33	1(1.45)	8(1.66)	13(1.26)	25(1.63)	11(1.08)	10(1.25)	11(1.71)	4(1.14)	5(2.78)	2(1.75)	90(1.45)	4.808	0.851
59	1(1.45)	7(1.45)	8(0.77)	17(1.11)	5(0.49)	5(0.62)	12(1.86)	2(0.57)	0(0.00)	2(1.75)	59(0.95)	14.189	0.116
35	1(1.45)	4(0.83)	9(0.87)	9(0.59)	9(0.89)	3(0.37)	8(1.24)	5(1.42)	2(1.11)	1(0.88)	51(0.82)	6.563	0.683
45	0(0.00)	5(1.04)	5(0.48)	3(0.20)	2(0.20)	3(0.47)	3(0.47)	1(0.28)	2(1.11)	2(1.75)	25(0.40)	16.125	0.064
82	1(1.45)	1(0.21)	6(0.58)	5(0.33)	1(0.10)	0(0.00)	2(0.31)	2(0.57)	0(0.00)	1(0.88)	19(0.31)	12.171	0.204
73	2(2.90)	2(0.41)	2(0.19)	5(0.33)	2(0.20)	1(0.12)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	14(0.23)	26.794	0.002
26	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.07)	1(0.10)	1(0.12)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.56)	4(3.51)	8(0.13)	107.843	<0.001
HR	49	258	376	507	301	263	256	142	80	56	2288	145.737	<0.001
合计	(67.12)	(72.47)	(74.75)	(77.88)	(77.58)	(76.01)	(76.65)	(77.17)	(76.19)	(72.73)	(75.84)		
54	3(4.35)	7(1.45)	26(2.52)	26(1.70)	22(2.17)	11(1.37)	11(1.71)	6(1.70)	1(0.56)	2(1.75)	115(1.85)	8.873	0.449
61	2(2.90)	10(2.07)	19(1.84)	23(1.50)	16(1.58)	16(2.00)	13(2.02)	7(1.99)	3(1.67)	5(4.39)	114(1.83)	6.334	0.706
81	2(2.90)	10(2.07)	18(1.74)	22(1.44)	8(0.79)	12(1.50)	17(2.64)	6(1.70)	4(2.22)	1(0.88)	100(1.61)	11.334	0.253
42	3(4.35)	13(2.70)	13(1.26)	19(1.24)	12(1.18)	10(1.25)	8(1.24)	6(1.70)	5(2.78)	6(5.26)	95(1.53)	23.459	0.005
6	8(11.59)	11(2.28)	12(1.16)	12(0.78)	8(0.79)	10(1.25)	7(1.09)	5(1.42)	2(1.11)	1(0.88)	76(1.22)	70.094	<0.001
44	1(1.45)	9(1.87)	12(1.16)	9(0.59)	10(0.99)	5(0.62)	11(1.71)	4(1.14)	4(2.22)	2(1.75)	67(1.08)	13.17	0.155
43	0(0.00)	9(1.87)	13(1.26)	14(0.92)	4(0.39)	5(0.62)	4(0.62)	4(1.14)	0(0.00)	2(1.75)	55(0.88)	14.359	0.110
11	3(4.35)	11(2.28)	7(0.68)	8(0.52)	5(0.49)	11(1.37)	2(0.31)	3(0.85)	1(0.56)	1(0.88)	52(0.84)	31.089	<0.001
40	2(2.90)	18(3.73)	7(0.68)	8(0.52)	2(0.20)	3(0.37)	5(0.78)	1(0.28)	5(2.78)	0(0.00)	51(0.82)	73.43	<0.001
83	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(0.20)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.88)	4(0.06)	18.803	0.027
LR	24	98	127	144	87	83	78	42	25	21	729	95.301	<0.001
合计	(32.88)	(27.53)	(25.25)	(22.12)	(22.42)	(23.99)	(23.35)	(22.83)	(23.81)	(27.27)	(24.16)		

[14] 吉宏, 陈俊瑶, 黄金晶, 等. 甘肃省 3995 例门诊女性宫颈 HPV 基因分型及感染特征分析[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(5): 358-362.

[15] 周晖, 刘响响, 罗铭, 等. 《2022 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(12): 1220-1226.

[16] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillo-

mavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(11): 1048-1056.

[17] Zeng Z, Yang H, Li Z, et al. Prevalence and Genotype Distribution of HPV Infection in China: Analysis of 51, 345 HPV Genotyping Results from China's Largest CAP Certified Laboratory[J]. J Cancer, 2016, 7(9): 1037-1043.

(上接第 615 页)

[10] Yang S, Yang G, Wang X, et al. MicroRNA-92b in the skeletal muscle regulates exercise capacity via modulation of glucose metabolism [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14(6): 2925-2938.

[11] 韩俊杰, 武迪, 陈志胜, 等. 2 型糖尿病患者并发糖尿病肾病风险的列线图预测模型与验证研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(9): 1054-1061.

[12] Siew ED, Matheny ME. Choice of Reference Serum Creatinine in Defining Acute Kidney Injury [J]. Nephron, 2015, 131(2): 107-12.

[13] Chen Y, Qiao F, Zhao Y, et al. HMGB1 is activated in type 2 diabetes mellitus patients and in mesangial cells in response to high glucose [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(6): 6683-91.

[14] Jiang K, Yang J, Song C, et al. Enforced expression of miR-92b blunts E. coli lipopolysaccharide-mediated inflammatory injury by activating the PI3K/AKT/ $\beta$ -catenin pathway via targeting PTEN [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(5): 1289-1301.

[15] 邢玉微, 孙泽楠, 柴雪姣, 等. 外周血 miR-92b-5p 与 miR-148b-3p 在 2 型糖尿病进展至糖尿病肾病中的表达及交互作用 [J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(6): 654-659.

## ApoE和SLCO1B1基因多态性分析及临床意义

许娇娇 郭珊珊 宗传杰 杨梅 于万岭 张博 王淑梅\*

**[摘要]** **目的** 研究载脂蛋白E(ApoE)和有机阴离子转运多肽1B1(SLCO1B1)基因多态性在河北地区的分布情况,以及基因多态性与血脂水平关键指标的相关性,为他汀类药物临床合理用药提供依据。**方法** 收集2019年8月至2023年8月于沧州市人民医院进行ApoE和SLCO1B1基因检测的315例河北地区患者,统计并分析其ApoE和SLCO1B1总体及不同性别基因多态性分布和基因型分布情况。**结果** 315例患者中共检出6种ApoE基因型,由多到少依次为E3/E3(66.98%),E3/E4(18.41%),E2/E3(13.02%),E2/E4(0.95%),E4/E4(0.32%)及E2/E2(0.32%)。共检出6种SLCO1B1基因型,由多到少分别为\*1b/\*1b(40.64%),\*1a/\*1b(33.97%),\*1b/\*15(13.33%),\*1a/\*1a(7.30%),\*1a/\*15(4.44%)和\*15/\*15(0.32%)。ApoE各基因型及各基因表型在不同性别分布间的比较,差异有统计学意义( $\chi^2=11.40, 9.11, P<0.05$ ),SLCO1B1各基因型及基因表型在不同性别分布间的比较,差异有统计学意义( $\chi^2=13.05, 7.83, P<0.05$ )。在各血脂水平方面,ApoE基因多态性与血脂水平LDL-C具有相关性( $r=0.167, P<0.05$ ),SLCO1B1基因表型与各血脂指标水平均无明显相关性( $P>0.05$ )。**结论** 河北地区人群的ApoE和SLCO1B1基因多态性分别以E3型和I类正常代谢基因型为主,且不同性别中ApoE、SLCO1B1的各基因型及基因表型存在差异,ApoE基因表型会影响LDL-C水平。

**[关键词]** ApoE; SLCO1B1; 基因多态性; 他汀类药物

### Analysis and clinical significance of ApoE and SLCO1B1 gene polymorphisms

XU Jiaojiao, GUO Shanshan, ZONG Chuanjie, YANG Mei, YU Wanling, ZHANG Bo, WANG Shumei\*  
(Pharmacy Department of Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the distribution of ApoE and SLCO1B1 gene polymorphisms in the Hebei region, and the relationship between these polymorphisms and key markers of lipid levels, and provide a basis for the rational clinical use of statins. **Methods** 315 patients from the Hebei region who underwent ApoE and SLCO1B1 gene testing at the People's Hospital of Cangzhou City from August 2019 to August 2023 were included in the study. The distribution of ApoE and SLCO1B1 gene polymorphisms, and genotype distribution were then statistically analyzed. **Results** A total of 6 ApoE genotypes were detected in 315 patients, with the following percentages: E3/E3 (66.98%), E3/E4 (18.41%), E2/E3 (13.02%), E2/E4 (0.95%), E4/E4 (0.32%) and E2/E2 (0.32%). Additionally, 6 SLCO1B1 genotypes were identified, in descending order: \*1b/\*1b (40.63%), \*1a/\*1b (33.97%), \*1b/\*15 (13.33%), \*1a/\*1a (7.30%), \*1a/\*15 (4.44%), and \*15/\*15 (0.32%). Statistically significant differences were found when comparing ApoE genotypes and gene phenotypes among different gender distributions ( $\chi^2=11.40, 9.11, P<0.05$ ). Similarly, significant differences were observed when comparing SLCO1B1 genotypes and gene phenotypes among different gender distributions ( $\chi^2=13.05, 7.83, P<0.05$ ). Regarding blood lipid levels, the ApoE gene polymorphism showed a correlation with LDL levels ( $r=0.167, P<0.05$ ), while the SLCO1B1 gene phenotype did not exhibit a significant correlation with various blood lipid indicators ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The ApoE and SLCO1B1 gene polymorphisms in the Hebei population are mainly E3 and type I normal metabolic genotypes, respectively. There are differences in ApoE and SLCO1B1 genotypes and gene phenotypes among different genders. ApoE gene phenotypes can affect LDL levels.

**[KEY WORDS]** ApoE; SLCO1B1; Gene polymorphism; Statins

基金项目:河北省医学科学研究课题(20220310)

作者单位:沧州市人民医院药学部,河北,沧州061000

\*通信作者:王淑梅, E-mail: wangshumei2000@163.com

当前,我国心脑血管疾病患病率逐年增加,血脂异常是其重要的诱发因素<sup>[1]</sup>。他汀类药物是目前临床降低血脂水平的首选药物,在心脑血管疾病方面起着重要作用,可显著降低其发病率及死亡率<sup>[2-3]</sup>。他汀类药物的药代动力学特征是可变的,涉及药物代谢酶和膜结合药物转运蛋白之间复杂的相互作用,影响个体他汀类药物的吸收、分布、代谢和排泄<sup>[4]</sup>。不同人群服用他汀类药物疗效及安全性具有明显的个体差异,载脂蛋白E(Apolipoprotein E, *ApoE*),有机阴离子转运多肽1B1(Organic Anion Transporting Polypeptide1B1, *OATP1B1*)的编码基因溶质载体有机阴离子转运家族成员1B1(Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1, *SLCO1B1*)的基因多态性同多种他汀类药物的疗效及安全性相关<sup>[5]</sup>。本研究对河北地区人群*ApoE*和*SLCO1B1*基因多态性进行检测与分析,了解其基因多态性分布特征,为患者他汀类个体化用药提供合理的用药指导,更好地预防和治疗心脑血管疾病。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年8月至2023年8月于沧州市人民医院就诊并进行*ApoE*和*SLCO1B1*基因检测的315例河北地区患者作为研究对象,其中男216例,女99例,平均年龄(61.93±10.72)岁。纳入标准:满足总胆固醇(Total Cholesterol, TC)≥5.18 mmol/L,甘油三酯(Triglyceride, TG)≥1.70 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)≤1.29 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(Low high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)≥3.37 mmol/L中任一项。排除标准:①肝肾功能不全;②存在甲状腺等影响研究结果疾病或近期服用影响研究结果的药物。本研究通过医院伦理委员会审核批准(批号:K2021-批件-056)。患者或家属对研究内容知情且签署知情同意书。

### 1.2 仪器和试剂

多通道荧光定量分析仪(Fascan 48E型),购于西安天隆科技有限公司,测序反应通用试剂盒(SNP-U4型),购于西安天隆科技有限公司。血脂水平检测:罗氏全自动生化免疫分析仪(cobas c 701)和配套血脂检测试剂。

### 1.3 基因检测方法

采集就诊患者的静脉血2 mL,置于EDTA抗凝紫帽管(无需空腹),轻轻颠倒采血管充分抗凝。全血样本混匀后取10 μL加到测序反应通用试剂盒样本稀释液里,混匀备用。测序反应通用试剂盒SNP-U4中8联管每相邻4孔(A4、B4、C4及D4)是一人份检测,稀释后的样本依次取2 μL加到A4至D4孔中。8联管37℃温浴3 min,8 000 r/min离心40 s,离心半径7.7 cm,再次涡旋3 s混匀,离心5 s,放置到Fascan 48E荧光定量分析仪,使用连接酶连接方法检测*ApoE*和*SLCO1B1*的基因型。

### 1.4 基因结果判读

对*ApoE*基因上的388T>C和526C>T两个位点多态性进行检测,可形成6种基因型及3种基因表型,分别为:E2(E2/E2, E2/E3)、E3(E2/E4, E3/E3)及E4(E3/E4, E4/E4)<sup>[3]</sup>。

对*SLCO1B1*基因上的388A>G和521T>C两个位点多态性进行检测,可形成9种基因型和3种基因表型:I型正常肌病风险(\*1a/\*1a、\*1a/\*1b、\*1b/\*1b)、II型中度肌病风险(\*1a/\*5、\*1a/\*15、\*1b/\*15)、III型高度肌病风险(\*5/\*5、\*5/\*15、\*15/\*15)<sup>[3]</sup>。

### 1.5 血脂测定

取受检者清晨空腹静脉血2 mL,在离心机3 500 r/min离心5 min,离心半径17.5 cm,分离血清,通过全自动生化分析仪检测TC、TG、HDL-C和LDL-C等血脂水平指标。

### 1.6 统计学方法

通过SPSS 23.0统计学软件对数据进行分析。计数资料用 $n(\%)$ 来表示,用 $\chi^2$ 检验。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较用方差分析。采用偏回归性分析患者的*ApoE*和*SLCO1B1*基因多态性与血脂水平的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 *ApoE*和*SLCO1B1*基因型和各等位基因频率分析

*ApoE* 388 T>C、526 C>T和*SLCO1B1* 388 A>G、521 T>C的基因频率分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 *ApoE*基因型及基因表型分布结果及不同性别之间差异

本研究共检出6种*ApoE*基因型,各型频率分

表1 ApoE和SLCO1B1基因多态性分布及Hardy-Weinberg平衡检验

Table 1 Distribution of ApoE and SLCO1B1 polymorphism and Hardy-weinberg equilibrium test

基因	基因位点	基因型	频次	频率/%	等位基因	频次	频率/%	$\chi^2$ 值	P值
ApoE	388 T>C	TT	254	80.63	T	568	90.16	1.70	0.19
		TC	60	19.05	C	62	9.84		
		CC	1	0.32					
	526 C>T	CC	271	86.03	C	585	92.86	0.27	0.61
		CT	43	13.65	T	45	7.14		
		TT	1	0.32					
SLCO1B1	388 A>G	AA	23	7.30	A	166	26.35	0.11	0.74
		AG	120	38.10	G	464	73.65		
		GG	172	54.60					
	521 T>C	TT	258	81.90	T	572	90.79	1.26	0.26
		TC	56	17.78	C	58	9.21		
		CC	1	0.32					

布及占比见表2。不同性别之间ApoE各基因型分布结果具有统计学意义( $P<0.05$ )。

各型人群占比情况:E3>E4>E2。ApoE各基因表型在不同性别间显示差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.3 SLCO1B1基因型及基因表型分布结果及不同性别之间差异

本研究共检出6种SLCO1B1基因型,各型频率分布及占比见表4

男性患者占216例,检测到5种基因型,占比SLCO1B1各基因型在不同性别间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

SLCO1B1各基因表型在不同性别之间存在差异,且具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

表2 不同性别人群ApoE基因型分布结果及差异[n(%)]

Table 2 Distribution and difference of ApoE genotype in different gender groups [n(%)]

性别	例数	E2/E2	E2/E3	E3/E3	E2/E4	E3/E4	E4/E4	$\chi^2$ 值	P值
男	216	1(0.46)	36(16.67)	135(62.50)	3(1.39)	40(18.52)	1(0.46)	11.40	0.044
女	99	0(0)	5(5.05)	76(76.77)	0(0.00)	18(18.18)	0(0.00)		
合计	315	1(0.32)	41(13.02)	211(66.98)	3(0.95)	58(18.41)	1(0.32)		

表3 不同性别人群ApoE基因表型分布结果及差异[n(%)]

Table 3 Distribution and difference of ApoE gene phenotype in different gender groups [n(%)]

性别	例数	E2型	E3型	E4型	$\chi^2$ 值	P值
男	216	37(17.13)	138(63.89)	41(18.98)	9.11	0.011
女	99	5(5.05)	76(76.77)	18(18.18)		
合计	315	42(13.33)	214(67.94)	59(18.73)		

### 2.4 ApoE基因型组间一般资料及血脂水平比较

本研究中患者ApoE基因表型与LDLL-C具有

相关性( $P<0.05$ ),与其余血脂指标无明显相关性( $P>0.05$ )。见表6。

### 2.5 SLCO1B1基因表型组间一般资料及血脂水平比较

患者SLCO1B1三组基因表型在血脂水平分布上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表7。

### 2.6 ApoE和SLCO1B1基因多态性与血脂水平的相关性(偏相关分析)

ApoE基因多态性与血脂水平LDL-C具有相关性( $P<0.05$ ),与其余血脂指标无明显相关性( $P>$

表4 不同性别人群SLCO1B1基因型分布结果及差异[n(%)]

Table 4 Distribution and difference of SLCO1B1 genotype in different gender groups [n(%)]

性别	例数	*1a/*1a	*1a/*1b	*1b/*1b	*1a/*15	*1b/*15	*15/*15	$\chi^2$ 值	P值
男	216	16(7.41)	78(36.11)	76(35.19)	12(5.56)	34(15.74)	0(0.00)	13.05	0.023
女	99	7(7.07)	29(29.29)	52(52.53)	2(2.02)	8(8.08)	1(1.01)		
合计	315	23(7.30)	107(33.97)	128(40.64)	14(4.44)	42(13.33)	1(0.32)		

表5 不同性别人群SLCO1B1基因表型分布结果及差异[n(%)]

Table 5 Distribution and difference of SLCO1B1 gene phenotype in different gender groups [n(%)]

性别	例数	正常代谢型	中间代谢型	弱代谢型	$\chi^2$ 值	P值
男	216	170(78.70)	46(21.30)	0(0.00)	7.83	0.020
女	99	88(88.89)	10(10.10)	1(1.01)		
合计	315	258(81.90)	56(17.78)	1(0.32)		

0.05),SLCO1B1基因多态性与四个血脂水平指标均无明显相关性( $P>0.05$ )。见表8。

## 3 讨论

血脂异常是引起心血管疾病的重要原因,有效降低血脂,尤其是降低血浆TC和LDL-C已成为防治心血管疾病的重要手段之一,他汀类为目前临床

表6 *ApoE* 三种基因型间一般资料及血脂水平比较  
( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of general data and serum lipid levels among the three *ApoE* genotypes ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
E2型	42	62.71±12.00	3.85±1.12	1.69±1.76	1.12±0.21	2.02±0.82
E3型	214	61.32±10.74	4.26±1.18	1.80±2.18	1.12±0.27	2.53±1.01
E4型	59	63.60±9.45	4.79±0.99	1.84±1.63	1.15±0.32	2.94±0.84
F值		1.689	2.622	0.542	0.569	4.749
P值		0.186	0.074	0.582	0.567	0.009

表7 *SLCO1B1* 三种基因型间一般资料及血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 7 Comparison of general data and serum lipid levels among the three *SLCO1B1* genotypes ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常肌病风险	258	62.05±10.51	4.33±1.16	1.75±1.74	1.12±0.26	2.56±0.98
中度肌病风险	56	61.39±11.70	4.23±1.21	1.98±3.05	1.10±0.31	2.49±1.05
高度肌病风险	1	60.00±0.00	3.44±0.00	2.16±0.00	0.80±0.00	1.66±0.00
F值		0.025	0.392	0.189	0.991	0.408
P值		0.975	0.720	0.828	0.372	0.665

表8 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性与血脂水平的相关性

Table 8 Correlation between *ApoE* and *SLCO1B1* gene polymorphisms and lipid levels

相关因素	<i>ApoE</i> 基因多态性		<i>SLCO1B1</i> 基因多态性	
	r值	P值	r值	P值
TC	0.128	0.054	-0.031	0.585
TG	-0.018	0.755	0.054	0.345
HDL-C	0.051	0.368	-0.067	0.235
LDL-C	0.167	0.003	-0.024	0.669

降脂效果正常,而携带风险类型基因E4人群的他汀类药物降脂疗效效果不佳或无效<sup>[9]</sup>。本研究人群中 *ApoE* 基因表型E3型出现的频率最高,基因型以E3/E3型为主,E4型的出现频率为18.73%,E2型占比最低,为13.33%,同鄂尔多斯地区蒙古人群和海南地区汉族人群的 *ApoE* 基因多态性分布结果相近<sup>[10-11]</sup>。说明河北地区多数人群对他汀类药物的敏感性较好,服用他汀后疗效正常;但有少部分人群对他汀类敏感性较差,疗效不佳。

他汀类药物最重要的不良反应为肌肉毒性<sup>[12]</sup>,而引起肌病或者横纹肌溶解风险与遗传因素有关,其中 *SLCO1B1* 基因与他汀引发肌病风险密切相关<sup>[13]</sup>。有机阴离子转运多肽1B1由 *SLCO1B1* 编码,可将血液中药物运输至肝脏产生疗效或代谢成有活性的物质发挥作用,其基因突变可使转运蛋白活性降低,导致肝脏摄取能力减弱,他汀类血药浓度增加,易诱发肌病不良反应<sup>[14]</sup>。其中 *SLCO1B1* 基因4号外显子388 A>G及

使用最为广泛的降脂药物<sup>[6]</sup>。研究发现,基因多态性在他汀类药物的个体差异中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。

*ApoE* 在脂代谢、心脑血管等许多疾病中产生作用,且基因型不同起到的临床效果也不相同。*ApoE* 基因型与他汀类药物的降脂疗效相关,一项研究证实E4基因型有引发动脉粥样硬化的风险,且在整体人群中E2基因型降胆固醇的效果明显优于E4型<sup>[8]</sup>。即他汀类药物在携带保护型基因E2人群中的降脂效果最好,在大众类型基因E3中

5号外显子521 T>C突变率较高,且意义显著,为主要的基因研究位点<sup>[15]</sup>。本研究结果与文献报道的研究人群 *SLCO1B1* 基因分布基本一致<sup>[16-17]</sup>。故河北地区少数人群(0.32%),可能代谢他汀类能力较差,发生肌毒性的风险较高,不建议应用他汀类药物<sup>[18]</sup>,建议更换其他调脂药物。本研究结果提示 *ApoE* 基因可影响血脂水平。

综上所述,可根据检测 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性结果指导患者他汀类药物安全用药,提高临床疗效并降低不良反应,即从遗传方面阐述他汀类药物代谢的个体差异,为临床制定精准的治疗方案提供依据。由于本研究的样本量有限,可能在统计上存在偏倚,且基因多态性的分布可能与地域、种族、遗传及环境等因素有关,仍需借助更大样本数据来确定他汀类药物与 *ApoE* 及 *SLCO1B1* 基因多态性的相关性,从而更好地指导临床合理用药。

## 参考文献

- [1] 林敏华,陈家鑫,汪余嘉,等. 闽东地区 *SLCO1B1* 基因型分布及其对血脂的影响[J]. 国际心血管病杂志, 2022, 49(4):240-243.
- [2] Jamialahmadi T, Baratzadeh F, Reiner Ž, et al. The Effects of Statin Therapy on Oxidized LDL and Its Antibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022.
- [3] 孙思雨,李楠,丁海虎. 蚌埠及周边地区血脂异常患者 *SLCO1B1* 与 *APOE* 基因多态性分析及临床意义[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(20):3443-3447+3451. (下转第629页)

# p-IRE1、 $\beta$ -catenin 及 XIAP 在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤临床诊断及预后评估中的意义

任颖川\* 袁晓辉 胡滢洁

**[摘要]** 目的 探讨磷酸化需肌醇酶1蛋白(p-IRE1)、 $\beta$ -连环素( $\beta$ -catenin)及X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤(SNIP)中的表达及其在临床诊断和预后评估中的意义。方法 选取2017年1月至2022年1月平顶山市第一人民医院收治的SNIP患者102例为SNIP组;另选取本院同时间段因鼻中隔偏曲对侧下鼻甲代偿性肥大而行下鼻甲黏膜部分切除术的患者99例,经病理确诊为正常鼻腔黏膜组织(设为对照组)。比较两组组织中p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP的表达强度情况;102例SNIP患者出院后,行2年门诊复查随访,比较SNIP组不同预后情况患者一般资料及p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP阳性表达;采用多元Logistic回归模型分析影响SNIP患者预后的危险因素。结果 两组间p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP表达强度比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );且SNIP组p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP阳性率高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。据随访统计,预后良好组81例,预后不良组21例。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组Krouse临床分期、病理分化程度、p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP阳性表达比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。多元Logistic回归模型结果显示,Krouse临床分期为T<sub>3</sub>期-T<sub>4</sub>期、病理分化程度伴恶变SNIP、p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP表达为阳性均是影响SNIP患者的预后不良的危险因素( $P<0.05$ )。结论 在SNIP组织中,p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP的表达强度及阳性表达率均显著高于正常鼻腔黏膜组织;通过检测上述指标阳性表达,可以预测SNIP预后情况,有利于SNIP后续治疗。

**[关键词]** 磷酸化需肌醇酶1蛋白;  $\beta$ -连环素; X连锁凋亡抑制蛋白; 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤

## Significance of p-IRE1, $\beta$ -catenin and XIAP in clinical diagnosis and prognosis assessment of inverted papilloma of the nasal cavity and sinuses

REN Yingchuan\*, YUAN Xiaohui, HU Yingjie

(Department of Otolaryngology, Pingdingshan First People's Hospital, Pingdingshan, Henan, China, 467000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore phosphorylated inositolase-1 protein (p-IRE1),  $\beta$ -catenin (Beta-catenin), and X-linked apoptosis inhibitor protein (XIAP) expression in inverted papilloma of the nasal cavity and sinuses (SNIP) and its significance in clinical diagnosis and prognosis evaluation. **Methods** A total of 102 patients with SNIP admitted to the First People's Hospital of Pingdingshan City from January 2017 to January 2022 were selected for the SNIP group. Nasal sinus involutinal papilloma tissues were obtained for pathological diagnosis. Another group was chosen during the same period at our hospital for septal deviation or contralateral inferior turbinate compensatory hypertrophy, who underwent partial excision of the inferior turbinate mucous membrane. The pathology confirmed the normal nasal mucous membrane tissues for this control group. To compare the expression levels of p-IRE1,  $\beta$ -catenin and XIAP in the tissues of both groups, 102 SNIP patients were discharged from the hospital and followed up as outpatient for 2-years. The study aimed to compare the prognosis of SNIP patients based on general information and the positive expression of p-IRE1,  $\beta$ -catenin

基金项目:河南省医学科技攻关项目(LHGJ20223566)

作者单位:平顶山市第一人民医院耳鼻喉科,河南,平顶山 467000

\*通信作者:任颖川, E-mail: pdsrenyingchuan@126.com

and XIAP. Additionally, a multivariate logistic regression model was used to analyze the risk factors influencing the prognosis of SNIP patients. **Results** Comparison of the levels of p-IRE1,  $\beta$ -catenin and XIAP expression between the two groups showed statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The positive rates of p-IRE1,  $\beta$ -catenin and XIAP in the SNIP group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). According to the follow-up statistics, there were 81 cases in the good prognosis group and 21 cases in the poor prognosis group. Comparing the gender and age of the two groups, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). However, when comparing the clinical stage of Krouse, the degree of pathological differentiation, and the positive expression of p-IRE1,  $\beta$ -catenin and XIAP in the two groups, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). In a multiple logistic regression model, the results showed that Krouse's clinical stage of T3-T4, degree of pathological differentiation with malignant SNIP, and positive expression of p-IRE1,  $\beta$ -catenin, and XIAP were risk factors for poor prognosis in patients with SNIP ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of p-IRE1,  $\beta$ -catenin and XIAP in SNIP tissues were significantly higher than those in normal nasal mucosa tissues. By analyzing the positive expression of these indicators, it is possible to predict the prognosis of SNIP, which can aid in guiding follow-up treatment.

[KEY WORDS] p-IRE1;  $\beta$ -linker; XIAP; SNIP

鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤(Inverted papilloma of nasal cavity and sinuses, SNIP)是鼻腔鼻窦较为常见的肿瘤,复发性和局部侵袭性较高<sup>[1]</sup>。据流行病学统计,SNIP好发于男性,且多见于50~70岁,大多为良性肿瘤,但因肿瘤压迫严重,可能导致鼻部、鼻窦的静脉和淋巴回流受阻,往往合并鼻窦炎、鼻息肉<sup>[1]</sup>。国内外研究表明,及时诊断SNIP对其治疗及预后均有积极作用<sup>[2-3]</sup>。近年来,随着肿瘤组织内蛋白检测技术的发展,SNIP的基因、蛋白检测及诊断备受临床重视。磷酸化肌醇酶1蛋白(Phosphorylated inositolase-1 protein, p-IRE1)属于内质网应激传感器家族成员,其表达量的增加已被证实会加剧内质网的损伤,易进一步导致内质网折叠功能出现障碍,最终促使肿瘤细胞病变<sup>[4]</sup>。 $\beta$ -连环素(Beta-catenin,  $\beta$ -catenin)是一种多功能蛋白质,不仅参与细胞粘附过程,还负责介导信号转导,与肿瘤的发生、发展和转移过程紧密相连。X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked apoptosis inhibitor protein, XIAP)是IAP家族的核心成员,是该家族中具备最强凋亡抑制能力的因子,其通过与caspases(凋亡执行蛋白)相互作用有效抑制其活性,进而在多个层面上调节细胞的凋亡过程<sup>[5]</sup>。本研究主要探讨p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP在SNIP中的表达及其在临床诊断和预后评估中的意义。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月至2022年1月平顶山市第一

人民医院收治的SNIP患者102例,纳入标准:①均行鼻内镜下鼻腔鼻窦肿瘤切除术,且经术后病理检查确诊,符合SNIP诊断标准<sup>[6]</sup>;②术前、术后未行放、化疗;③依从性较好;④病例资料齐全,且意识清楚。排除标准:①不配合研究,且随访期间失访;②合并其他恶性肿瘤;③肝肾功能不全;④年龄80及以上。

102例SNIP患者男、女分别68、34例,平均年龄( $58.63 \pm 11.07$ )岁,Krouse临床分期:T<sub>1</sub>期23例、T<sub>2</sub>期30例、T<sub>3</sub>期33例、T<sub>4</sub>期16例,病理分化程度:良性SNIP 90例(无不典型增生57例、伴不典型增生33例),伴恶变SNIP组12例。选择本院同时间段因鼻中隔偏曲对侧下鼻甲代偿性肥大而行下鼻甲黏膜部分切除术的患者99例,经病理确诊为正常鼻腔黏膜组织(设为对照组),男、女分别66、33例,平均年龄( $57.80 \pm 10.92$ )岁。两组资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,且患者及家属知晓并同意。

## 1.2 方法

### 1.2.1 研究方法

组织样本收集:收集经病理证实的SNIP患者组织样本为SNIP组,及正常鼻腔鼻窦组织样本为对照组。试剂:兔抗人多克隆抗体p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP(来自上海圻明生物科技有限公司),多聚赖氨酸、一抗、SP、DAB(均来自北京伊塔生物科技有限公司)。

实验方法:经10%的甲醛固定处理,并遵循常规方法进行石蜡包埋。蜡块切片,厚度5  $\mu$ m。染色选

择 SP 法,阴性对照选择 PBS 液代替一抗。二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)为显色剂,并通过梯度乙醇脱水、二甲苯透明以及苏木素复染等步骤,最终使用中性树胶进行封片,以便观察和分析结果。

结果判读:由两位经验丰富病理科医师用双盲阅片评分。p-IRE1 阳性表达主要位于上皮细胞的细胞浆,为棕黄色颗粒。 $\beta$ -catenin 阳性表达主要位于细胞-细胞连接侧的细胞膜,为棕黄色颗粒。XIAP 阳性表达主要在上皮细胞的细胞浆,少数位于细胞核中,为棕黄色颗粒。p-IRE1、 $\beta$ -catenin 及 XIAP 染色深度与染色比例阳性标准:当染色深度较浅且阳性细胞数占比小于或等于 5%时,判定为阴性表达;当染色深度中等或深且阳性细胞数占比大于 5%时,判定为阳性表达<sup>[7]</sup>。

### 1.2.2 随访

102 例 SNIP 患者出院后,行 2 年随访,随访时间截止 2024 年 1 月,第 1 年 1 月/次,第 2 年 3 个月/次,方式为门诊复查,复查主要包括血液生化检验、骨扫描、腹部 B 超、胸部 CT、颈部联合鼻腔鼻窦 MRI 以及体格检查,以全面评估患者的预后。其中复发或出现癌变者归为预后不良组,未出现上述情况者归为预后良好组<sup>[7]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件包处理数据,正态分布的计量资料( $\bar{x} \pm s$ ),方差齐的两组间用独立样本  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,其中等级资料采用 Mann-Whitney  $U$  检验方法;采用多元 Logistic 回归模型分析影响 SNIP 患者预后的危险因素;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 对照组与 SNIP 组的组织中 p-IRE1 表达强度

SNIP 组 p-IRE1 阳性率高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 对照组与 SNIP 组的组织中 p-IRE1 表达强度情况比较  
Table 1 Comparison of the intensity of p-IRE1 expression in the tissues of control and SNIP groups

组别	n	表达强度				阳性率 (%)
		-	+	++	+++	
对照组	99	94	3	2	0	5.05
SNIP 组	102	39	19	29	15	61.76
U 值				72.868		
P 值				<0.001		

### 2.2 对照组与 SNIP 组的组织中 $\beta$ -catenin 表达强度

SNIP 组  $\beta$ -catenin 阳性率高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 对照组与 SNIP 组的组织中  $\beta$ -catenin 表达强度情况比较

Table 2 Comparison of the intensity of  $\beta$ -catenin expression in the tissues of the control and SNIP groups

组别	n	表达强度				阳性率 (%)
		-	+	++	+++	
对照组	99	98	1	0	0	1.02
SNIP 组	102	43	24	22	13	57.84
U 值				77.586		
P 值				<0.001		

### 2.3 对照组与 SNIP 组的组织中 XIAP 表达强度

SNIP 组 XIAP 阳性率高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 对照组与 SNIP 组的组织中 XIAP 表达强度情况比较  
Table 3 Comparison of XIAP expression intensity in tissues of control and SNIP groups

组别	n	表达强度				阳性率 (%)
		-	+	++	+++	
对照组	99	88	11	0	0	11.22
SNIP 组	102	31	18	38	15	69.60
U 值				81.965		
P 值				<0.001		

### 2.4 SNIP 组不同预后情况一般资料及 p-IRE1、 $\beta$ -catenin 及 XIAP 阳性表达

据随访统计,预后良好组 81 例,预后不良组 21 例。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组 Krouse 临床分期、病理分化程度、p-IRE1、 $\beta$ -catenin 及 XIAP 阳性表达比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 影响 SNIP 患者的预后不良的危险因素分析

Logistic 回归模型,结果显示,Krouse 临床分期为 T<sub>3</sub>期-T<sub>4</sub>期、病理分化程度伴恶变 SNIP、p-IRE1、 $\beta$ -catenin 及 XIAP 表达为阳性均是影响 SNIP 患者的预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

在细胞生物学领域,p-IRE1 被公认为是内质网应激反应的关键分子,其激酶和核酸酶活性在调控 XBP1(转录因子)的 mRNA 剪接过程中发挥至关重要的作用;同时,p-IRE1 可激活一系列下游基因表

表4 SNIP组不同预后情况一般资料及p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP阳性表达[n(%)]

类别	预后良好组 (n=81)	预后不良组 (n=21)	$\chi^2$ 值	P值
性别			1.128	0.288
男	53(65.43)	15(71.43)		
女	37(45.67)	6(28.57)		
年龄			0.678	0.409
≥50岁	50(61.73)	15(71.43)		
<50岁	31(38.27)	6(28.57)		
Krouse临床分期			15.037	<0.001
T <sub>1</sub> 期~T <sub>2</sub> 期	50(61.73)	3(14.28)		
T <sub>3</sub> 期~T <sub>4</sub> 期	31(38.27)	18(85.72)		
病理分化程度			45.277	<0.001
无不典型增生	54(66.67)	3(14.29)		
伴不典型增生	26(32.10)	7(33.33)		
伴恶变 SNIP	1(1.23)	11(52.38)		
p-IRE1			9.230	0.002
阴性	37(45.68)	2(9.52)		
阳性	44(54.32)	19(90.48)		
$\beta$ -catenin			5.791	0.016
阴性	39(48.15)	4(19.05)		
阳性	42(51.85)	17(80.95)		
XIAP			8.211	0.004
阴性	30(37.04)	1(4.76)		
阳性	51(62.96)	20(95.24)		

达,进而增强内质网的蛋白合成和折叠能力,或诱导细胞凋亡<sup>[8-9]</sup>。国内张君等学者发现,p-IRE1在SNIP组织中阳性表达较高,认为其与SNIP的发生发展有着密切联系<sup>[10]</sup>。在正常个体中, $\beta$ -catenin通过与钙黏蛋白结合形成一个稳定的复合体,介导相同类型的细胞之间的连接,对维护细胞稳定具有重要作用<sup>[11]</sup>。在恶性肿瘤中, $\beta$ -catenin蛋白表达呈现明显的异质性,其异常表达可促进细胞异常增殖,减弱细胞之间的黏附性,并增强细胞的侵袭性<sup>[12-13]</sup>。近年来,越来越多的证据表明,细胞凋亡异常在SNIP发病过程中起着重要作用<sup>[14]</sup>。而XIAP作为IAP家族中抑制细胞凋亡作用最强的一种因子,其表达水平改变与多种肿瘤发生发展紧密联系。研究表明,喉乳头状瘤组织与正常喉黏膜组织比较,前者组织中XIAP表达更高<sup>[15]</sup>。本次研究结果说明三指标在SNIP发生发展中均有一定作用,可为临床诊断提供有价值的参考信息。进一步分析发现,XIAP在SNIP组中阳性率最为显著。原因可能是以下几点:首先,XIAP可直接抑制凋亡相关酶活性,从而抑制细胞凋亡发生;其次,XIAP还可参与信号通路调控,影响细胞增殖和分化;此外,XIAP通过调控基因表达,影响SNIP发病过程<sup>[16]</sup>。

表5 影响SNIP患者的预后不良的危险因素多元Logistic回归模型分析

Table 5 Multiple logistic regression model analysis of risk factors influencing poor prognosis in SNIP patients

因素	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95% CI
Krouse临床分期	0=T <sub>1</sub> 期~T <sub>2</sub> 期,1=T <sub>3</sub> 期~T <sub>4</sub> 期	1.375	0.521	7.434	0.010	3.955	1.424~10.980
病理分化程度	0=无不典型增生、伴不典型增生,1=伴恶变 SNIP	0.882	0.442	6.089	0.015	2.415	1.015~5.744
p-IRE1	0=阴性,1=阳性	1.474	0.688	8.254	0.001	4.366	1.133~16.818
$\beta$ -catenin	0=阴性,1=阳性	1.388	0.590	7.944	0.007	4.006	1.260~12.735
XIAP	0=阴性,1=阳性	1.490	0.702	9.937	<0.001	4.437	1.120~17.565

多元Logistic回归模型结果显示,Krouse临床分期为T<sub>3</sub>期~T<sub>4</sub>期、病理分化程度伴恶变SNIP、p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP表达为阳性均是影响SNIP患者的预后不良的危险因素。结果提示临床可考虑通过检测p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP表达水平预测SNIP患者预后。分析原因主要是:p-IRE1上升可激活核因子 $\kappa$ B,共同加速下游核转录因子激活过程,促使肿瘤增殖; $\beta$ -catenin异常积累往往与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移能力增强有关;而XIAP则是一个关键的凋亡抑制蛋白,其高表达可能会削弱肿瘤细胞对凋亡信号的响应,从而有助于肿瘤的生长和扩散。

综上所述,在SNIP组织中,p-IRE1、 $\beta$ -catenin及XIAP的表达强度及阳性表达率均显著高于正常鼻腔黏膜组织;通过检测上述指标阳性表达,可以预测SNIP预后情况,有利于SNIP后续治疗。

## 参考文献

- [1] 赵春蓉,税磊,余文兴,等.鼻内镜下治疗鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的临床及预后分析[J].肿瘤预防与治疗,2021,34(9):810-816.
- [2] 华夏,刘稳.鼻内镜手术对鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的临床疗效及预后影响分析[J].徐州医科大学学报,2020,40(8):596-599.

- [3] Wang MJ, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. [J]. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2016, 3(1):54-58.
- [4] Xu YM, Lu FM, Xu HC, et al. Kai-Xin-San Improves Cognitive Impairment via Wnt/ $\beta$ -Catenin and IRE1/XBP1s Signalings in APP/PS1 Mice[J]. Rejuvenat Res, 2023, 26(3): 105-115.
- [5] 石林, 翟长文, 袁存存, 等.  $\beta$ -连环蛋白、c-myc、p16在鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤中的表达及临床意义[J]. 复旦学报(医学版), 2022, 49(3):369-375.
- [6] 郑春泉, 孙宝宾, 刘颖, 等. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤手术的术式选择[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(4):283-286.
- [7] 石书婧, 徐莉, 翟建华, 等. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤组织中E盒结合锌指蛋白2的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 广西医学, 2020, 42(22):2984-2986.
- [8] 石书婧, 侯君, 梁华, 等. ZEB2在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤中的表达及意义[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2021, 29(1):1-4.
- [9] 慕继霞, 武新荣, 卢美美. 鼻内镜治疗鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的临床效果及复发因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(8):1289-1292.
- [10] Ekiz-Yilmaz T, Isildar B, Gezer A, et al. The role of unfolded protein response in the pathogenesis of endometriosis: contribution of peritoneal fluid [J]. Reprod Biomed Online, 2021, 42(1):1-15.
- [11] 张君, 李阿洁. 结肠癌转移相关基因1、磷酸化需肌醇酶1蛋白在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤组织中的表达及其与临床分期的关系[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(2):222-225+232.
- [12] Wang Z, Li Z, Ji H. Direct targeting of  $\beta$ -catenin in the Wnt signaling pathway: Current progress and perspectives [J]. Med Res Rev, 2021, 41(4):2109-2129.
- [13] Minni A, Gera R, Bulgheroni C, et al. Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: A Multivariate Retrospective Analysis of Factors Affecting Recurrence and Persistence [J]. Ear Nose Throat J, 2021, 100(5\_suppl):542S-548S.
- [14] 孙德重, 祝小林, 文卫平, 等.  $\beta$ -连环素及 Notch1 蛋白质在鼻内翻性乳头状瘤中的表达及意义[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2009, 16(11):619-622.
- [15] 谭贞菊, 周翔宇, 陈霞. 急性胰腺炎小鼠胰腺和远隔脏器组织 TRAF6、XIAP 表达变化及其与细胞凋亡的关系[J]. 山东医药, 2023, 63(32):45-49.
- [16] Hanifeh M, Ataei F. XIAP as a multifaceted molecule in Cellular Signaling [J]. Apoptosis, 2022, 27(7-8):441-453.

(上接第 624 页)

- [4] Lamprecht DG Jr, Saseen JJ, Shaw PB. Clinical conundrums involving statin drug-drug interactions [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2022, 75:83-89.
- [5] 陈文, 周洲. 基因检测在冠心病精准医疗中的应用进展 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12(4):445-449.
- [6] 骆姝琳, 任凌雁, 陈琨, 等. 贵州地区 105 例血脂异常人群 ApoE 和 SLCO1B1 基因多态性及血脂特征分析[J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(2):155-162.
- [7] 黄人杰, 邓凡治. SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性对老年 ASCVD 患者血脂水平的影响[J]. 心血管病防治知识, 2022, 12(19):24-27.
- [8] Karjalainen JP, Mononen N, Hutri-Kähönen N, et al. The effect of apolipoprotein E polymorphism on serum metabolome—a population-based 10-year follow-up study [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):458.
- [9] 彭晓凤, 郭鹏飞, 陈晓旺, 等. APOE 和 SLCO1B1 基因多态性检测指导他汀类药物个体化临床应用的效果评价[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21):2631-2634.
- [10] Niu RB, Dong XX, Guo LP, et al. Study on the relationship between SLCO1B1 and ApoE gene polymorphisms and the risk of coronary heart disease in the Mongolian population [J]. Clin Exp Hypertens, 2021, 43(8):788-792.
- [11] 阮和球, 陈君, 夏梦娟, 等. 海南地区汉族人群他汀类药物相关基因多态性分析及临床意义[J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42(3):143-147+176.
- [12] Camerino GM, Tarantino N, Canfora I, et al. Statin-Induced Myopathy: Translational Studies from Preclinical to Clinical Evidence [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4):2070.
- [13] Niu R, Guo L, Dong X, Pan L, et al. Analysis of the difference in SLCO1B1 and APOE gene polymorphisms between Mongolian and Han populations [J]. Pharmacogenomics, 2022, 23(14):783-790.
- [14] 李若茗, 向倩, 胡琨, 等. SLCO1B1 基因多态性的辛伐他汀个体化用药临床研究分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(14):1688-1691.
- [15] Shahrure ZM, Irshaid YM, Mustafa KN, et al. SLCO1B1 Gene Polymorphisms (rs2306283 and rs4149056) and Statin-Induced Myopathy in Jordanian Diabetics [J]. Curr Rev Clin Exp Pharmacol, 2021, 16(3):281-288.
- [16] 文双, 王鹏云. 湖北地区老年人群 SLCO1B1 基因多态性分析[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(9):1310-1312.
- [17] 杨添尹, 雷婷, 张曼. 498 例北京地区汉族人群脑梗死患者 SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(10):1698-1702.
- [18] 他汀类药物安全性评价工作组. 他汀类药物安全性评价专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(11):890-894.

# 联合检测 N/OFQ、ApoA1、hs-CRP 对冠心病并发 SMI 的预测价值

兰婷 刘兴军 刘国斌 刘峰 赵增\* 肖波 蒋川 陈丹丹

**[摘要]** **目的** 探讨联合检测内源性孤啡肽(N/OFQ)、载脂蛋白A1(ApoA1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)对冠心病(CHD)并发无症状心肌缺血(SMI)的预测价值。**方法** 选取2020年5月至2022年12月金堂县第一人民医院心血管内科收治的156例冠心病患者,依据是否并发SMI分为并发SMI组( $n=65$ )及无SMI组( $n=91$ ),分析影响CHD患者并发SMI的独立危险因素,评估联合检测N/OFQ、ApoA1、hs-CRP对并发SMI的预测价值,并比较不同SMI分型患者血清N/OFQ、ApoA1、hs-CRP水平。**结果** 两组N/OFQ、ApoA1、hs-CRP、HDL-C、LDL-C比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );N/OFQ $>6.43$  ng/L、ApoA1 $>120.58$  mg/dL、hs-CRP $>14.95$  mg/L、LDL-C $>5.07$  mmol/L是CHD患者并发SMI的独立危险因素( $P<0.05$ ),而HDL-C $>2.96$  mmol/L是保护因素( $P<0.05$ );以N/OFQ、ApoA1、hs-CRP构建的CHD并发SMI风险预测模型预测敏感度、特异度、AUC分别为80.00%、83.52%、0.850;心绞痛型、无症状型SMI患者血清N/OFQ、ApoA1、hs-CRP水平均显著低于心肌梗死型SMI患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 血清N/OFQ、ApoA1、hs-CRP水平的监测不仅可对CHD并发SMI早期进行预测,还可为心肌缺血疾病进展评估提供有效依据。

**[关键词]** 内源性孤啡肽;载脂蛋白A1;超敏C反应蛋白;冠心病;无症状心肌缺血

## Predictive value of joint detection of N/OFQ, ApoA1 and hs-CRP for SMI in coronary heart disease

LAN Ting, LIU Xingjun, LIU Guobin, LIU Feng, ZHAO Zeng\*, XIAO Bo, JIANG Chuan, CHEN Dandan  
(Department of Cardiovascular Medicine, Jintang First People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610400)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the predictive value of joint detection of endogenous nociceptin (N/OFQ), apolipoprotein A1 (ApoA1) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) for silent myocardial ischemia (SMI) in coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 156 patients with coronary heart disease who were admitted to the Department of Cardiovascular Medicine at Jintang First People's Hospital from May 2020 to December 2022 were selected. They were divided into two groups based on the presence or absence of SMI: the SMI group ( $n=65$ ) and the non-SMI group ( $n=91$ ). The study aimed to analyze the independent risk factors for SMI in patients with CHD and evaluate the predictive value of joint detection of N/OFQ, ApoA1 and hs-CRP for SMI. Additionally, serum levels of N/OFQ, ApoA1 and hs-CRP in patients with different types of SMI were compared. **Results** There were statistically significant differences in N/OFQ, ApoA1, hs-CRP, HDL-C and LDL-C between the two groups ( $P<0.05$ ). N/OFQ  $>6.43$  ng/L, ApoA1  $>120.58$  mg/dL, hs-CRP  $>14.95$  mg/L, and LDL-C  $>5.07$  mmol/L were independent risk factors for SMI in patients with CHD ( $P<0.05$ ), while HDL-C  $>2.96$  mmol/L was a protective factor ( $P<0.05$ ). The sensitivity, specificity and AUC of the prediction model constructed based on N/OFQ, ApoA1 and hs-CRP for predicting SMI were 80.00%, 83.52% and 0.850. Serum N/OFQ, ApoA1 and hs-CRP levels in patients with angina pectoris type and asymptomatic SMI were significantly lower than those in patients with myocardial infarction type SMI ( $P<0.05$ ). **Conclusion**

基金项目:四川省卫生健康委员会项目(22PJ061)

作者单位:金堂县第一人民医院心血管内科,四川,成都 610400

\*通信作者:赵增, E-mail:zhaozeng8213@163.com

Monitoring serum levels of N/OFQ, ApoA1 and hs-CRP can not only help predict early SMI in CHD, but also provide an effective basis for evaluating the progression of myocardial ischemia.

**[KEY WORDS]** Endogenous nociceptin; Apolipoprotein A1; Hypersensitive C-reactive protein; Coronary heart disease; Silent myocardial ischemia

冠心病(coronary heart disease, CHD)为常见的心脏病类型,随着近年来生活习惯、经济条件改变,CHD发生率呈增加趋势<sup>[1]</sup>。无症状心肌缺血(silent myocardial ischemia, SMI)也称隐匿性CHD,早期难以发现并给予干预,预后较差。常规检查较难查出SMI,心电图检查亦存在较多差异,诊断价值尚存争议<sup>[2]</sup>,因此早期筛查SMI对指导临床治疗有重要意义。血清内源性孤啡肽(nociceptin/orphanin FQ, N/OFQ)参与心血管事件,急性心梗会释放大量N/OFQ于心肌组织中,作用于心血管,引起心律失常<sup>[3]</sup>。载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1)为高密度脂蛋白胆固醇的主要成分,与心血管疾病及动脉粥样硬化有关<sup>[4]</sup>,有研究<sup>[5]</sup>提出,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)与ApoA1比值与青年CHD并发SMI患者冠脉病变严重程度有关,在青少年CHD患者并发SMI中具有较好预测价值。超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)参与冠心病的发生、发展<sup>[6]</sup>。本文分析联合检测血清N/OFQ、ApoA1、hs-CRP对CHD并发SMI的预测价值,以期为临床早期诊断及干预提供客观依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年5月至2022年12月金堂县第一人民医院心血管内科收治的156例冠心病患者一般临床资料,依据是否并发SMI分为并发SMI组( $n=65$ )及无SMI组( $n=91$ ),纳入标准:①CHD符合相关诊断<sup>[7]</sup>;②CHD轻度患者,且冠状动脉狭窄在50%以下,无需给予心脏支架;③无心悸、胸痛、胸闷症状;④疾病稳定;⑤左心室功能异常。排除标准:①为先天性心脏病;②存在恶性肿瘤;③有精神系统疾病;④严重感染者;⑤在入组前14d无手术治疗或有创性检查。本研究符合赫尔辛基宣言相关准则。患者均知情同意本研究。

### 1.2 SMI诊断标准<sup>[8]</sup>

动态心电图显示ST段呈下斜型或水平型压低 $\geq 0.1$  mV(在J点后持续0.08 s);ST段改变时间持

续 $>1$  min;患者下一次缺血发作时间间隔 $\geq 1$  min。

### 1.3 方法及观察指标

①收集两组资料,包括年龄、性别、收缩压、舒张压、心率、吸烟史、高血压、高血脂、糖尿病、肌钙蛋白I、空腹血糖、病变血管、载脂蛋白B、甘油三酯、总胆固醇、心功能分级、N/OFQ、ApoA1、hs-CRP、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平,分析影响CHD患者并发SMI的相关因素,并以N/OFQ、ApoA1、hs-CRP因素偏回归系数代入预测模型,以ROC曲线下面积(area under curve, AUC)评估预测价值,以AUC在0.7及以上视为具有良好预测效能。②采用微信、电话方式对患者进行1年的随访,记录疾病进展[心肌梗死:心肌缺血严重,诱发心肌梗死,持续胸痛、大汗、头晕、恶心。心绞痛:阵发性胸痛,持续时间在3~5 min;心悸心慌;冠状动脉冠状动脉CT血管造影(CT angiography, CTA)结果显示存在狭窄。],按照SMI分型分为心绞痛型、心肌梗死型、无症状型<sup>[9]</sup>,探讨不同SMI分型患者血清N/OFQ、ApoA1、hs-CRP水平。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行处理,计数资料通过 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析及LSD- $t$ 检验,采用非条件logistic回归模型进行冠心病并发SMI的单因素和多因素分析,在危险因素基础上,以N/OFQ、ApoA1、hs-CRP建立冠心病并发SMI的预测模型,探讨联合检测N/OFQ、ApoA1、hs-CRP对CHD并发SMI的预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组年龄、性别、收缩压、舒张压、心率、吸烟史、高血压、高血脂、糖尿病、肌钙蛋白I、空腹血糖、病变血管、载脂蛋白B、甘油三酯、总胆固醇、心功能分级比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但两组N/OFQ、ApoA1、hs-CRP、HDL-C、LDL-C比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

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

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

因素	合并 SMI 组 (n=65)	无 SMI 组 (n=91)	$\chi^2/t$ 值	P 值
年龄(岁)	41.26±6.74	42.58±6.41	1.241	0.217
性别 男	34(52.31)	47(51.65)	0.007	0.935
女	31(47.69)	44(48.35)		
收缩压(mmHg)	110.23±12.25	111.54±12.67	0.645	0.520
舒张压(mmHg)	73.64±8.21	73.58±8.33	0.045	0.965
心率(次/min)	68.74±7.21	69.33±8.41	0.458	0.648
吸烟史	48(73.85)	64(70.33)	0.232	0.630
高血压	18(27.69)	30(32.97)	0.495	0.482
高血脂	17(26.15)	29(31.87)	0.596	0.440
糖尿病	13(20.00)	17(18.68)	0.042	0.837
肌钙蛋白 I( $\mu\text{g/L}$ )	17.56±2.33	17.48±2.51	0.202	0.840
空腹血糖(mmol/L)	6.83±0.71	6.89±0.85	0.465	0.643
病变血管			0.064	0.968
前降支	23(35.38)	32(35.16)		
回旋支	21(32.31)	28(30.77)		
右冠状动脉	21(32.31)	31(34.07)		
载脂蛋白 B(mg/dL)	95.64±10.23	94.17±11.54	0.822	0.413
N/OFQ(ng/L)	6.84±0.72	4.36±0.45	26.432	<0.001
ApoA1(mg/dL)	124.65±13.47	103.14±12.59	10.218	<0.001
hs-CRP(mg/L)	16.98±2.61	3.64±0.41	47.995	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.64±0.17	1.65±0.19	0.338	0.736
HDL-C(mmol/L)	1.23±0.25	3.54±0.42	39.593	<0.001
LDL-C(mmol/L)	5.36±0.61	4.27±0.45	12.846	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	6.39±0.67	6.41±0.65	0.187	0.852
心功能分级			0.749	0.688
Ⅱ级	20(30.77)	26(28.57)		
Ⅲ级	30(46.15)	48(52.75)		
Ⅳ级	15(23.08)	17(18.68)		

## 2.2 CHD 患者并发 SMI 的多因素分析

Logistic 回归分析发现, N/OFQ>6.43 ng/L、ApoA1>120.58 mg/dL、hs-CRP>14.95 mg/L、LDL-C>5.07 mmol/L 是 CHD 患者并发 SMI 的独立危险因素 ( $P<0.05$ ), 而 HDL-C>2.96 mmol/L 是 CHD 患者并发 SMI 的保护因素 ( $P<0.05$ )。见表 2。

## 2.3 N/OFQ、ApoA1、hs-CRP 在 CHD 并发 SMI 中预测价值分析

以 N/OFQ、ApoA1、hs-CRP 三个因素构建 CHD 并发 SMI 风险预测模型, 概率  $P=[1 +$

$e^{(1.374 \times \text{N/OFQ} + 1.678 \times \text{ApoA1} + 1.497 \times \text{hs-CRP})}]$ , 上述因素在 CHD 并发 SMI 中预测敏感度 80.00%、特异度为 83.52%, AUC 为 0.850。见表 3、图 1。

表3 N/OFQ、ApoA1、hs-CRP 在 CHD 并发 SMI 中预测价值分析

Table 3 Predictive value of N/OFQ, ApoA1 and hs-CRP for CHD complicated with SMI

自变量	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
N/OFQ	0.684	0.605-0.756	78.46	83.52	<0.001
ApoA1	0.778	0.705-0.841	66.15	85.71	<0.001
hs-CRP	0.732	0.655-0.799	81.54	84.62	<0.001
预测概率	0.850	0.784-0.902	80.00	83.52	<0.001

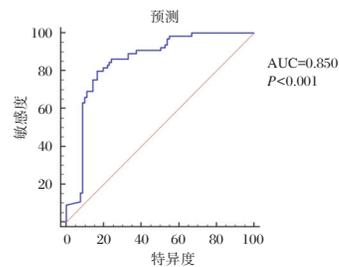


图1 预测模型 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of the prediction model

## 2.4 不同 SMI 患者血清 N/OFQ、ApoA1、hs-CRP 水平比较

65 例 SMI 患者中, 心绞痛型 30 例, 心肌梗死型 25 例, 无症状型 10 例。心绞痛型、无症状型患者血清 N/OFQ、ApoA1、hs-CRP 水平均显著低于心肌梗死型患者, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 心绞痛型患者与无症状型患者上述指标差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 4。

## 3 讨论

SMI 发展到一定程度后, 会加重心源性猝死、心肌梗死, 早期、有效评估是关键<sup>[10]</sup>。SMI 症状不明显, 常规检查在 SMI 中有一定局限性, 极少数患者可经心电图捕捉到发作时的影像图片, 冠状动脉造影术为当前诊断 SMI 有效手段, 但因其有创

表2 CHD 患者并发 SMI 的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of SMI in patients with CHD

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
N/OFQ(>6.43 ng/L)	1.374	0.621	4.895	3.951	1.170-13.345	0.027
ApoA1(>120.58 mg/dL)	1.678	0.714	5.523	5.355	1.321-21.703	0.019
hs-CRP(>14.95 mg/L)	1.497	0.533	7.888	4.468	1.572-12.701	0.005
HDL-C(>2.96 mmol/L)	1.695	0.726	5.451	5.447	1.313-22.600	0.020
LDL-C(>5.07 mmol/L)	1.528	0.643	5.647	4.609	1.307-16.253	0.018

表4 不同SMI患者血清N/OFQ、ApoA1、hs-CRP水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of serum N/OFQ, ApoA1 and hs-CRP levels among patients with different types of SMI ( $\bar{x} \pm s$ )

SMI分型	n	N/OFQ(ng/L)	ApoA1(mg/dL)	hs-CRP(mg/L)
心绞痛型	30	6.11±0.64 <sup>a</sup>	110.72±12.35 <sup>a</sup>	15.92±1.64 <sup>a</sup>
心肌梗死型	25	8.05±0.82	148.26±15.79	18.74±1.93
无症状型	10	6.03±0.67 <sup>a</sup>	107.44±11.36 <sup>a</sup>	15.76±1.67 <sup>a</sup>
F值		7.696	1061.869	91.862
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与心肌梗死型患者比较,<sup>a</sup>P<0.05。

性,患者接受度低,临床开展困难<sup>[11]</sup>。近年来研究提出,SMI机制与内皮功能障碍、血管炎症及动脉粥样硬化有一定关系<sup>[12]</sup>。

本研究结果提示临床可针对上述因素对CHD并发SMI进行早期干预。N/OFQ为新型内源性阿片肽,可调节免疫系统、神经系统、心血管系统。解梦莉等<sup>[13]</sup>的研究发现,N/OFQ、脂蛋白相关磷脂酶A2与糖尿病合并SMI的发生密切相关,与本研究中提到N/OFQ是影响CHD患者并发SMI独立危险因素结果相符。ApoA1经血浆外周转移至类固醇生成组织,并分解在胆固醇逆向运输中,可调控机体脂质代谢,而CHD的发病与血脂代谢存在相关性,高血脂水平可诱发CHD<sup>[14]</sup>,因此在临床治疗中,需加强对ApoA1水平的监测,为CHD并发SMI早期诊断提供预测价值。冠状动脉出现粥样硬化狭窄在75%以上,则会引起心肌缺血,严重者会出现心肌梗死、心衰竭,而机体中炎症反应的加重则是引起冠脉狭窄的重要因素。hs-CRP为炎症反应指标,其可结合机体中蛋白,激活补体系统,产生并释放炎症介质,促进机体释放氧自由基,损伤血管内膜,导致斑块脱落、血管痉挛,加重管腔狭窄,进一步增加SMI发生风险<sup>[14]</sup>。HDL-C、LDL-C水平变化提示机体中血脂代谢紊乱,而血脂代谢紊乱亦与动脉粥样硬化的发生、发展相关<sup>[15]</sup>,因此二者水平变化可作为CHD并发SMI早期预测的有效指标。本研究结果提示在早期检查中,可监测血清N/OFQ、ApoA1、hs-CRP水平,对CHD并发SMI进行预测,并及早给予干预方案,控制病情进展。SMI会引发心绞痛及心肌梗死,心绞痛症状相对较轻,在经对症治疗后可缓解,但心肌梗死是指缺血严重,已诱发心肌坏死,为不可逆状态,预后差,因此加强对心肌缺血的监测亦是改善CHD患者预后的重要步骤。本研究发现,65例患者中

有30例出现心绞痛,有25例出现心肌梗死,提示在临床治疗中需加强对心肌缺血患者的监测,减少或降低心肌梗死发生率。本研究中,心绞痛型、无症状型SMI患者血清N/OFQ、ApoA1、hs-CRP水平均显著低于心肌梗死型SMI患者,这也表明血清N/OFQ、ApoA1、hs-CRP水平的监测还可为CHD并发SMI疾病进展评估提供有效依据。

综上所述,血清N/OFQ、ApoA1、hs-CRP水平在CHD并发SMI中具有良好的预测价值,还可为SMI疾病进展评估提供依据。

## 参考文献

- [1] 王萍,龙滔,邵江.两种血清标志物联合24h动态心电图对老年冠心病并发无症状性心肌缺血的诊断价值[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(9):934-937.
- [2] 李为,朱坤,郑玉水,等.冠心病合并高血压患者血清C1q肿瘤坏死因子相关蛋白3及心肌缺血总负荷与心肌缺血的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2021,29(6):529-533.
- [3] Ubaldi M, Cannella N, Borruto AM, et al. Role of Nociceptin/Orphanin FQ-NOP receptor system in the regulation of stress-related disorders[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23):12956.
- [4] Deng F, Li D, Lei L, et al. Association between apolipoprotein B/A1 ratio and coronary plaque vulnerability in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: an intravascular optical coherence tomography study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1):188-188.
- [5] 万进东,冉飞,夏思维,等.高密度脂蛋白颗粒大小与青年冠心病无症状性心肌缺血的关系[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(12):1054-1059.
- [6] 李敏,张军,刘鹏,等.益气通脉煎剂辅助冠心病所致气虚血瘀型病窦综合征的效果及对动态心电图、心功能和血清NT-proBNP、hs CRP水平的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(12):96-98.
- [7] 中国心脏内外科冠心病血运重建专家共识组.中国心脏内、外科冠心病血运重建专家共识[J].中华胸心血管外科杂志,2016,32(12):707-716.
- [8] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
- [9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.冠心病诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(3):195-206.
- [10] 杨洋,李靓,张咏芳.无症状性心肌缺血患者miRNA-223的表达水平及其临床意义[J].临床心血管病杂志,2020,36(2):157-160.
- [11] Molenaar MA, Selder JL, Nicolas J, et al. Current state and future perspectives of artificial intelligence for automated coronary angiography imaging analysis in patients with ischemic heart disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2022, 24(4):365-376.

(下转第638页)

# 血清 hs-CRP、HMGB1、sTREM-1 与革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的关系

陶俊<sup>1</sup> 左文子<sup>2</sup> 李娜<sup>3\*</sup>

**[摘要]** 目的 分析研究血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)与可溶性人髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)与革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的关系。方法 选取2021年1月至2023年4月安徽省和县人民医院收治的100例革兰阴性菌肺部感染患者作为研究对象,对患者使用亚胺培南治疗7d,根据治疗效果将患者分为有效组( $n=71$ )与无效组( $n=29$ )。比较两组治疗前后的hs-CRP、HMGB1与sTREM-1水平;采用多因素Logistic回归分析革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的影响因素,并绘制ROC曲线分析治疗前血清hs-CRP、HMGB1、sTREM-1水平对革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的预测价值。结果 有效组治疗前的血清hs-CRP、HMGB1、sTREM-1水平均低于无效组,差异均具有统计学意义( $t=8.125$ 、 $6.111$ 、 $5.863$ ,均 $P<0.05$ );有效组治疗后的血清hs-CRP、HMGB1、sTREM-1水平均低于无效组,差异均具有统计学意义( $t=9.469$ 、 $11.563$ 、 $9.607$ ,均 $P<0.05$ );多因素Logistic回归分析显示,治疗前hs-CRP水平升高( $OR=1.941$ )、HMGB1水平升高( $OR=2.100$ )及sTREM-1水平升高( $OR=1.972$ )均是革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC曲线分析显示,治疗前血清hs-CRP、HMGB1、sTREM-1水平及联合评估革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果优于单一检测( $P<0.05$ )。结论 血清hs-CRP、HMGB1、sTREM-1水平与革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果密切相关。

**[关键词]** 肺部感染;革兰阴性菌;超敏C-反应蛋白;高迁移率族蛋白B1;可溶性人髓系细胞触发受体-1

## Relationship between serum hs - CRP、HMGB1、sTREM - 1 and therapeutic effect of imipenem in patients with Gram-negative bacterial pulmonary infection

TAO Jun<sup>1</sup>, ZUO Wenzhi<sup>2</sup>, LI Na<sup>3\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, He County People's Hospital, Maanshan City, Maanshan, Anhui, China, 238200; 2. Department of Pharmaceutical Affairs, Yancheng Maternal and Child Health Hospital, Yancheng, Jiangsu, China, 224002; 3. Department of Pharmacy, Eastern Theater Command General Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210018)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship between serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), high mobility group protein B1 (HMGB1) and soluble triggering receptor expressed on human myeloid cells-1 (sTREM-1) and the therapeutic effect of imipenem in patients with Gram-negative bacterial pulmonary infection. **Methods** A total of 100 patients with pulmonary infections caused by Gram-negative bacteria were admitted to the People's Hospital of Anhui Province from January 2021 to April 2023 and were selected as the subjects of the study. These patients were treated with imipenem for 7 days and were then divided

基金项目:马鞍山市科技计划项目(YL202208)

作者单位:1.马鞍山市和县人民医院药剂科,安徽,马鞍山238200

2.盐城市妇幼保健院药事科,江苏,盐城224002

3.东部战区总医院药剂科,江苏,南京210018

\*通信作者:李娜, E-mail:NaNa\_YiYi0624@163.com

into two groups based on treatment effectiveness: the effective group ( $n=71$ ) and the ineffective group ( $n=29$ ). The levels of hs-CRP, HMGB1 and sTREM-1 before and after treatment were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the factors that affect the therapeutic effect of imipenem in patients with Gram-negative bacterial pulmonary infections. Additionally, an ROC curve was drawn to analyze the predictive value of serum hs-CRP, HMGB1 and sTREM-1 levels before treatment on the therapeutic effect of imipenem in patients with Gram-negative bacterial pulmonary infections. **Results** The levels of serum hs-CRP, HMGB1 and sTREM-1 in the effective group before treatment were lower than those in the ineffective group, with statistical significance ( $t=8.125, 6.111, 5.863, P<0.05$ ). After treatment, the levels of serum hs-CRP, HMGB1 and sTREM-1 in the effective group were also lower than those in the ineffective group, with statistically significant differences ( $t=9.469, 11.563, 9.607, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the increase of hs-CRP level ( $OR=1.941$ ), HMGB1 level ( $OR=2.100$ ) and sTREM-1 level ( $OR=1.972$ ) before treatment were independent risk factors for the treatment effect of imipenem in patients with Gram-negative bacterial pulmonary infection ( $P<0.05$ ). Furthermore, ROC curve analysis demonstrated that the levels of serum hs-CRP, HMGB1 and sTREM-1 before treatment had area showing that combined detection was superior to single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of hs-CRP, HMGB1 and sTREM-1 were found to be closely related to the therapeutic effects of imipenem in patients with Gram-negative bacterial pulmonary infections.

[KEY WORDS] Gram-negative bacteria; hs-CRP; HMGB1; sTREM-1

革兰阴性菌是引起肺部感染的主要病原菌之一,主要包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌以及铜绿假单胞菌等类型,在患者机体免疫功能下降时,能够通过侵袭肺组织,引起肺部感染<sup>[1]</sup>。肺部感染会诱导患者体内出现不同程度的炎症反应,在抗病原菌感染治疗前检测血清相关性炎症因子水平,对预测病情进展与治疗效果具有重要作用<sup>[2]</sup>。超敏C反应蛋白(High sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)可反映机体内的炎症反应水平,能够评估肺部感染患者病情程度与预后情况,并且可以辅助评估抗菌治疗的效果<sup>[3]</sup>。高迁移率族蛋白B1(High mobility group protein B1, HMGB1)与肺部感染的病理过程密切相关,能够通过调控自噬、氧化还原、甲基化以及磷酸化等过程影响肺部炎症反应<sup>[4]</sup>。可溶性人髓系细胞触发受体-1(Soluble triggering receptor expressed on human myeloid cells-1, sTREM-1)在机体发生感染性疾病时,其表达水平会明显上升,能够用于评估细菌感染性疾病的严重程度<sup>[5]</sup>。目前对于血清学指标与亚胺培南治疗革兰阴性菌肺部感染患者效果之间的联系尚不明确,相关报道较少。本研究通过分析血清hs-CRP、HMGB1、sTREM-1水平与革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的关系,为临床治疗提供参考意见。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2021年1月至2023年4月安徽省和县人

民医院收治的100例革兰阴性菌肺部感染患者作为研究对象,病例纳入标准:①均符合肺部感染的诊断标准<sup>[6]</sup>;②病原菌检测为革兰阴性菌感染;③年龄 $\geq 18$ 岁;④患者与其家属均知情同意。病例排除标准:①病毒、真菌及革兰阳性菌引起的肺部感染;②合并存在恶性肿瘤者;③合并存在免疫性疾病者;④合并存在严重肝肾功能障碍者;⑤对本研究使用药物过敏或不耐受者。本研究已获取医院伦理委员会审查批准。

### 1.2 治疗与分组

所有患者均使用亚胺培南治疗。药物选取注射用亚胺培南西司他丁钠(规格:1g/支;批准文号:国药准字J20180060;厂家:杭州默沙东制药有限公司),将1g亚胺培南西司他丁与500mL 0.9%氯化钠注射液充分混合,进行静脉滴注30min(每8h/次),共治疗7d。根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》<sup>[7]</sup>对患者的治疗效果进行评估。显效:病情显著好转,临床体征、病原菌培养及实验室指标基本恢复正常;有效:病情有好转,临床体征、病原菌培养及实验室指标部分改善;无效:病情无好转甚至加重。以显效+有效表示治疗有效,根据治疗效果将全部患者分为有效组共71例与无效组29例。

### 1.3 病原菌检测

于清晨采用一次性痰液收集器收集所有患者咳出痰液为标本,采用细菌鉴定仪(山东博科科学仪器有限公司)鉴定病原菌类型。

#### 1.4 血清指标检测

采集所有患者治疗前后的静脉血 5 mL, 4℃下以 3 500 r/min (离心半径 10 cm) 离心 8 min, 收集上层血清置入 -80℃ 低温条件下保存待检。检测仪器选用 BS-800M 全自动生化分析仪 (迈瑞医疗国际有限公司), 血清 hs-CRP 使用免疫比浊法进行检测; HMGB1、sTREM-1 使用酶联免疫吸附法进行检测; 检测试剂盒由武汉赛培生物科技有限公司提供。

#### 1.5 资料收集

收集可能影响革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的因素, 包括年龄、性别、身体质量指数 (Body mass index, BMI)、吸烟史、高血压、糖尿病、革兰阴性菌种类以及治疗前的血清学指标 (hs-CRP、HMGB1、sTREM-1) 等相关信息。

#### 1.6 统计学方法

以 SPSS 22.0 统计学软件分析相关数据。服从正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 两组内比较行配对样本 *t* 检验, 两组间比较行独立样本 *t* 检验; 计数资料以  $n(\%)$  表示, 进行  $\chi^2$  检验; 采用多因素 Logistic 回归分析相关影响因素; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析相关指标对预测模型的评估价值。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的单因素分析

有效组治疗前的血清 hs-CRP、HMGB1、sTREM-1 水平均低于无效组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组治疗后的血清 hs-CRP、HMGB1、sTREM-1 水平均低于治疗前, 且有效组低于无效组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的多因素 Logistic 回归分析

以革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果为因变量, 将收集的临床资料为自变量进行 Logistic 回归分析。结果显示, 治疗前 hs-CRP 水平升高、HMGB1 水平升高及 sTREM-1 水平升高均是革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 治疗前血清 hs-CRP、HMGB1、sTREM-1 水平对革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的预测价值

ROC 曲线显示, 血清 hs-CRP、HMGB1、sTREM-1 水平及联合检测预测价值高于单一检测指标 ( $P < 0.05$ )。见表 3、图 1。

表 1 革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的单因素分析 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

Table 1 Univariate analysis of the therapeutic effect of imipenem in patients with pulmonary infection with Gram-negative bacteria [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

因素	有效组 ( $n=71$ )	无效组 ( $n=29$ )	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	55.83±13.46	56.14±13.81	0.104	0.918
性别				
男	46(64.79)	17(58.62)	0.336	0.562
女	25(35.21)	12(41.38)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			0.437	0.509
<24	34(47.89)	16(55.17)		
≥24	37(52.11)	13(44.83)		
吸烟史			2.619	0.106
有	29(40.85)	17(58.62)		
无	42(59.15)	12(41.38)		
高血压病史			0.746	0.388
有	30(42.25)	15(51.72)		
无	41(57.75)	14(48.28)		
糖尿病病史			0.116	0.734
有	22(30.99)	10(34.48)		
无	49(69.01)	19(65.52)		
革兰阴性菌种类			0.633	0.889
大肠埃希菌	18(25.35)	9(31.03)		
克雷伯氏菌	16(22.54)	7(24.14)		
铜绿假单胞菌	12(16.90)	5(17.24)		
其他	25(35.21)	8(27.59)		
治疗前 hs-CRP (mg/L)	12.79±3.47	19.63±4.58	8.125	<0.001
治疗前 HMGB1 (pg/mL)	6.23±1.79	8.86±2.31	6.111	<0.001
治疗前 sTREM-1 (μg/L)	48.37±9.72	61.59±11.41	5.863	<0.001
治疗后 hs-CRP (mg/L)	7.46±2.52 <sup>a</sup>	13.48±3.64 <sup>a</sup>	9.469	<0.001
治疗后 HMGB1 (pg/mL)	3.76±1.01 <sup>a</sup>	6.82±1.58 <sup>a</sup>	11.563	<0.001
治疗后 sTREM-1 (μg/L)	34.28±7.83 <sup>a</sup>	50.46±10.07 <sup>a</sup>	8.607	<0.001

注: 与治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表2 革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of therapeutic effect of imipenem in patients with pulmonary infection with Gram-negative bacteria

因素	赋值	$\beta$ 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
治疗前 hs-CRP(mg/L)	连续变量	0.663	0.224	8.761	1.941	1.251~3.010	0.003
治疗前 HMGB1(pg/mL)	连续变量	0.742	0.251	8.739	2.100	1.284~3.435	0.003
治疗前 sTREM-1( $\mu$ g/L)	连续变量	0.679	0.237	8.208	1.972	1.239~3.138	0.004

表3 治疗前血清 hs-CRP、HMGB1、sTREM-1 水平对革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的预测价值

Table 3 Predictive value of serum hs-CRP, HMGB1 and sTREM-1 levels before treatment for imipenem in patients with Gram-negative bacterial pulmonary infection

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
治疗前 hs-CRP	16.03	0.891	0.818~0.965	0.817	0.793	<0.001
治疗前 HMGB1	7.39	0.810	0.706~0.915	0.761	0.690	<0.001
治疗前 sTREM-1	56.54	0.824	0.722~0.925	0.803	0.759	<0.001
联合检测		0.992	0.980~0.999	0.958	0.986	<0.001

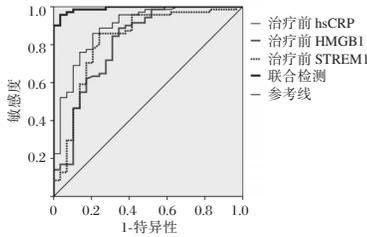


图1 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve

### 3 讨论

肺部感染是临床常见的感染性疾病,主要通过使用抗菌药物治疗。亚胺培南属于碳青霉烯类抗生素种类之一,能够通过破坏细菌细胞壁合成来发挥抗菌作用,对大部分革兰阴性菌及多重耐药菌引起的肺部感染具有良好的抗菌效果<sup>[8]</sup>。亚胺培南的疗效与血药浓度密切相关,由于体液循环、炎症反应等多种因素影响,部分重症感染患者出现血药浓度不达标,导致抗菌治疗的效果欠佳,不利于患者的生存预后<sup>[9]</sup>。因此,分析影响革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的相关因素,对患者具有积极意义。

hs-CRP 是一种由肝脏合成的急性反应蛋白分子,主要用于评估机体炎症反应。在发生感染、创伤等刺激情况下,hs-CRP 水平在数小时内会迅速上升,在炎症反应得到控制后会逐渐下降到正常水平,其对细菌性感染疾病诊断具有较高的敏感度<sup>[10]</sup>。张荣格等<sup>[11]</sup>研究指出,hs-CRP 与重症感染患者服用抗菌药物的血药浓度相关,hs-CRP 水平

越高,其治疗效果就越低。本研究结果显示,有效组治疗后的血清 hs-CRP 水平低于无效组。分析原因可能是 hs-CRP 水平高表达患者体内的炎症反应程度更剧烈,炎症反应增加了毛细血管的通透性,使更多的药物渗透到细胞组织中,导致治疗效果变差。HMGB1 是一种高度保守核蛋白,具有调节转录、重组以及修复翻译等功能,能够介导机体的炎症反应及维持炎症瀑布式反应,对感染引起的疾病具有重要调节作用<sup>[12]</sup>。张钊等<sup>[13]</sup>研究指出,革兰阴性菌引起感染后,可持续与 Toll 样受体发生作用刺激促进炎症反应,通过结合 HMGB1 激活相关信号通路后,能够促进分泌炎症因子与趋化因子,加重患者体内的炎症反应,导致病情恶化进展。周明娅等<sup>[14]</sup>研究表明,在受到革兰阴性菌等病原菌侵袭后,患者体内的免疫系统会发挥作用,在各种信号通路之间的级联作用下刺激全身出现炎症反应,产生大量 HMGB1,而在病情好转后,体内的血清炎症因子水平会逐渐下降。本研究结果提示血清 HMGB1 可以作为监测革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的相关指标。

sTREM-1 是一种免疫球蛋白受体,是诊断感染性疾病的可靠指标之一,当机体出现细菌感染时,sTREM-1 会释放进入血液,增加促炎细胞因子的释放,加重体内的炎症反应<sup>[15]</sup>。刘敏等<sup>[16]</sup>研究指出,sTREM-1 能够通过结合铜绿假单胞菌细胞壁多糖,活化核因子分泌与释放炎症因子,在炎症反应作用下,sTREM-1 能够从患者的髓系细胞表面进入血清

中,引起血清 sTREM-1 水平上升。胡慧琴等<sup>[17]</sup>研究表明, sTREM-1 可用于评估多重耐药菌感染的治疗与预后,在受到多重耐药菌感染的情况下,体内血清 sTREM-1 水平会明显升高。本研究结果显示,有效组治疗后的血清 sTREM-1 水平低于无效组。这可能是因为亚胺培南的有效抗菌治疗下,体内的炎症反应降低,导致肺部感染患者的血清 sTREM-1 水平降低。本研究分析了革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的相关影响因素,多因素 Logistic 回归结果显示,治疗前 hs-CRP 水平升高、HMGB1 水平升高及 sTREM-1 水平升高均是革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的独立危险因素。本研究进一步验证血清 hs-CRP、HMGB1、sTREM-1 水平对革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果的预测价值,ROC 曲线分析结果显示,各单一指标均可对革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果进行预测,联合检测的敏感性与特异度更高。

综上所述,血清 hs-CRP、HMGB1、sTREM-1 水平与革兰阴性菌肺部感染患者亚胺培南治疗效果密切相关。

## 参考文献

- [1] Hetzler L, Kollef MH, Yuenger V, et al. New antimicrobial treatment options for severe Gram-negative infections [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2022, 28(5): 522-533.
- [2] 丁巍,王文艺,邬超,等.慢性阻塞性肺疾病肺炎患者血清细胞因子及肺功能指标变化情况[J].*华南预防医学*, 2020, 46(5): 586-588+592.
- [3] Li LL, Yang YQ, Qiu M, et al. The clinical significance of neutrophil-lymphocyte ratio in patients treated with hemodialysis complicated with lung infection [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(29): e26591.
- [4] Gao Q, Wang S, Li F, et al. High Mobility Group Protein B1 Decreases Surface Localization of PD-1 to Augment T-cell Activation [J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(7): 844-855.
- [5] Zheng S, Zhang W. Predictive Values of sTREM-1, PCT and CRP for Multiple Trauma-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome Complicated with Pulmonary Infection [J]. *Clin Lab*, 2022, 68(12).
- [6] 施毅.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(4): 255-280.
- [7] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组.抗菌药物临床试验技术指导原则[J].*中国临床药理学杂志*, 2014, 30(9): 844-856.
- [8] 洪丽明,李乐辉,田秘,等.亚胺培南治疗肺炎克雷伯菌肺部感染的药代动力学及其与临床疗效的关系[J].*中华医院感染学杂志*, 2021, 31(9): 1343-1347.
- [9] 卢张阳,梁培,祁慧,等.重症患者亚胺培南血药浓度不达标的影响因素评估及风险预测模型的构建[J].*中国医院药学杂志*, 2023, 43(11): 1255-1260+1270.
- [10] Luo B, Sun M, Huo X, et al. Two new inflammatory markers related to the CURB-65 score for disease severity in patients with community-acquired pneumonia: The hypersensitive C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio [J]. *Open Life Sci*, 2021, 16(1): 84-91.
- [11] 张荣格,张瑞霞,张弋.替考拉宁的血药浓度监测及影响因素分析[J].*中国药理学杂志*, 2019, 54(8): 654-658.
- [12] Xue J, Suarez JS, Minaai M, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5): 3406-3419.
- [13] 张钊,王颖,李春双,等.慢阻肺合并肺部感染病原菌特点及其血清 TLR4、HMGB1 水平变化[J].*中华医院感染学杂志*, 2021, 31(9): 1348-1352.
- [14] 周明娅,刘菲,任艳,等.高迁移率族蛋白 B1 对多药耐药鲍氏不动杆菌医院获得性肺炎患者生存状况的评估价值[J].*中华医院感染学杂志*, 2022, 32(11): 1644-1648.
- [15] 陈小妮,付亚芳,李缓,等.血清 sTREM-1、KL-6 和胱素水平与儿童重症肺炎及其预后的关系[J].*分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(7): 1187-1190.
- [16] 刘敏,袁丹,王柏乔,等.血清 PCT 与 CRP 和 sTREM-1 对 COPD 患者下呼吸道铜绿假单胞菌感染与定植的诊断价值[J].*中华医院感染学杂志*, 2021, 31(19): 2983-2987.
- [17] 胡慧琴,卢铨广.血清 sTREM-1、CD40L 水平在老年多重耐药菌血流感染早期诊断中的应用价值[J].*中国病原生物学杂志*, 2023, 18(9): 1070-1073+1078.

(上接第 633 页)

- [12] 吴颖,刘卫其,张励庭,等.血清 BNP、hs-CRP 联合 24 h 动态心电图对老年冠状动脉性心脏病并发无症状性心肌缺血的诊断价值[J].*中国分子心脏病学杂志*, 2021, 21(3): 3945-3948.
- [13] 解梦莉,苏敬,李静,等.糖尿病无症状性心肌缺血患者血清孤啡肽与脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平变化的研究[J].*天津医药*, 2021, 49(4): 390-395.

- [14] 中国心血管疾病监测、预防预警和治疗技术应用研究组.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.
- [15] Lin QZ, Zang XY, Fu Y, et al. Non-fasting changes of Hs-CRP level in Chinese patients with coronary heart disease after a daily meal [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 18435.

· 论 著 ·

# 椎管内麻醉后CD老年患者S100 $\beta$ 、H-FABP、*NLRP3* mRNA、*Caspase-1* mRNA表达意义

周洁<sup>1</sup> 胡胜红<sup>2\*</sup> 李传保<sup>1</sup> 潘孝飞<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 分析老年髋关节置换术(THA)患者椎管内麻醉后认知功能障碍(CD)发生的危险因素及中枢神经特异蛋白(S100- $\beta$ )、核苷酸结合寡聚化域受体蛋白3信使核糖核酸(*NLRP3* mRNA)、中心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、天冬氨酸蛋白水解酶1信使核糖核酸(*Caspase-1* mRNA)对其预测价值。方法 将椎管内麻醉后发生CD的40例老年THA术患者纳入A组,另选取未发生CD的68例老年THA术患者纳入B组。比较两组临床资料、S100- $\beta$ 、H-FABP、*NLRP3* mRNA、*Caspase-1* mRNA,危险因素采用多因素Logistic回归分析法进行分析,S100- $\beta$ 、H-FABP、*NLRP3* mRNA、*Caspase-1* mRNA对老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。结果 A组年龄大于B组,差异有统计学意义( $t=13.674, P<0.05$ );有糖尿病、术中低血压的患者占比均高于B组,差异有统计学意义( $\chi^2=12.643, 17.767, P<0.05$ )。A组血清S100- $\beta$ 、*NLRP3* mRNA、H-FABP、*Caspase-1* mRNA表达均高于B组,差异有统计学意义( $t=14.571, 21.691, 80.159, 23.572, P<0.05$ )。老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的独立危险因素包括年龄大、糖尿病、术中低血压、血清S100- $\beta$ 、H-FABP、水平、*NLRP3* mRNA、*Caspase-1* mRNA高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。S100- $\beta$ 、H-FABP、*NLRP3* mRNA、*Caspase-1* mRNA联合检查预测老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的曲线下面积(AUC)为0.915高于单一检测( $P<0.05$ )。结论 年龄大、糖尿病、术中低血压均为老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的独立危险因素,且S100- $\beta$ 、H-FABP、*NLRP3* mRNA、*Caspase-1* mRNA联合检测对CD的预测价值较高。

**【关键词】** 中枢神经特异蛋白;中心型脂肪酸结合蛋白;核苷酸结合寡聚化域受体蛋白3;天冬氨酸蛋白水解酶

## Expression significance of S100 $\beta$ , H-FABP, *NLRP3* mRNA and *caspase-1* mRNA in elderly patients with CD after intraspinal anesthesia

ZHOU Jie<sup>1</sup>, HU Shenghong<sup>2\*</sup>, LI Chuanbao<sup>1</sup>, PAN Xiaofei<sup>1</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Anhui Susong County People's Hospital, Anqing, Anhui, China, 246501;

2. Department of Anesthesiology, Anhui Anqing Municipal Hospital, Anqing, Anhui, China, 246004)

**【ABSTRACT】 Objective** To analyze the risk factors of cognitive dysfunction (CD) after intraspinal anesthesia in elderly patients with hip arthroplasty (THA) and predictive value of central nerve specific protein (S100- $\beta$ ), nucleotide binding oligonucleotide domain receptor protein 3 messenger RNA (*NLRP3* mRNA), central fatty acid binding protein (H-FABP) and aspartate proteolytic enzyme 1 messenger RNA (*caspase-1* mRNA). **Methods** 40 elderly THA patients who developed CD after spinal anesthesia were included in group A, and another 68 elderly THA patients who did not develop CD were selected for group B. The clinical data, S100- $\beta$ , H-FABP, *NLRP3* mRNA, and *caspase-1* mRNA of the two groups were compared, and the risk factors were analyzed through multifactor logistic regression analysis. The predictive value of S100- $\beta$ , H-FABP,

基金项目:安徽医科大学校科研项目(2019xkj235)

作者单位:1.安徽省宿松县人民医院麻醉科,安徽,宿松 246501

2.安徽省安庆市立医院麻醉科,安徽,安庆 246004

\*通信作者:胡胜红, E-mail:15155626326@163.com

*NLRP3* mRNA, and *caspase-1* mRNA on the occurrence of CD after intraspinal anesthesia in elderly patients with hip replacement was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The age of group A was significantly longer than that of group B ( $t=13.674, P<0.05$ ). The proportion of patients with diabetes and intraoperative hypotension was also higher than that in group B ( $\chi^2=12.643, 17.767, P<0.05$ ). The expression levels of serum S100- $\beta$ , *NLRP3* mRNA, H-FABP, and *caspase-1* mRNA in group A were significantly higher than those in group B ( $t=14.571, 21.691, 80.159, 23.572, P<0.05$ ). The independent risk factors for CD after spinal anesthesia in elderly patients undergoing THA included older age, diabetes mellitus, intraoperative hyposthenia, and high levels of serum S100- $\beta$ , H-FABP, *NLRP3* mRNA, and *caspase-1* mRNA ( $P<0.05$ ). The combined detection of S100- $\beta$ , H-FABP, *NLRP3* mRNA, and *caspase-1* mRNA predicted an area under the curve (AUC) of 0.915 for CD occurrence after spinal anesthesia in elderly patients undergoing THA surgery, which was higher than with a single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Old age, diabetes mellitus, and intraoperative hyposthenia were all independent risk factors for CD after intraspinal anesthesia in elderly patients with THA. The combined detection of S100- $\beta$ , H-FABP, *NLRP3* mRNA, and *caspase-1* mRNA had a high predictive value for CD.

[KEY WORDS] S100- $\beta$ ; Central nerve specific protein; *NLRP3* mRNA; *caspase-1*

髋关节置换术(Total hip arthroplasty, THA)在髋关节疾病、骨性关节炎的治疗中应用广泛<sup>[1]</sup>。椎管内麻醉是髋关节治疗时常采用的麻醉方式,而术后认知功能障碍(Cognitive deficit, CD)是老年THA术患者椎管内麻醉后较常见的一种并发症,可能导致患者康复延迟<sup>[2]</sup>。有研究<sup>[3]</sup>认为,中枢神经系统损伤与中枢神经特异蛋白(central nervous system specific protein  $\beta$ , S100- $\beta$ )含量升高存在一定关系。中心型脂肪酸结合蛋白(Heat-fatty acid binding protein, H-FABP)是脂肪酸结合蛋白(FABP)中的一种,有研究<sup>[4]</sup>认为,在急性脑损伤的判断中, H-FABP较为敏感。白介素8(Interleukin 8, IL-8)、白介素1 $\beta$ (Interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等炎症介质的合成、分泌与核苷酸结合寡聚化域受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)存在一定联系, NLRP3可通过对机体固有免疫系统进行调节进而对神经认知疾病的发生进行介导<sup>[5]</sup>。此外,天冬氨酸蛋白水解酶1(CysteinyI aspartate specific proteinase 1, Caspase-1)可与NLRP3结合以促进炎症因子的成熟以及释放,可对机体炎症反应发生过程起到核心调控作用<sup>[6]</sup>。但目前研究多集中于椎管内麻醉对CD的影响,关于老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的影响因素及S100- $\beta$ 、核苷酸结合寡聚化域受体蛋白3信使核糖核酸(NOD-like receptor protein 3 messenger ribonucleic acid, NLRP3 mRNA)、H-FABP、天冬氨酸蛋白水解酶1信使核糖核酸(CysteinyI aspartate specific proteinase 1 messenger ribonucleic acid, Caspase-1 mRNA)表达意义仍需进一步探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

将于2020年2月至2023年3月宿松县人民医院收治的椎管内麻醉后发生CD的40例老年THA术患者纳入A组,另选取未发生CD的68例老年THA术患者纳入B组。采用简易精神状态量表(Mini-mental State Examination, MMSE)<sup>[7]</sup>对患者认知功能进行评估,总分为30分,其中文盲、小学学历、初中及以上学历分别对应 $\leq 17$ 分、 $\leq 20$ 分、 $\leq 24$ 分则认为有CD。本研究试验设计经宿松县人民医院医学研究伦理委员会审核并批准。伦理审批号: SX19-1218。

纳入标准:①美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiology, ASA)分级<sup>[8]</sup>为I~III级者;②行THA术及椎管内麻醉者;③术前常规检查均正常者;④没有酗酒史者;⑤具备完整的临床资料者;⑥对本研究知情同意者等。排除标准:①既往有影响认知功能的疾病史或恶性肿瘤疾病者;②使用过会对认知功能造成影响的药物者;③合并呼吸、循环系统严重疾病者等。剔除标准:同时参与其他试验研究者。

### 1.2 研究方法与观察指标

#### 1.2.1 临床资料收集

收集两组临床资料,主要包括性别、术中出血量、受教育程度、年龄、应用骨水泥、体质量指数(Body mass index, BMI)、手术时间、高血压、脑血管疾病、糖尿病、术中低血压、贫血等。相关资料均来源于本院电子病历及门诊系统。

### 1.2.2 S100-β、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA

于术后6 h抽取患者3 mL空腹静脉血,随后进行离心处理,转速为3 500 r/min,离心时间为10 min,离心半径为16 cm,血清S100-β、H-FABP水平采用酶联吸附试验进行检测;NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA采用实时逆转录聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)进行检测,试剂盒购自赛默飞世尔公司。经总核糖核酸(Ribonucleic acid, RNA)试剂完成总RNA提取,并对其纯度及浓度进行测定,通过逆转录试剂合成互补脱氧核糖核酸(Complementary deoxyribonucleic acid, cDNA),然后进行PCR扩增。表1为具体引物序列。反应条件为:预变性及变性分别95℃, 10 min、95℃, 10 min;退火60℃, 20 min、延伸72℃, 15 min,共循环45个。目

的基因表达量采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 进行表示。

### 1.3 统计学方法

分析数据采用SPSS 26.0软件。符合正态分布的计量资料( $\bar{x} \pm s$ )及计数资料 $n(\%)$ ,其组间数据分别采用独立样本 $t$ 检验及 $\chi^2$ 检验进行比较。危险因素及预测价值分别予以多因素Logistic回归分析法及ROC曲线进行分析,并通过曲线分析获取曲线下面积(AUC)、敏感度、置信区间、特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

A组年龄大于B组;有糖尿病、术中低血压的患者占比高于B组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 引物序列  
Table 1 Primer Sequence

引物	上游序列	下游序列
Caspase-1 mRNA	5'-TTTCCGCAAGGTTTCGATTTTCA-3'	5'-GGCATCTGCGCTCTACCATC-3'
NLRP3 mRNA	5'-CCACAAGATCGTGAGAAAACCC-3'	5'-CGGTCCTATGTGCTCGTCA-3'
β-肌动蛋白	5'-GGCTGTATTCCCTCCATCG-3'	5'-CCAGTTGGTAACAATGCCATGT-3'

表2 两组临床资料比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 2 Comparison of clinical data between two groups [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

因素	A组(40例)	B组(68例)	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			0.027	0.870
男	23(57.50)	38(55.88)		
女	17(42.50)	30(44.12)		
年龄(岁)	74.01±3.87	65.09±2.87	13.674	0.000
BMI(岁)	22.11±1.89	21.98±2.03	0.330	0.742
受教育程度			1.651	0.099
文盲	0(0.00)	2(2.94)		
小学	19(47.50)	38(55.88)		
中学	6(15.00)	14(20.59)		
大学	15(37.50)	14(20.59)		
术中出血量(min)	413.04±121.21	411.43±118.65	0.412	0.681
手术时间(mL)	82.02±10.98	83.23±11.96	0.523	0.602
应用骨水泥	5(12.50)	13(19.12)	0.794	0.373
高血压	6(15.00)	14(20.59)	0.521	0.470
糖尿病	20(50.00)	12(17.65)	12.643	0.000
脑血管疾病	8(20.00)	13(19.12)	0.013	0.911
术中低血压	14(35.00)	3(4.41)	17.767	0.000
贫血	6(15.00)	10(14.71)	0.002	0.967

### 2.2 两组S100-β、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA比较

A组血清S100-β、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA表达均高于B组,差异有统计学

表3 两组S100-β、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of S100-β, H-FABP, NLRP3 mRNA and Caspase-1 mRNA between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	A组(40例)	B组(68例)	$t$ 值	$P$ 值
S100-β(ng/mL)	2.02±0.63	0.79±0.23	14.571	0.000
H-FABP(ng/L)	568.87±110.54	433.65±106.98	80.159	0.000
NLRP3 mRNA	6.98±1.68	2.01±0.67	21.691	0.000
Caspase-1 mRNA	6.02±1.51	1.49±0.38	23.572	0.000

意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.3 老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的危险因素分析

回归分析结果显示,老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的独立危险因素包括年龄大、糖尿病、术中低血压、血清S100-β、H-FABP、水平、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA高( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.4 S100-β、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA对老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的预测价值

S100-β、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA联合检查预测老年THA术患者椎管内麻醉

表4 老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的危险因素分析

Table 4 Analysis of risk factors for CD after intraspinal anesthesia in elderly patients undergoing THA

变量	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald/ $\chi^2$ 值	P值	OR值	95% CI值
年龄	0=否, 1=是	0.902	0.321	7.896	0.005	2.465	1.314~4.624
糖尿病	原值输入	1.198	0.456	6.902	0.009	3.313	1.356~8.099
术中低血压	0=无, 1=有	0.512	0.046	123.887	0.000	1.669	1.525~1.826
血清S100- $\beta$ 水平	0=无, 1=有	1.021	0.501	4.153	0.042	2.776	1.040~7.411
血清H-FABP水平	原值输入	1.164	0.213	29.864	0.000	3.203	2.110~4.862
血清NLRP3 mRNA	原值输入	0.812	0.401	4.100	0.043	2.252	1.026~4.943
血清Caspase-1 mRNA	原值输入	0.611	0.213	8.229	0.004	1.842	1.214~2.797

表5 S100- $\beta$ 、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA对老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的预测价值

Table 5 Prediction value of S100- $\beta$ , H-FABP, NLRP3 mRNA and Caspase-1 mRNA on CD occurrence after intraspinal anesthesia in elderly patients undergoing THA

指标	截断值	AUC	敏感度(%)	特异度(%)	P值	95% CI
S100- $\beta$ (ng/mL)	1.05	0.658	62.50	75.00	<0.001	0.561~0.747
H-FABP(ng/L)	502.54	0.706	72.50	60.29	<0.001	0.610~0.789
NLRP3 mRNA	4.80	0.675	70.00	72.06	<0.001	0.578~0.762
Caspase-1 mRNA	2.84	0.687	62.50	73.53	<0.001	0.591~0.773
联合检查		0.915	90.00	80.88	<0.001	0.845~0.960

后CD发生的AUC为0.915,高于单一检测( $P < 0.05$ )。见表5、图1。

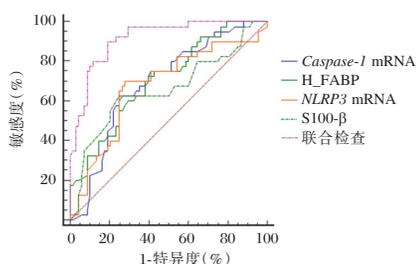


图1 S100- $\beta$ 、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA对老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的预测价值  
Figure 1 Predictive value of S100- $\beta$ , H-FABP, NLRP3 mRNA and Caspase-1 mRNA on CD occurrence after intraspinal anesthesia in elderly patients undergoing THA

### 3 讨论

临床治疗髋关节时常采用椎管内麻醉,由于老人患者身体机能下降,CD是老年患者麻醉手术后常出现的并发症,有研究<sup>[9]</sup>认为,行骨科手术的老年患者术后发生CD的几率达35%左右。因此,明确老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的危险因素及尽早预测具有重要意义。

本研究发现,年龄大、糖尿病、术中低血压是老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的独立危险因素。分析其原因可能为,大脑功能随着年龄逐渐增大会出现进行性萎缩,且患者中枢内受体、

神经元、神经递质的数量也逐渐减少,且老年患者身体机能逐渐减退,手术、麻醉药物等可能导致身体应激,出现CD的风险更高<sup>[10-11]</sup>。而患有糖尿病的老年THA术患者可能伴有基底膜增厚、脑微血管结构改变等变化,且手术操作可能导致脑灌注压下调、血流不畅,进而会引起缺氧而导致损害,发生CD的风险随之增加<sup>[12-13]</sup>。而术中低血压会导致老年THA术患者脑供血不足,促使发生自由基损伤并进一步诱发患者脑部的应激反应,导致发生CD的风险增加<sup>[14]</sup>。

本研究结果还显示,血清S100- $\beta$ 、H-FABP、水平、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA高也是老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的独立危险因素,S100- $\beta$ 蛋白在细胞凋亡增殖分化及基因表达等过程中均有参与,能够维持钙稳态,对神经胶质细胞生长、增殖及分化产生影响,且对脑发育有一定作用<sup>[15]</sup>。S100- $\beta$ 在机体处于病理状态时从胞液渗出进入患者脑脊液中,然后经过受损的血脑屏障进入血液,血液中S100- $\beta$ 水平浓度升高,可以反映脑损伤<sup>[16]</sup>。FABP可通过细胞内脂肪酸介导的信号通路对炎性细胞因子进行调控,FABP升高引发CD的机制可能与此有关,有研究<sup>[17]</sup>指出,H-FABP升高与老年脊柱患者术后CD的发生密切相关,但其具体机制仍需进一步深入研究。有研究<sup>[18]</sup>指出,炎症免疫反应与CD的发生有关,在机体应激及炎症反应下,机体会促进去甲肾上腺素

腺素大量释放,导致患者认知功能或意识水平下降。老年THA术患者在受到刺激后,NLRP3炎症小体能被多种病原体、危险信号激活,可能通过对炎症进行介导进而导致患者脑组织损害<sup>[19]</sup>;且其表达急剧增高,可导致Caspase-1前体活化,上调Caspase-1的表达,并对IL-1 $\beta$ 前体产生作用,致使局部有大量免疫细胞聚集,促使神经细胞凋亡及下游炎症因子的释放,增加了CD的风险<sup>[20]</sup>。此外,本研究发现,S100- $\beta$ 、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA及联合检查预测老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的AUC均较高,证实了S100- $\beta$ 、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA对CD的发生具有较高预测价值,而联合检测的诊断价值最高可能是由于四者联合检查可实现优势互补,减少单一检查误诊的可能性。

综上,年龄大、糖尿病、术中低血压均为老年THA术患者椎管内麻醉后CD发生的独立危险因素,且S100- $\beta$ 、H-FABP、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA联合检测对CD的预测价值较高。

## 参考文献

- [1] Kumar P, Ksheersagar V, Aggarwal S, et al. Complications and mid to long term outcomes for hip resurfacing versus total hip replacement: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2023, 33(5): 1495-1504.
- [2] 韦莎莎,张双,李小宝,等.应用DTI技术分析脑微出血与认知功能损害的相关性[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(12): 4-6.
- [3] 靖旭.乌司他丁对老年髋关节置换术后认知功能及血浆IL-6 IL-10 BDNF和S100 $\beta$ 的影响[J]. *河北医学*, 2019, 25(7): 1116-1119.
- [4] Posti JP, Takala RSK, Lagerstedt L, et al. Correlation of blood biomarkers and biomarker panels with traumatic findings on computed tomography after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(14): 2178-2189.
- [5] 张春丽,徐志新,陈定中,等.椎管内麻醉对老年髋关节置换术病人术后认知功能及NLRP3炎症小体的影响[J]. *实用老年医学*, 2022, 36(7): 720-724.
- [6] 肖业达,黄亚医,黄婷,等.NLRP3/caspase-1/IL-1 $\beta$ 信号通路在HK-2细胞高糖缺氧复氧损伤中的作用[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(3): 49-53.
- [7] 王新辉,陈雪梅,许丹阳.不同麻醉方式对老年肺癌患者术后MMSE评分、细胞免疫、血清S100 $\beta$ 、NSE水平的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(6): 935-939.
- [8] 彭宗军.术前KPS评分和ASA分级对复发性胶质瘤患者围手术期并发症发生风险的预测价值研究[J]. *四川医学*, 2023, 44(8): 851-856.
- [9] Oberai T, Killington M, Laver K, et al. "Just another piece of paperwork": perceptions of clinicians on delirium screening following hip fracture repair elicited in focus groups [J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31(6): 877-884.
- [10] 邓海泽,陈潮世.术前镇痛对老年人股骨颈骨折行髋关节置换术后早期认知功能障碍的影响[J]. *现代医学*, 2020, 48(3): 361-365.
- [11] 李智铭,陈中洪,毛国华.围手术期不同镇痛方式对老年髋部骨折患者髋关节置换术后认知功能的影响[J]. *西部医学*, 2019, 31(11): 1744-1748.
- [12] Xu T, Chen X, Li X, et al. Effect of dexmedetomidine-assisted ultrasound-guided lower extremity nerve block on post-operative cognitive function in elderly patients undergoing hip surgery [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(11): 7977-7984.
- [13] 孟波,翟晓杰,李晓瑜,等.腰麻与全麻对老年患者髋关节置换术后早期认知功能影响的比较[J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(7): 797-800.
- [14] 王小雨,吴宇,朱蓓蓓,等.右美托咪定对髋关节术后患者认知功能、血液动力学影响及临床疗效[J]. *现代生物学进展*, 2020, 20(6): 1066-1069+1098.
- [15] 曾小琴,何芙蓉,隋翌.亚低温对重症急性颅脑创伤患者S100- $\beta$ 蛋白、NSE及认知功能的影响[J]. *创伤外科杂志*, 2019, 21(9): 696-699.
- [16] Zheng S, Shi B, Li X, et al. Cucurbitacin e reduces the cognitive dysfunction induced by sevoflurane in rats by regulating nf- $\kappa$ b pathway [J]. *Acta Biochim Pol*, 2022, 69(2): 387-391.
- [17] 张蔚,王文祥,赵伟红,等.老年脊柱手术患者血清中H-FABP、B-FABP含量变化与术后认知功能改变的相关性[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(4): 380-383.
- [18] Duggan MR, Butler L, Peng Z, et al. Plasma proteins related to inflammatory diet predict future cognitive impairment [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(4): 1599-1609.
- [19] 李国丽,许海霞,岑岚,等.NLRP3炎症小体的活化水平与急性缺血性脑卒中患者认知功能改变的关系[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2022, 30(2): 67-71.
- [20] Yadavalli CS, Upparahalli Venkateshaiah S, Kumar S, et al. Allergen-induced nlrp3/caspase1/il-18 signaling initiate eosinophilic esophagitis and respective inhibitors protect disease pathogenesis [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 763-763.

# 卵巢子宫内位囊肿患者腹腔镜下剥离术中不同分离法对 AMH、FSH 及 E2 水平的影响

张艳艳\* 赵倩 张颖 苏克

**[摘要]** **目的** 分析卵巢子宫内位囊肿患者腹腔镜下剥离术中不同分离法对抗苗勒管激素 (AMH)、基础卵泡刺激素 (FSH) 及雌二醇 (Estradiol, E2) 水平的影响。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月期间郑州大学第一附属医院收治的 90 例卵巢子宫内位囊肿患者, 根据治疗方案不同分为对照组 44 例与观察组 46 例。对比两组围手术期指标、卵巢功能、术后分离卵巢囊肿囊壁附着的正常卵巢组织阳性率与正常卵泡数以及复发率、妊娠率、并发症发生率。**结果** 观察组术中出血量比对照组少, 手术时间、排气时间、下床活动时间比对照组短, 卵巢皮质剥离厚度与病灶剥离厚度比对照组薄, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组术前 AMH、FSH、E2 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 术后 3 个月、6 个月, AMH、E2 水平均降低, FSH 水平升高, 且观察组 AMH、E2 水平比对照组高, FSH 水平比对照组低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组术后分离卵巢囊肿囊壁附着的正常卵巢组织阳性率低于对照组, 正常卵泡数多于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组复发率低于对照组, 妊娠率高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 应用腹腔镜下注水分离法可有效改善卵巢子宫内位囊肿患者围手术期指标, 减少损伤卵巢功能, 具有一定的安全性。

**[关键词]** 卵巢子宫内位囊肿; 腹腔镜下剥离术; 抗苗勒管激素; 基础卵泡刺激素; 雌二醇水平

## Effects of different methods of separation methods on AMH, FSH, and E2 levels during laparoscopic dissection in patients with ovarian endometriosis cysts

ZHANG Yanyan\*, ZHAO Qian, ZHANG Ying, SU Ke

(Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the effect of different isolation methods on anti-Mullerian hormone (AMH), basal follicle stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2) levels during laparoscopic stripping in patients with ovarian endometriosis cysts. **Methods** A total of 90 patients with ovarian endometriosis cysts admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2021 to January 2022 were selected. The patients were divided into two groups based on different treatment plans: 44 cases in the control group and 46 cases in the observation group. Perioperative indices, ovarian function, positive rate of normal ovarian tissue attached to the cystic wall of detached ovarian cysts, number of normal follicles, as well as recurrence rate, pregnancy rate, and complication rate were compared between the two groups. **Results** In the observation group, intraoperative bleeding was less than in the control group. Additionally, operation time, exhaust time and time to get out of bed were all shorter in the observation group compared to the control group. The thickness of ovarian cortex peeling and lesion peeling was also thinner in the observation group ( $P < 0.05$ ). When comparing preoperative AMH, FSH and E2 levels between the two groups, there was no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ). At 3 and 6 months post-surgery, AMH and E2 levels decreased while FSH levels

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目计划 (24A320084)

作者单位: 郑州大学第一附属医院妇科, 河南, 郑州 450000

\*通信作者: 张艳艳, E-mail: yzhang301@163.com

increased. In the observation group, AMH and E2 levels were higher and FSH levels were lower compared to the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The positive rate of normal ovarian tissue attached to the cystic wall of isolated ovarian cysts after surgery was lower in the observation group than in the control group. The number of normal follicles was higher in the observation group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The recurrence rate in the observation group was lower than in the control group, while the pregnancy rate was higher, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference when comparing the complication rates of the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The application of laparoscopic water injection separation can effectively improve the perioperative outcomes of patients with ovarian endometriosis cysts, reduce damage to ovarian function, and ensure a certain level of safety.

[KEY WORDS] Ovarian endometriosis cysts; Laparoscopic dissection; AMH; FSH; E2

卵巢子宫内膜异位囊肿多为良性病变,其常见于25~45岁的妇女,发生率约为14%<sup>[1]</sup>。其临床特征主要为痛经(进行性加重),可能造成不孕以及性交伴有血状出血,且其病灶会随着病程的延长而不断生长,会慢慢侵蚀正常组织,如未能及时进行治疗,易给卵巢组织带来不可逆的损伤,给患者身心健康造成极大影响<sup>[2]</sup>。随着医学技术的不断发展,腹腔镜手术被广泛应用于临床手术中,相较于传统开腹法,其恢复更快、住院时间更短以及腹腔内的黏连较少,故常被应用于卵巢子宫内膜异位囊肿患者中<sup>[3]</sup>。腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剥离术常用注水分离法及钝性分离法作为分离方案,研究指出,钝性分离法会使卵巢血管出现损伤,而注水分离法则避免出现该种情况,但其是否会损伤到卵巢功能仍需进行深入研究<sup>[4]</sup>。抗苗勒管激素(Anti-Mullerian hormone, AMH)常用于诊断卵巢疾病及评估卵巢功能等研究<sup>[5]</sup>。基础卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone, FSH)及雌二醇(Estradiol, E2)则是临床常用于评估卵巢功能的血清指标<sup>[6]</sup>。本文旨在分析卵巢子宫内膜异位囊肿患者腹腔镜下剥离术中不同分离法对AMH、FSH及E2水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年1月期间郑州大学第一附属医院收治的90例卵巢子宫内膜异位囊肿患者,并遵循单盲法原则,根据治疗方案不同分为对照组44例(采用腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剥离术+钝性分离法)与观察组46例(采用腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剥离术+注水分离法)。其中对照组平均年龄( $29.24\pm 3.37$ )岁;囊肿直径: $<5$  cm的患者19例, $\geq 5$  cm的患者25例;囊肿位置:左侧23例,右侧21例。观察组平均年龄

( $29.82\pm 3.13$ )岁;囊肿直径: $<5$  cm的患者18例, $\geq 5$  cm的患者28例;囊肿位置:左侧24例,右侧22例。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理会批准同意。患者及家属均签署知情同意书。

纳入标准:①符合卵巢子宫内膜异位囊肿的相关诊断标准<sup>[7]</sup>;②均进行腹腔镜下剥离术,且无手术禁忌症;③临床资料齐全;④术前6个月月经周期规律,有生育要求者。排除标准:①合并恶性肿瘤患者;②无法正常言语交流;③重要脏器功能障碍者;④过往有卵巢手术史者;⑤术前1周内曾应用过激素类药物。

### 1.2 方法

对照组:采用腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剥离术+钝性分离法。让患者仰卧在手术床上,对其进行麻醉、消毒,沿脐孔上缘做一长约10 mm的纵行切口,置入穿刺器,经脐孔穿刺器置入腹腔镜,在腹腔镜透视下分别于麦氏点与反麦氏点无血管区做一长约5 mm的切口,常规置入穿刺器,并于反麦氏点与脐连线中点外10 mm处无血管区做一长约5 mm切口,置入穿刺器,注意需小心避开腹壁血管,此时将体位换成头低臀高位进行下一步操作。若卵巢囊肿与盆腔粘连,先分离粘连,恢复正常解剖结构。在囊肿的表面寻找到无血管区的准确位置,用组织剪划开一个小口,寻找囊肿壁与卵巢皮质的界限,再实施钝性分离。

观察组:采用腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剥离术+注水分离法,腹腔镜下卵巢巧子子宫内膜异位囊肿剥离术同对照组。将已稀释完的垂体后叶素注射到卵巢皮质与囊肿壁的界限处,让此处形成一个水垫,从而使皮质与囊肿分开,切开包膜,将卵巢囊肿剥离后对出血点及渗血点进行缝合。

随访:术后随访1年,随访截止至2023年1月,患者回院复查卵巢功能,并收集患者妊娠及复发情况。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组围手术期指标对比

包括术中出血量、手术时间、卵巢皮质剥离厚度及病灶剥离厚度。

#### 1.3.2 两组卵巢功能对比

于术前、术后3个月、6个月在月经周期的第2~3 d抽取所有研究对象外周空腹静脉血5 mL,静置30 min,离心(3 000 r/min,离心半径8 cm,10 min),取上清置于-20℃环境待检。采用微流控磁微粒化学发光法检测AMH(试剂由深圳华迈兴微医疗科技有限公司提供),采用荧光免疫层析法检测FSH(试剂由湖南万德善生物技术有限公司提供)、E2(试剂由中山生物工程科技有限公司提供)。

#### 1.3.3 两组正常卵巢组织阳性率及正常卵泡数对比

采用卵巢超声技术记录术后分离卵巢囊肿囊壁附着的正常卵巢组织及卵泡数。

#### 1.3.4 两组复发率、妊娠率、并发症发生率比较

记录两组1年复发率、妊娠率及并发症(出血、感染等)发生率。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件统计分析数据,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,使用 $t$ 检验;计数数据用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组围手术期指标比较

观察组术中出血量比对照组少,手术时间、排气时间、下床活动时间比对照组短,卵巢皮质剥离厚度与病灶剥离厚度比对照组薄,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组卵巢功能比较

两组术前AMH、FSH、E2水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后3个月、6个月,AMH、E2水平均降低,FSH水平升高,且观察组AMH、E2水平比对照组高,FSH水平比对照组低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组围手术期指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	<i>n</i>	术中出血量(mL)	手术时间(min)	卵巢皮质剥离厚度(mm)	病灶剥离厚度(mm)	排气时间(h)	下床活动时间(d)
对照组	44	51.07±5.05	77.16±5.27	1.79±0.59	4.37±0.45	25.32±7.73	2.74±0.55
观察组	46	37.48±5.66	62.34±4.63	1.33±0.49	3.34±0.27	20.74±8.64	2.37±0.62
<i>t</i> 值		11.999	14.189	4.031	13.234	2.646	2.989
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.009	0.003

表2 两组不同时间点卵巢功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of ovarian function between the two groups at different time points ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	AMH(ng/mL)			FSH(IU/L)			E2(pmol/L)		
		术前	术后3个月	术后6个月	术前	术后3个月	术后6个月	术前	术后3个月	术后6个月
对照组	44	6.25±5.02	2.66±2.58 <sup>a</sup>	2.40±2.26 <sup>ab</sup>	7.55±0.16	10.15±0.18 <sup>a</sup>	13.74±1.29 <sup>ab</sup>	172.52±10.40	156.32±20.11 <sup>a</sup>	136.10±10.72 <sup>ab</sup>
观察组	46	6.21±4.98	4.62±4.11 <sup>a</sup>	4.52±3.71 <sup>ab</sup>	7.60±0.21	8.90±0.21 <sup>a</sup>	10.06±0.08 <sup>ab</sup>	173.02±12.21	165.25±15.65 <sup>a</sup>	153.65±11.29 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		0.037	2.695	3.256	1.266	30.256	19.314	0.208	2.357	7.556
<i>P</i> 值		0.969	0.008	0.001	0.209	<0.001	<0.001	0.825	0.021	<0.001

注:与术前相比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与术后3个月相比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组正常卵巢组织阳性率及正常卵泡数比较

观察组术后分离卵巢囊肿囊壁附着的正常卵巢组织阳性率低于对照组,正常卵泡数多于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组复发率、妊娠率及并发症发生率比较

观察组复发率低于对照组,妊娠率高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组发生2

例出血,在使用止血药或激素类药物后,出血得以改善,其并发症发生率为4.54%,观察组未出现并发症,两组并发症发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

## 3 讨论

卵巢子宫内膜异位囊肿是子宫内膜异位症的一种,患者常会出现痛经、月经紊乱等临床表现。

表3 两组术后分离卵巢囊肿囊壁附着的正常卵巢组织阳性率及正常卵泡数比较  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$ Table 3 Comparison of the positive rate of normal ovarian tissue attached to the cyst wall of isolated ovarian cysts and the number of normal follicles between the two groups after surgery  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$ 

组别	n	正常卵巢组织阳性率(%)	正常卵泡数(个)
对照组	44	27(61.36)	8.14±1.20
观察组	46	11(23.91)	3.63±1.58
$\chi^2$ 值		12.929	15.198
P值		<0.001	<0.001

表4 两组复发率、妊娠率及并发症发生率比较  $[n(\%)]$ Table 4 Comparison of recurrence rate, pregnancy rate, and incidence of complications between the two groups  $[n(\%)]$ 

组别	n	复发率	妊娠率	并发症发生率
对照组	44	11(25.00)	24(54.54)	2(4.54)
观察组	46	2(4.35)	35(76.08)	0(0.00)
$\chi^2$ 值		7.762	4.622	2.143
P值		<0.001	0.031	0.143

临床一般予以保守药物治疗症状较轻的患者,可减轻其相关症状,但对于病情较重的患者则需实施腹腔镜下手术<sup>[8]</sup>。相较于传统开腹手术,腹腔镜卵巢囊肿剥离术具有微创性、安全性,但如何在保障剥离病灶的情况下同时保留更多的正常卵巢组织至关重要。

传统的腹腔镜手术一般是通过电凝等钝性剥离,虽有一定疗效,但操作较为困难,若剥离不完全则卵巢内会遗留一部分病灶组织,若完全剥离则可能会对正常的卵巢组织带来一定损伤<sup>[9]</sup>。除此之外,在整个剥离过程中,血管是完全向外开放,这会导致在剥离时出血、渗血较多。而注水分离可在正常卵巢组织与囊肿壁之间创造出一个水垫,对水垫进行加压可迫使其分离,手术层次清晰,从而避免损伤到正常组织。在本次研究结果与李兰兰<sup>[10]</sup>学者的研究结果相似,提示注水分离法可缩短手术所需时间,减少术中对血管的损伤。原因可能在于:注水分离法通过水垫使正常卵巢组织与囊肿壁分离产生一个较为封闭的环境,从而减少术中出血量;除此之外,当两者分离后,手术视野得以扩大,有利于医生实施手术,进而将手术时间缩短<sup>[11]</sup>。

AMH通常被用于评估卵巢功能,其水平不被怀孕等因素影响,其水平越高说明卵子数量越多、卵巢功能越好<sup>[12]</sup>。FSH一般用于促进卵泡成熟,其在生殖相关生理过程中承担重要角色。有报道称,

当FSH水平提升时,说明卵巢功能出现衰歇现象<sup>[13]</sup>。E2是类固醇激素的一种,其有助于子宫内膜向增殖期转变,在生殖器官中起到重要作用,当其水平呈异常升高状态时,说明此时的卵巢功能处于亢进状态<sup>[14]</sup>。本次研究结果说明注水分离法可有效改善卵巢子宫内膜异位囊肿患者的卵巢功能。在钝性分离的过程中,操作者无法准确发现卵巢皮质与囊肿壁的分界处,因此在进行撕脱时,剥离的囊肿壁上会附着有正常的卵泡与卵巢组织,进而损伤到卵巢功能,而注水分离法恰恰可以弥补该不足之处<sup>[15]</sup>。除此之外,观察组低于对照组,妊娠率高于对照组,这进一步说明注水分离法对卵巢功能的损伤低,因为卵巢功能可决定卵泡的数量,而卵泡的数量的增多会提高妊娠率,因此观察组的妊娠率更高。进一步研究发现,观察组复发率与并发症发生率均比对照组低,说明注水分离法的疗效更佳,安全性更好。

综上所述,应用腹腔镜下注水分离法可有效改善卵巢子宫内膜异位囊肿患者围手术期指标,减少损伤卵巢功能,具有一定的安全性。

## 参考文献

- [1] 黄永芳. 彩色多普勒超声子宫动脉血流在卵巢子宫内膜异位囊肿诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(21): 5085-5087.
- [2] 师瑶, 段君熠, 赵焯. 卵巢子宫内膜异位囊肿术后复发危险因素及药物治疗研究进展[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(9): 843-847.
- [3] 池保绘, 杨金妹, 庞岚. 腹腔镜下卵巢囊肿剥除术治疗卵巢囊肿的效果及对残留卵巢储备功能、自然妊娠结局的影响[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(2): 94-97.
- [4] 曹敏, 苏洪, 张晓阳, 等. 腹腔镜下水分离法剥除术对卵巢型子宫内膜异位症患者性激素及AMH水平的影响[J]. 中国性科学, 2020, 29(6): 75-79.
- [5] 丁凤, 刘娇汝, 魏苗苗. 生殖系统超声检查联合血清抗米勒管激素对中枢性性早熟与单纯性乳房早发育女童诊断价值的研究[J]. 中国性科学, 2023, 32(10): 86-90.
- [6] Liu L, Zhou K, Yao L, et al. Comparative study on sex hormone secretion in peripheral blood of women with common hematological tumors before and after chemotherapy [J]. Cel Mol Biol(Noisy-le-Grand, France), 2022, 67(5): 174-180.
- [7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 211-215.
- [8] 舒丹, 乔英琴, 彭燕, 等. 卵巢子宫内膜异位囊肿治疗方式对卵巢功能及妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(4): 558-561+565.

## 增强子RNA *FGB* 在结直肠癌肝转移中的作用

赵婉婷<sup>1\*</sup> 刘桂英<sup>2</sup> 蔡媛媛<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的 研究增强子RNA (eRNAs)在结直肠癌肝转移中的调控作用,并进一步明确eRNA *FGB*在结直肠癌肝转移中的作用。方法 从美国国家生物技术信息中心(NCBI)数据库下载获得105例原发性结直肠癌 GSE178120和283例结直肠癌肝转移 GSE15921组织的基因表达图谱,采用WGCNA分析、lasso回归分析、多重Cox回归分析、Pearson相关性分析结合生存分析,明确结直肠癌肝转移的核心eRNA基因。采用CCK8法、克隆形成和transwell法研究eRNA(*FGB*)基因对细胞增殖、迁移和侵袭性的影响。结果 生物信息学分析筛选出2个具有重要预后意义的eRNA(*FGB*和*SLC38A4*)( $P<0.05$ ),同时*FGB*( $P=0.00423$ )对比*SLC38A4*( $P=0.01478$ )的统计学意义更为显著。体外细胞实验结果,明确*FGB*的过表达可以抑制结直肠细胞系的增殖和克隆形成能力,同时抑制结直肠癌细胞的转移。结论 eRNA在结直肠癌肝转移的调控机制中发挥重要作用,*FGB*参与了结直肠癌肝转移的分子机制调控,这为结直肠癌肝转移的早期诊断和治疗提供了新的研究策略。

**[关键词]** 结直肠癌; 结直肠癌肝转移; 预测模型; 增强子RNA; *FGB*

### Role of enhancer RNA *FGB* in liver metastasis of colorectal cancer

ZHAO Wanting<sup>1\*</sup>, LIU Guiying<sup>2</sup>, CAI Yuanyuan<sup>3</sup>

[(1. Department of Clinical Laboratory, the 910th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Quanzhou, Fujian, China, 362000; 2. Biotime (Xiamen) Medical Laboratory, Xiamen, Fujian, China, 361026; 3. Department of Clinical Laboratory, the 910th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Quanzhou, Fujian, China, 362000)]

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the regulatory role of enhancer RNA (eRNAs) in liver metastasis of colorectal cancer, and further clarify the role of enhancer RNA *FGB* in liver metastasis of colorectal cancer. **Methods** The gene expression profiles of GSE178120 in 105 cases of primary colorectal cancer and GSE15921 in 283 cases of liver metastasis of colorectal cancer were downloaded from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) database. WGCNA analysis, Lasso regression analysis, multiple Cox regression analysis, Pearson correlation analysis and survival analysis were used to identify the core eRNA genes in colorectal cancer liver metastasis. The effects of the eRNA gene (*FGB*) on cell proliferation, migration and invasiveness were studied using CCK8, clonal formation and transwell methods. **Results** Bioinformatics analysis identified two eRNAs (*FGB* and *SLC38A4*) with significant prognostic value ( $P<0.05$ ), where *FGB* ( $P=0.00423$ ) showed greater significance than *SLC38A4* ( $P=0.01478$ ). Results of in vitro cell experiments demonstrated that overexpression of *FGB* could suppress the proliferation and clonogenesis of colorectal cancer cell lines, as well as inhibit the metastasis of colorectal cancer cells. **Conclusions** eRNA plays an important role in the regulatory mechanism of liver metastasis in colorectal cancer. Additionally, *FGB* is involved in the molecular regulation of liver metastasis in colorectal cancer. These findings provide a new research strategy for the early diagnosis and treatment of liver metastasis in colorectal cancer.

**[KEY WORDS]** Colorectal cancer; Liver metastasis of colorectal cancer; Prediction model; eRNA; *FGB*

作者单位: 1. 中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院检验科, 福建, 泉州 362000

2. 宝太(厦门)医学检验实验室, 福建, 厦门 361026

3. 中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院检验科, 福建, 泉州 362000

\*通信作者: 赵婉婷, E-mail: zhaowanting901@126.com

结直肠癌是临床上一种常见的恶性肿瘤,其发病率位居恶性肿瘤第3位,病死率位居恶性肿瘤第5位<sup>[1]</sup>。在结直肠癌的转移中,肝脏是结直肠癌血行转移最主要的靶器官,结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases)是结直肠癌病人最主要的死亡原因<sup>[2-3]</sup>。研究结直肠癌的潜在致瘤和转移机制,确定这些因素之间相互作用的预后生物标志物和治疗靶点,对结直肠癌肝转移的预后评估至关重要<sup>[4]</sup>。随着生物信息学的发展和肿瘤微环境研究的深入,利用生物信息学方法中的深度学习法来评估肿瘤的发生和发展变得更为方便和可靠<sup>[5]</sup>。本研究从癌症基因组图谱(Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中鉴定了结直肠癌肝转移患者与原发肿瘤之间 eRNA 的差异表达及其调控信号通路,探索预后生物标志物和治疗靶点,以期对结直肠癌肝转移的预后风险评估提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

Caco2 细胞由南方医科大学生物治疗所李红卫教授惠赠;DMEM、FBS、MEM NEAA 购自美国 Gbico;青霉素-链霉素购自上海碧云天生物技术有限公司;BCA 检测试剂盒购自中国信天生物科技有限公司;PVDF 膜购自美国 Millipore;FGF 抗体和  $\beta$ -actin 抗体购自上海华安生物科技有限公司;过氧化物酶偶联二抗购自美国 Abcam;ECL 试剂盒购自美国 Thermofisher。

### 1.2 细胞培养和处理

Caco2 细胞使用 DMEM+10% FBS+1% 青霉素-链霉素+1% MEM NEAA 进行培养,细胞密度 70%~80%进行消化传代。

### 1.3 数据下载收集

使用关键词“Colorectal cancer”和“Liver metastatic colorectal cancer”,从美国国家生物技术信息中心(National Center of Biotechnology Information, NCBI) (<https://tcga-data.nci.nih.gov>)进行检索与筛选,在筛选的结果中下载 105 例原发性结直肠癌 GSE178120 和 283 例结直肠癌肝转移 GSE15921 组织的 RNA-seq 图谱。见图 1。

### 1.4 差异表达分析

以原发性结直肠癌作为组 1,结直肠癌肝转移作为组 2,应用 Edge R 算法进行差异表达基因



图 1 结直肠癌肝转移相关 eRNA 调控基因的生物信息学分析流程图

Figure 1 Bioinformatics analysis flow chart of Hub-Gens in eRNA of liver metastasis in colorectal cancer

(The differential expression genes, DEGs)鉴定。设置比较参数为表达对数差异倍数( $\log_2$  Fold Change (FC)) $>1.0$ 和假发现率(FDR)数值 $<0.05$ ,在该参数范围内的基因定义为差异表达基因(Differentially Expressed Genes, DEGs)。增强子(eRNA)来自 Ensembl、HEP、Fantom,数据库,对筛选的数据进行注释并将注释的 eRNA 筛选出和生存分析有明显相关的基因,获得数据集,并以原发性结直肠癌作为组 1,结直肠癌肝转移作为组 2,应用 Edge R 算法进行差异表达基因鉴定。设置比较参数为表达对数差异倍数( $\log_2$  Fold Change (FC)) $>1.0$ 和假发现率(FDR)数值 $<0.05$ ,在该参数范围内的基因定义为差异表达增强子 RNA。

### 1.5 eRNA 预后模型的定义

通过 WGCNA 加权基因共表达网络分析(Weighted correlation network analysis)获得与肝转移相关的基因,并进一步采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析对差异 eRNA 进行分析,建立预后预测模型。采用 lasso 回归分析、多重 Cox 回归分析、Pearson 相关性分析同时结合生存分析,进一步分析筛选在结直肠癌肝转移分子机制中起到重要作用的核心 eRNA。

### 1.6 病毒包装和细胞株筛选

将 pCMV-dR8.91 2.7  $\mu$ g、VSCG 0.3  $\mu$ g、10 cm 板靶过表达或 shRNA 载体 3  $\mu$ g 的混合物经 PEI 转染 293T 细胞。6 h 后更换培养基,分别于转染后 48 h、72 h 收集上清液。将收集的上清液用 0.45  $\mu$ m 针头过滤器过滤后,用 0.8  $\mu$ L/mL 聚苯乙烯感染

MCF7 细胞。将靶细胞在等量含满生长培养基的慢病毒颗粒中孵育 24 h,然后换用新鲜培养基孵育 2 d。最后用嘌呤霉素筛选感染细胞一周,获得稳定的细胞系。本次使用 shRNA 针对的靶点序列为,5' GCACAGATGATGGTGTAGTAT 3'。

### 1.7 Western blot 分析

使用裂解缓冲液将各组细胞裂解,收获各组细胞的蛋白裂解液。BCA 检测试剂盒(碧云天生物,中国上海)测定收获蛋白的质量。然后用 SDS-PAGE 凝胶分离总蛋白 20 μg,用半干转膜法转移到 PVDF 膜上。将膜在含 5%脱脂干乳的 tris 缓冲盐水中室温封闭 1 h,并与相关抗体 *FGB* 和  $\beta$ -actin (1:1 000)在 4℃下孵育过夜。冲洗膜,用相应的过氧化物酶偶联二抗孵育 1 h。采用 ECL 试剂盒进行化学发光检测,用 Image J 软件(1.6 版 NIH)分析条带,验证上述标记物的相对水平。

### 1.8 统计分析方法

使用 SPSS 26.0 统计软件处理分析数据,计量资料组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)和 *t* 检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

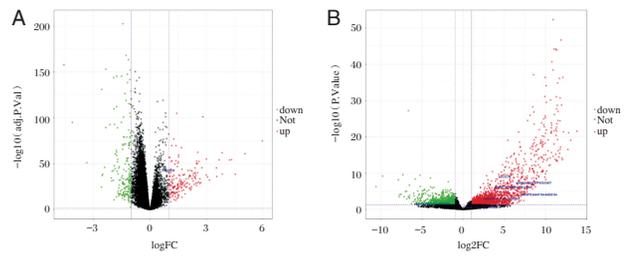
### 2.1 筛选差异表达基因和差异表达 eRNA 基因

#### 2.1.1 差异表达分析结果

383 个差异表达基因,其中表达上调的基因 192 个,表达下调基因 191 个见图 2A;其中增强子(eRNA)差异表达分析结果显示,2 993 个差异表达 eRNA 基因,其中表达上调的基因 1 124 个,表达下调基因 1 869 个,将差异表达的 *DEGs* 与差异表达的 eRNA 数据集进行取交集,获得共有差异表达基因 40 个,包括:*MMP3*、*FENDRR*、*PDE1C*、*LINC00578*、*HAPLN1*、*DIO2*、*VIP*、*TNIP3*、*KLRD1*、*ALB*、*FOXF1*、*CLMP*、*NALCN*、*CXCL3*、*CDH2*、*FGG*、*FGA*、*LIPC*、*C5orf46*、*FGL1*、*GC*、*ITIH2*、*FGB*、*KLB*、*ELOVL2*、*CFHR1*、*ONECUT1*、*DES*、*CLCA4*、*CRP*、*COLEC10*、*ACTG2*、*FMO3*、*CXCL5*、*FN1*、*COL12A1*、*SERPINA3*、*C6*、*IGFBP1*、*PRG4*。见图 2B。

#### 2.1.2 不同分析方法获得关键 eRNA 调控基因

对筛选出来具有差异表达的 40 个 eRNA 进行分析筛选核心 eRNA 调控基因显示,*FGB* 和 *SLC38A4* 两个基因具有预后价值( $P < 0.05$ )。见图 3。



注:A,差异表达基因;B,差异表达 eRNA 基因。

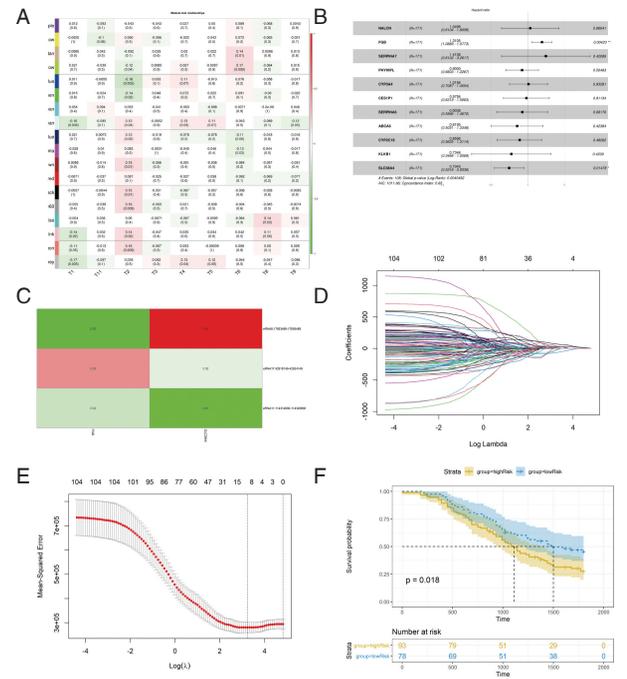
图 2 火山图展示结直肠癌肝转移和原发性结直肠癌差异表达基因和差异表达 eRNA 基因

Figure 2 The volcano map showed the differentially expressed genes and eRNA genes of liver metastasis and primary colorectal cancer

### 2.2 细胞功能实验验证 *FGB* 基因对结直肠癌细胞 Caco2 的增殖、克隆形成和 Transwell 的影响

#### 2.2.1 结直肠癌细胞 *FGB* 过表达/敲低细胞株构建和验证

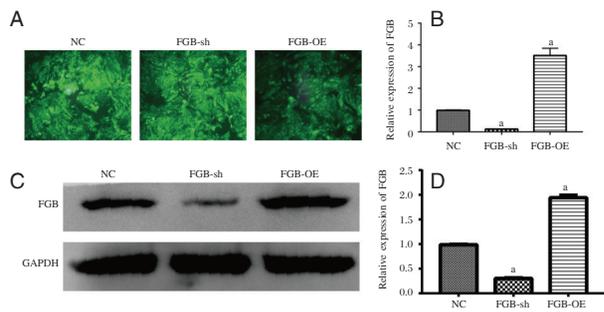
Caco2 细胞基本完全带上荧光;QPCR 和 WB 结果显示 *FGB* 过表达/敲低细胞株成功构建。见图 4。



注:A,WGCNA 模块化相关因素分析;B,WGCNA 分析基因与疾病风险比率;C,eRNA 和肝转移的皮尔森热图;D,Lasso 回归分析 Log Lambda 展示;E,Lasso 回归分析均方差展示;F,生存分析分析。

图 3 不同分析方法获得关键 eRNA 调控基因

Figure 3 Key eRNA regulatory genes were obtained by different analysis methods



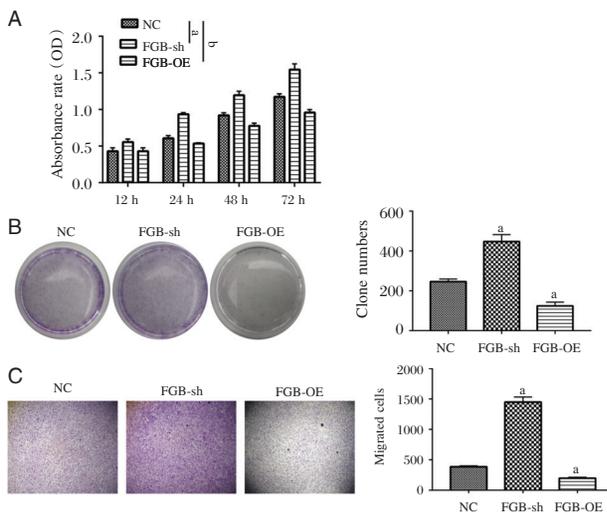
注:A,不同病毒感染Caco2细胞的荧光图片;B,相对荧光定量PCR分析三组细胞中FGB基因的表达差异;C,Western blot分析三组细胞中FGB蛋白的表达差异;a代表与NC组比较, $P < 0.001$ 。

图4 FGB基因过表达/敲低Caco2细胞株的构建和鉴定

Figure 4 Construction and identification of FGB gene overexpression/knockdown Caco2 cell lines

### 2.2.2 Caco2细胞FGB过表达/敲低细胞株的增殖差异、克隆形成情况和细胞迁移能力变化

FGB与Caco2细胞的增殖、克隆形成和细胞迁移的功能调控具有密切关系。见图5。



注:A为CCK8实验检测三组细胞的增殖情况;B为克隆形成实验检测三组细胞的克隆形成情况;C为Transwell实验检测三组细胞的迁移情况;\*代表NC组比较, $P < 0.01$ ;<sup>b</sup>代表与NC组比较, $P < 0.001$ 。

图5 FGB基因过表达/敲低Caco2细胞株的细胞功能变化

Figure 5 Changes in cell function of FGB gene overexpression/knockdown Caco2 cell lines

## 3 讨论

结直肠癌是女性第二大、男性第三大常见癌症<sup>[6]</sup>。在结直肠癌的致死病例中,超过70%的结直肠癌患者的死亡是由于肝转移所导致,针对发生肝脏转移的结直肠癌治疗及如何提高结直肠癌5年内的生存率仍是目前结直肠癌治疗的一个难点<sup>[7-8]</sup>。

eRNA是由增强子转录而成的非编码RNA<sup>[9]</sup>。增强子是一类通过与靶基因启动子相互作用激活靶基因转录的DNA序列,通过调节增强子RNA的靶基因参与多种癌症信号通路<sup>[10]</sup>。eRNA可能通过途径内或交叉途径影响药物反应,在肿瘤的发生发展中起重要作用<sup>[11]</sup>。Rahnamoun等<sup>[12]</sup>的研究证明了eRNA通过调节BRD4的转录和表达,直接参与了P53基因的调控,从而直接调节了结直肠癌的发展。Chi Zhu等<sup>[13]</sup>的研究揭示了eRNA通过结合YAP/TEAD复合物调控乳腺癌的发展。Wanju Jiao等<sup>[14]</sup>的研究显示,eRNA直接通过激活hnRNPU/p300/EGR1/HPSE轴来调节肝素酶(HPSE)的表达,起到参与癌症进展的过程。以上的研究说明eRNA在不同的肿瘤中发挥着多种多样的作用,进一步的研究eRNA在结直肠癌肝转移中的功能和作用,可以为结直肠癌的检测和治疗提供新的思路 and 方向。

本研究采用生物信息学分析方法,从NCBI数据库下载105例原发性结直肠癌和283例结直肠癌肝转移样本构建了eRNA表达谱。鉴定出结直肠癌肝转移与正常组织之间的DEGs以及与生存分析相关的eRNA的差异表达,得到了40个既是差异表达基因又是与生存分析相关的eRNA。通过WGCNA分析获得与肝转移相关的基因,并进一步使用Lasso回归分析、多重Cox回归分析、Pearson相关性分析结合生存分析对筛选出来具有差异表达的40个eRNA进行分析筛选核心eRNA调控基因。进一步研究发现,其中2个基因(FGB和SLC38A4)和结直肠癌发生转移具有显著相关性,同时与结直肠癌患者的生存期也是密切相关,提示筛选得到的eRNA可以清晰地预测到结直肠癌的肝转移,其中FGB的P值更小,差异更高。为了进一步了解eRNA(FGB)在结直肠癌中的作用,体外细胞实验中研究了FGB对结直肠癌细胞的功能作用,FGB在相关的研究与生信分析中已被证实与结直肠癌的不良预后具有相关性。如在Fayazfar等<sup>[15]</sup>的研究中,血浆蛋白中的FGB表达水平与结直肠癌的发生发展具有显著相关性。Yang等<sup>[16]</sup>的研究构建了以FGB为基础的结直肠癌Ⅲ期和肝转移性结直肠癌的蛋白质组学分析模型,提示了FGB在转移中的重要性。FGB基因在其他癌症的研究中已被证实与不良预后、化疗耐药、远端转移密切相关。如在肺癌中,FGB目前已

被证实与远端转移相关<sup>[17]</sup>。在子宫内膜癌中, *FGB* 的表达水平与化疗的敏感性直接相关<sup>[18]</sup>。本研究通过构建 *FGB* 基因过表达/敲低表达的结直肠癌细胞株, 在体外细胞实验验证 *FGB* 基因对结直肠癌细胞株增殖、迁移的作用, 明确了 *FGB* 可以抑制结直肠细胞系的增殖和克隆形成能力, 同时可抑制结直肠癌细胞的转移。

基于结直肠癌肝转移的生物信息学分析, 本研究筛选关键 eRNA, 探索预测肝转移的预后模型。本研究结果为探讨结直肠癌肝转移的分子机制提供了生物信息学研究基础。此外, 本研究明确了 *FGB* 在结直肠癌肝转移中的潜在作用, 为结直肠癌肝转移的治疗提供了一种前瞻性的治疗思路。

### 参考文献

- [1] 张巍巍, 徐华, 胡江伟, 等. 直肠癌新辅助化疗联合直肠前切除术及预防性造瘘患者永久性造口形成的危险因素及预后分析[J]. 安徽医学, 2021, 42(7): 718-723.
- [2] 包满都拉, 苏昊, 罗寿, 等. 结直肠癌肝转移手术和新辅助化疗策略[J]. 肝癌电子杂志, 2020, 7(1): 45-50.
- [3] Seto S, Onodera H, Kaido T, et al. Tissue factor expression in human colorectal carcinoma: correlation with hepatic metastasis and impact on prognosis.[J]. Cancer, 2000, 88(2): 295-301.
- [4] 何威华, 邓兰, 蒋益兰. 健脾消癌方对结肠癌肝转移裸鼠模型肿瘤微环境转移相关因子表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 81-87.
- [5] 高艳红, 李华. 基于 GEO 和 TCGA 数据库的结直肠癌多基因预后预测模型构建与评价[J]. 山东医药, 2023, 63(17): 64-67.
- [6] 蒋峻, 覃芳, 郑军. 利用生物信息学分析筛选并验证结肠直肠癌的差异表达基因[J]. 巴楚医学, 2022, 5(4): 78-82.
- [7] 张怡清. 结直肠癌肝转移患者的临床特征及其预后分析[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [8] Zeineddine FA, Zeineddine MA, Yousef A, et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years.[J]. NPJ Precis Oncol, 2023, 7(1).
- [9] Adhikary S, Roy S, Chacon J, et al. Implications of Enhancer Transcription and eRNAs in Cancer [J]. Cancer Res, 2021, 81(16): 4174-4182.
- [10] Guo M, Lu Z, Xiong Y. Enhancer RNA-based modeling of adverse events and objective responses of cancer immunotherapy reveals associated key enhancers and target genes[J]. Front Oncol, 2023, 12:1048127.
- [11] Zhang Z, Luo M, Li Q, et al. Genetic, Pharmacogenomic, and Immune Landscapes of Enhancer RNAs Across Human Cancers[J]. Cancer Res, 2022, 82(5): 785-790.
- [12] Rahnamoun H, Orozco P, Lauberth SM. The role of enhancer RNAs in epigenetic regulation of gene expression[J]. Transcription, 2020, 11(1): 19-25.
- [13] Zhu C, Li L, Zhang Z, et al. A Non-canonical Role of YAP/TEAD Is Required for Activation of Estrogen-Regulated Enhancers in Breast Cancer[J]. Mol Cell, 2019, 75(4): 791-806.
- [14] Jiao W, Chen Y, Song H, et al. HPSE enhancer RNA promotes cancer progression through driving chromatin looping and regulating hnRNPU/p300/EGR1/HPSE axis [J]. Oncogene, 2018, 37(20): 2728-2745.
- [15] Fayazfar S, Zali H, Arefi OA, et al. Early diagnosis of colorectal cancer via plasma proteomic analysis of CRC and advanced adenomatous polyp [J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2019, 12(4): 328-339.
- [16] Yang W, Shi J, Zhou Y, et al. Co-expression Network Analysis Identified Key Proteins in Association With Hepatic Metastatic Colorectal Cancer [J]. Proteomics Clin Appl, 2019, 13(6): e1900017.
- [17] Wang M, Zhang G, Zhang Y, et al. Fibrinogen Alpha Chain Knockout Promotes Tumor Growth and Metastasis through Integrin-AKT Signaling Pathway in Lung Cancer[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(7): 943-954.
- [18] Li K, Liu H, Lin Y, et al. Discovery of therapeutic targets of quercetin for endometrial carcinoma patients infected with COVID-19 through network pharmacology [J]. Front Oncol, 2023, 13:1151434.

(上接第 647 页)

- [9] 骆爱民, 杜珍, 陈志美, 等. 腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术中应用不同止血方式对患者卵巢储备功能月经及性激素水平的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(5): 747-751.
- [10] 李兰兰, 刘琰. 腹腔镜下垂体后叶素水分离剥除术对卵巢囊肿患者生育功能及并发症的影响[J]. 腹腔镜外科杂志, 2021, 26(2): 144-147+152.
- [11] 刘秋松, 林俊威, 周旭, 等. CT 引导下穿刺置管硬化治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的临床疗效及对卵巢储备功能影响[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2023, 21(7): 125-128.
- [12] Ana B. Mariñ A, Alicia S. What Neanderthals and AMH ate: reassessment of the subsistence across the Middle-Upper Palaeolithic transition in the Vasco-Cantabrian region of SW Europe [J]. J Quat Sci, 2022, 37(2): 320-334.
- [13] 杜晓丽, 张丹, 李华, 等. 腹腔镜子宫肌层剔除术治疗对患者 IFN- $\gamma$ , ALD, COS 的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1305-1308.
- [14] 李晶晶, 吕淑敏. 子痫前期患者血浆  $\beta$ -HCG、PLGF、E2 水平变化及临床意义[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(2): 29-32.
- [15] 王慧香, 肖巍, 王文文, 等. 间隙水分离结合点状精准止血法在腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术中的应用及对卵巢功能的影响[J]. 中国生育健康杂志, 2023, 34(6): 547-549.

# IL-6、Hcy 及 TG/HDL-C 联合检测对糖尿病患者周围神经病变的预测价值

李梅梅<sup>1</sup> 巩东坤<sup>1\*</sup> 叶山东<sup>2</sup> 申金付<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 分析研究白细胞介素6(IL-6)、同型半胱氨酸(Hcy)及三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值(TG/HDL-C)联合检测对糖尿病患者周围神经病变的预测价值。方法 选取2020年1月至2023年6月阜南县人民医院收治102例的糖尿病患者作为研究对象,将并发周围神经病变的患者分为并发组( $n=38$ ),无并发周围神经病变的患者为对照组( $n=64$ )。采用单因素、多因素 Logistic 回归分析糖尿病患者并发周围神经病变的影响因素,并绘制 ROC 曲线分析 IL-6、Hcy 与 TG/HDL-C 对糖尿病患者并发周围神经病变的预测价值。结果 单因素分析结果显示,合并其他并发症及 IL-6、Hcy、TG、TG/HDL-C 水平均是糖尿病患者并发周围神经病变的影响因素( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析显示,有合并其他并发症( $OR=1.872$ )、IL-6 水平升高( $OR=2.284$ )、Hcy 水平升高( $OR=2.100$ )、TG 水平升高( $OR=2.151$ )及 TG/HDL-C 升高( $OR=2.083$ )均是糖尿病患者并发周围神经病变的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC 曲线分析显示,IL-6、Hcy、TG/HDL-C 水平及三者联合检测评估糖尿病患者并发周围神经病变的曲线下面积(AUC)分别为 0.856、0.845、0.799、0.948,联合检测优于单一检测( $P<0.05$ )。结论 IL-6、Hcy、TG/HDL-C 在糖尿病周围神经病变患者中呈高表达,可能成为评估糖尿病患者并发周围神经病变的辅助预测指标。

**[关键词]** 糖尿病周围神经病变;三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇;白细胞介素6;同型半胱氨酸

## Predictive value of combined detection of IL-6, Hcy, and TG/HDL-C in diabetic patients with peripheral neuropathy

LI Meimei<sup>1</sup>, GONG Dongkun<sup>1\*</sup>, YE Shandong<sup>2</sup>, SHEN Jinfu<sup>1</sup>

(1. Department of Internal Medicine, Funan People's Hospital, Funan, Anhui, China, 236300; 2. The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui, China, 230000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the predictive value of combined detection of interleukin-6 (IL-6), homocysteine (Hcy) and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C) for peripheral neuropathy in diabetic patients. **Methods** A total of 102 diabetic patients admitted to Funan County People's Hospital from January 2020 to June 2023 were selected as the research subjects. The patients with peripheral neuropathy were divided into the complication group ( $n=38$ ), while the patients without peripheral neuropathy were placed in the control group ( $n=64$ ). Univariate and multivariate logistic regression were used to analyze the influencing factors of peripheral neuropathy in diabetic patients. Additionally, an ROC curve was drawn to analyze the predictive value of IL-6, Hcy and TG/HDL-C in diabetic patients with peripheral neuropathy. **Results** Univariate analysis showed that the combination of other complications, IL-6, Hcy, TG, and TG/HDL-C levels were influencing factors for peripheral neuropathy in diabetic patients ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis revealed that merged other complications ( $OR=1.872$ ), elevated IL-6 level ( $OR=2.284$ ), elevated Hcy level ( $OR=2.100$ ), elevated TG level ( $OR=2.151$ ), and elevated TG/HDL-C ratio ( $OR=$

基金项目:安徽省卫生厅健康委科研项目(AHWJ2021b070)

作者单位:1.阜南县人民医院内科,安徽,阜南 236300

2. 中国科学技术大学附属第一附属医院,安徽,合肥 230000

\*通信作者: 巩东坤, E-mail: 646255480@qq.com

2.083) were independent risk factors for peripheral neuropathy in diabetic patients ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis indicated that the area under the curve (AUC) for IL-6, Hcy, TG/HDL-C and combined detection in evaluating peripheral neuropathy in diabetic patients were 0.856, 0.845, 0.799 and 0.948, respectively. Moreover, combined detection was found to be superior to single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** IL-6, Hcy and TG/HDL-C are highly expressed in patients with diabetic peripheral neuropathy. This may serve as an additional predictor for evaluating diabetic patients with peripheral neuropathy.

**[KEY WORDS]** Diabetic peripheral neuropathy; TG/HDL-C; IL-6; Hcy

糖尿病周围神经病变是一种糖尿病患者常见的并发症,其病因以及具体发病机制尚未明确,可能与基因变异、氧化应激、血管内皮功能障碍以及炎症反应等多种因素相关<sup>[1]</sup>。白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)是机体主要的促炎细胞因子之一,正常情况下IL-6在体内的浓度很低,一旦出现感染、应激反应及炎症反应等情况,其水平会迅速增加,而且半衰期短、敏感性高,对炎症疾病的诊断等方面具有重要作用<sup>[2]</sup>。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是一种氨基酸产物,与糖尿病患者血糖波动、血管病变以及氧化应激反应密切相关,而且能够介导糖尿病视网膜病变等多种并发症的病情进展<sup>[3]</sup>。有研究表明,三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇(Triglyceride/High-density lipoprotein cholesterol, TG/HDL-C)的比值在糖尿病胰岛素抵抗、大血管与微血管并发症等方面具有较好的评估作用<sup>[4]</sup>。目前IL-6、Hcy联合TG/HDL-C与糖尿病周围神经病变的具体关系尚未明确,相关报道较少。本研究通过分析IL-6、Hcy及TG/HDL-C联合检测对糖尿病患者周围神经病变的预测价值,为临床提供参考意见。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年1月至2023年6月阜南县人民医院收治102例的糖尿病患者作为研究对象。病例纳入标准:①均符合《国家基层糖尿病防治管理手册(2022)》<sup>[5]</sup>中关于糖尿病的诊断标准,存在典型糖尿病症状,空腹血糖(Fasting plasma glucose, FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L或口服葡萄糖耐量试验2 h  $\geq 11.1$  mmol/L;②年龄  $\geq 18$ 岁;③无语言交流障碍;④患者及其家属均知情同意。病例排除标准:①合并恶性肿瘤者;②合并重要器官不全者;③合并严重感染性疾病者;④由脑梗死、脊柱损伤等问题引起周围神经病变者;⑤合并糖尿病视网膜病变、糖尿病足等糖尿病相关并发症者。根据糖尿

病周围神经病变的诊断标准<sup>[6]</sup>:①有明确糖尿病史;②诊断糖尿病时或之后出现神经病变;③存在肢体麻木、疼痛等周围神经病变的相关症状;④踝反射、痛觉、温度觉、震动觉以及压力觉5项检查存在2项及以上异常。将并发糖尿病周围神经病变的患者分为并发组共38例,无并发的患者为对照组共64例。本实验经医院伦理委员会同意。

### 1.2 相关指标检测

于清晨采集所有患者静脉血5 mL放入抗凝管中保存待检。

#### 1.2.1 IL-6、Hcy检测

取3 mL全血在4℃下以5 000 r/min(半径10 cm)离心10 min,留取上层血清置入-40℃冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清IL-6、Hcy水平,按照试剂盒(上海羽朵生物科技有限公司)说明书完成相关检测操作。

#### 1.2.2 血糖检测

取2 mL静脉全血,以迈瑞BS-800全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),检测血液标本中的FPG、糖化血红蛋白(Hemoglobin a1c, HbA1c)。

#### 1.2.3 血脂检测

取一份血清样本,以迈瑞BS-800全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测血脂[总胆固醇(Total cholesterol, TC)、TG、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、HDL-C]水平,并计算TG/HDL-C比值。

### 1.3 调查方法

根据电子病例系统以及自制的调查问卷收集两组的一般资料,包括年龄、性别、病程、身体质量指数(Body mass index, BMI)、高血压病史、冠心病史、糖尿病家族史、其他并发症(如糖尿病视网膜病变、糖尿病足、糖尿病肾病等)。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 24.0统计学软件分析收集的数

据。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料采用秩和检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析相关影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析预测相关指标对评估模型的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料单因素分析

单因素分析结果显示,合并其他并发症及 IL-6、Hcy、TG、TG/HDL-C 水平均是糖尿病患者并发周围神经病变的影响因素 ( $P < 0.05$ );两组年龄、性别、病程、BMI、高血压病、冠心病病史、糖尿病家族史及 FPG、HbA1c、TC、LDL-C、HDL-C 水平相比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 糖尿病患者并发周围神经病变的多因素 Logistic 回归分析

以糖尿病患者是否并发周围神经病变为因变量,将收集的相关资料为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示,有合并其他并发症、IL-6 水平升高、Hcy 水平升高、TG 水平升高及 TG/HDL-C 升高均是糖尿病患者并发周围神经病变的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 IL-6、Hcy、TG/HDL-C 水平对糖尿病患者并发周围神经病变的预测价值

ROC 曲线分析,IL-6、Hcy、TG/HDL-C 水平三者联合检测评估糖尿病患者并发周围神经病变的预测价值高于单一检测指标 ( $P < 0.05$ )。见表 3、图 1。

## 3 讨论

随着人口老龄化社会的进展,加上人们生活方式改变,糖尿病的患病率正逐年上升,而且糖尿病带来的高血糖、炎症环境以及胰岛素抵抗等原因,会导致患者出现不同程度的器官损伤,增加周围神经病变等并发症的发生率<sup>[7]</sup>。糖尿病周围神

表 1 两组一般资料单因素分析 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

因素	并发组( $n=38$ )	对照组( $n=64$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)			0.384	0.535
<60	22(57.89)	41(64.06)		
$\geq 60$	16(42.11)	23(35.93)		
性别			0.063	0.802
男	21(55.26)	37(57.81)		
女	17(44.74)	27(42.19)		
病程(年)			3.347	0.067
$\leq 10$	24(63.16)	51(79.69)		
$> 10$	14(36.84)	13(20.31)		
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )			0.023	0.879
$< 24$	19(50.00)	33(51.56)		
$\geq 24$	19(50.00)	31(48.44)		
高血压病史			2.226	0.136
有	20(52.63)	24(37.50)		
无	18(47.37)	40(62.50)		
冠心病病史			0.002	0.967
有	7(18.42)	12(18.75)		
无	31(81.58)	52(81.25)		
糖尿病家族史			0.191	0.662
有	11(28.95)	16(25.00)		
无	27(71.05)	48(75.00)		
合并其他并发症			10.413	0.001
有	23(60.53)	18(28.13)		
无	15(39.47)	46(71.87)		
IL-6( $\text{ng}/\text{L}$ )	19.73 $\pm$ 4.58	13.69 $\pm$ 3.16	7.868	$< 0.001$
Hcy( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	23.63 $\pm$ 4.74	17.86 $\pm$ 3.23	6.037	$< 0.001$
FPG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	7.97 $\pm$ 1.37	7.82 $\pm$ 1.24	0.568	0.571
HbA1c( $\%$ )	8.38 $\pm$ 1.49	8.07 $\pm$ 1.36	1.074	0.285
TC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	5.73 $\pm$ 1.57	5.49 $\pm$ 1.44	0.787	0.433
TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	3.59 $\pm$ 0.49	3.12 $\pm$ 0.42	5.132	$< 0.001$
LDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ )	3.07 $\pm$ 0.64	2.93 $\pm$ 0.51	1.217	0.226
HDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.57 $\pm$ 0.38	1.63 $\pm$ 0.42	0.722	0.472
TG/HDL-C	2.29 $\pm$ 0.36	1.91 $\pm$ 0.27	6.056	$< 0.001$

经病变具有发病隐匿、危害严重等特点,其发生部位通常始于双足,随着病情进展会导致患者出现肢体疼痛、麻木以及感觉异常等问题,甚至可能发生致残、致死等不良事件,严重影响患者的生活质量与健康安全<sup>[8]</sup>。因此,探讨与糖尿病周围神经病变相关的生物学标志物,对其诊断与治疗具有积极意义。

表 2 糖尿病患者并发周围神经病变的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of peripheral neuropathy in diabetic patients

因素	赋值	$\beta$ 值	$S.E$ 值	$Wald$ 值	$OR$ 值	95% $CI$	$P$ 值
合并其他并发症	有=0, 无=1	0.627	0.192	10.664	1.872	1.285~2.727	0.001
IL-6( $\text{ng}/\text{L}$ )	连续变量	0.826	0.273	9.155	2.284	1.338~3.900	0.002
Hcy( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	连续变量	0.742	0.239	9.639	2.100	1.315~3.355	0.002
TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	连续变量	0.766	0.264	8.419	2.151	1.282~3.609	0.004
TG/HDL-C	连续变量	0.734	0.251	8.552	2.083	1.274~3.407	0.003

表3 IL-6、Hcy、TG/HDL-C水平对糖尿病患者并发周围神经病变的预测价值

Table 3 The predictive value of IL-6, Hcy and TG/HDL-C levels in peripheral neuropathy among diabetic patients

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
IL-6	15.54	0.856	0.772~0.940	0.789	0.766	<0.001
Hcy	19.60	0.845	0.763~0.927	0.763	0.703	<0.001
TG/HDL-C	2.07	0.799	0.707~0.890	0.684	0.656	<0.001
联合检测		0.948	0.903~0.993	0.895	0.812	<0.001

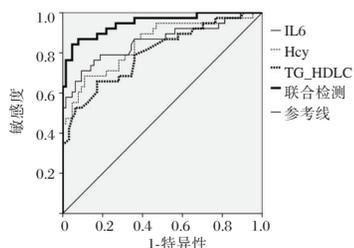


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve

IL-6是一种由巨噬细胞、T细胞等多种细胞介导分泌的炎性因子,其不仅能够诱导多种细胞的增殖分化,参与机体的炎性反应与免疫反应,而且对血管生成、胰岛素抵抗等生理反应过程具有重要调控作用<sup>[9]</sup>。张征宇等<sup>[10]</sup>研究指出,糖尿病患者体内IL-6水平上升会加剧体内的炎性反应,导致血管正常功能破坏与诱导血管炎性神经病,而且炎性反应会损害外周神经系统,导致发生持续性疼痛与感觉异常,从而促使糖尿病周围神经病变发生。本研究结果显示,并发症的IL-6水平远高于对照组。这可能是因为IL-6会引发胶质细胞和神经元损伤,影响神经传导速度及波幅,而且IL-6还会促使外周神经元轴突退变与脱髓鞘,从而导致糖尿病患者发生运动神经传导功能与感觉功能障碍,促使糖尿病患者发生周围神经病变<sup>[11]</sup>。Hcy与糖尿病患者的病情发展密切相关。汤步阳等<sup>[12]</sup>研究指出,高浓度Hcy水平会增加糖尿病患者体内的氧化应激反应,促使大量氧化物产生,损害神经髓鞘碱基蛋白,从而造成周围神经损伤。Hcy水平与半胱氨酸的巯基代谢及髓鞘碱基蛋白功能密切相关,Hcy水平升高会提高神经元膜表面糖蛋白配体结合作用,促进氧化应激障碍的发生,导致血管内皮细胞损伤与神经细胞氧化损伤,导致糖尿病患者发生周围神经病变<sup>[13]</sup>。

糖尿病患者多伴有代谢紊乱,导致体内血脂异常。姚伟列等<sup>[14]</sup>研究指出,TG/HDL-C比值与

糖尿病及周围神经病变密切相关,TG水平升高会增加血液游离脂肪酸水平,诱导感觉神经元出现炎症反应与氧化应激反应,使线粒体功能障碍、内质网应激等神经细胞出现不可逆的损伤,而且HDL-C水平降低会恶化胰岛素敏感性,增加糖尿病周围神经病变的发生风险。本研究结果显示,并发症的TG/HDL-C比值远高于对照组。TG/HDL-C比值升高反映体内脂质代谢紊乱,导致血管内皮功能运转失常,促使神经元缺血缺氧及造成神经营养障碍,进一步破坏神经纤维结构,从而诱发糖尿病患者出现周围神经病变<sup>[15]</sup>。本研究采用多因素Logistic回归分析结果显示,有合并其他并发症、IL-6水平升高、Hcy水平升高、TG水平升高及TG/HDL-C升高均是糖尿病患者并发周围神经病变的独立危险因素。宋玲等<sup>[16]</sup>在报道中提到,合并其他糖尿病并发症的患者更容易发生周围神经病变。本研究结果提示医护人员应该对该类人群进行筛查,采取相关措施进行防控,减少糖尿病患者周围神经病变发生。本研究进一步ROC曲线分析表明,各单一指标均可对糖尿病患者并发周围神经病变进行预测,提示IL-6、Hcy、TG/HDL-C可作为糖尿病患者并发周围神经病变的预测指标,且联合检测的敏感度和特异度更高。

综上所述,糖尿病患者并发周围神经病变与多种因素相关,IL-6、Hcy、TG/HDL-C在糖尿病周围神经病变患者中呈高表达,可能成为评估糖尿病患者并发周围神经病变的辅助预测指标。本研究样本量较小,今后仍需扩大样本量并根据不同分型的糖尿病患者进行研究,以验证IL-6、Hcy、TG/HDL-C在糖尿病周围神经病变患者发生发展中的作用。

## 参考文献

- [1] Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(10):922-936.
- [2] 邹蔚文, 雷茹雪, 黄慧, 等. 白细胞介素-6对糖尿病视网膜病变中血-视网膜屏障影响的研究进展 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(6):578-582.
- [3] Huangdong L, Chengyi L, Jingyu Z, et al. The association of homocysteine level with the risk of diabetic nephropathy and diabetic retinopathy in NHANES. [J]. *Acta diabetol*, 2023, 60(7):907-916.

(下转第660页)

· 论 著 ·

## WBC、PGE2、sTERM-1 预测 mPCNL 治疗肾结石后尿源性脓毒症的价值

刘舟洲<sup>1\*</sup> 何平林<sup>2</sup> 张汉超<sup>2</sup> 何涌<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探究白细胞(WBC)及前列腺素-2(PGE2)、可溶性髓样细胞表达触发受体-1(sTERM-1)水平预测微创经皮肾镜取石术(mPCNL)治疗肾结石后尿源性脓毒症术后的价值。**方法** 收集2021年12月至2022年12月于四川省建筑医院行mPCNL治疗的146例肾结石患者临床资料,根据术后是否发生尿源性脓毒症分组,分别为A组(术后发生尿源性脓毒症)和B组(术后未发生尿源性脓毒症),均于术后6h内检测WBC、PGE2、sTERM-1,并分析其单独及联合预测尿源性脓毒症的价值。**结果** 146例肾结石患者中,术后17例(11.64%)发生尿源性脓毒症,设为A组,余129例患者设为B组。A组和B组的基线资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );A组WBC、PGE2、sTERM-1显著高于B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );经ROC曲线分析,WBC、PGE2、sTERM-1单独及三者联合用于预测mPCNL治疗肾结石后尿源性脓毒症时,其曲线下面积(AUC)分别为0.792、0.847、0.795和0.897,敏感度为0.863、0.804、0.763和0.904,特异度为0.589、0.753、0.753和0.890,联合预测AUC及敏感度显著高于任意一项单独检测( $P<0.05$ )。**结论** 全血WBC及血清PGE2、sTERM-1水平可联合用于预测mPCNL治疗肾结石后尿源性脓毒症的发生,建议术后予以密切监测。

**[关键词]** WBC; PGE2; sTERM-1; mPCNL; 肾结石; 尿源性脓毒症

### Value of WBC, PGE2 and sTERM-1 in predicting urinary sepsis after mPCNL for kidney stones

LIU Zhouzhou<sup>1\*</sup>, HE Pinglin<sup>2</sup>, ZHANG Hanchao<sup>2</sup>, HE Yong<sup>1</sup>

(1. Department of Urology, Sichuan Provincial Building Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610000; 2. Department of Urology, the Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan, China, 610000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the value of white blood cell (WBC), prostaglandin 2 (PGE2) and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTERM-1) in predicting urinary sepsis after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy (mPCNL) for kidney stones. **Methods** The clinical data of 146 patients with kidney stones who underwent mPCNL at Sichuan Province Building Hospital from December 2021 to December 2022 were collected. The patients were divided into group A and group B based on whether they developed urinary sepsis after the operation. WBC, PGE2 and sTERM-1 levels were measured within 6 hours after the operation. The value of these measurements in predicting urinary sepsis was analyzed. **Results** In this study, 17 patients (11.64%) developed urinary sepsis after the operation and were defined as group A. The remaining 129 patients were defined as group B. There was no statistically significant difference in baseline data between the groups ( $P>0.05$ ). WBC, PGE2 and sTERM-1 levels in group A were significantly higher than those in group B ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values for WBC, PGE2, sTERM-1, and their combination for predicting urinary sepsis after mPCNL were 0.792, 0.847, 0.795, and 0.897, respectively. The sensitivity was 0.863, 0.804, 0.763, and 0.904, while the specificity was 0.589,

基金项目:成都市医学科研课题(2022051)

作者单位:1.四川省建筑医院泌尿外科,四川,成都610000

2.成都大学附属医院泌尿外科,四川,成都610000

\*通信作者:刘舟洲, E-mail:liuzhouzhou1382@163.com

0.753, 0.753 and 0.890. The AUC and sensitivity of the combined prediction were significantly higher than those of single predictions. **Conclusion** WBC, PGE2 and sTERM-1 can be used in combination to predict the occurrence of urinary sepsis after mPCNL for kidney stones. Close monitoring of these indicators is recommended after the operation.

**[KEY WORDS]** WBC; PGE2; sTERM-1; mPCNL; Kidney stone; Urinary sepsis

微创经皮肾镜取石术(minimally invasive percutaneous nephrolithotomy, mPCNL)是使用激光技术治疗肾结石和泌尿结石的常用治疗方法,此手术创伤小、术后恢复快、清石效率高,易被患者所接受,但术后存在的并发症仍不可避免<sup>[1]</sup>。尿源性脓毒症是一种经由泌尿系统感染引发脓毒血症的疾病,该疾病易在微创经皮肾镜取石术后出现,疾病早期会出现休克症状,然后进入严重的脓毒血症阶段<sup>[2]</sup>。尿源性脓毒症虽然发生率低,但其引发多器官功能衰竭后病死率可达20%~40%,故早期诊断和及时治疗对改善患者预后极为重要<sup>[3]</sup>。在正常情况下,人体内的促炎/抗炎反应为稳定、平衡状态,但尿源性脓症患者体内促炎/抗炎反应平衡被打破,导致体内发生炎症,炎症因子浓度明显升高,如白细胞(white blood count, WBC)、前列腺素-2(prostaglandin E2, PGE2)、可溶性髓样细胞表达触发受体-1(soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, sTERM-1)水平等提高较为明显<sup>[4]</sup>。本研究旨在探究全血WBC及血清PGE2、sTERM-1水平预测mPCNL治疗肾结石后尿源性脓毒症的价值,并探讨其预测尿源性脓毒症的可行性,现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2021年12月至2022年12月于四川省建筑医院行mPCNL治疗患者的病历资料,共146份。纳入标准:①年龄>18岁;②肾结石诊断符合《泌尿系结石临床诊断治疗学:从指南到临床》<sup>[5]</sup>中的标准,且择期行mPCNL治疗;③单侧结石;④患者或其家属对手术知情同意,且临床诊治及相关生化检测指标数据完善。排除标准:①合并其他免疫系统疾病者;②严重心肺及肾功能不全者;③肾有严重畸形,如异位肾、马蹄肾等;④高血糖、高血压等严重功能损伤疾病;⑤凝血功能异常;⑥腹部有手术伤口待愈合。根据术后是否发生尿源性脓毒症<sup>[6]</sup>分组,分别为A组(术后发生尿源性脓毒症)和B组(术后未发生尿源性脓毒症)。

本研究经院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集所有患者的临床基本资料、诊断及手术资料等,主要包括性别、年龄、体质量指数(Body Mass Index, BMI),最大结石直径、结石位置及结石Ct值、手术时间、术后生化指标监测数据等。

#### 1.2.2 全血WBC、血清PGE2、sTERM-1检测

患者均于mPCNL术后6h内采集静脉血5mL,使用全血细胞分析仪检测全血WBC;同时取4mL静脉血于4000r/min离心10min,离心半径10cm,分离上层血清,经酶联免疫吸附法(ELISA)及对应的试剂盒测定PGE2和sTERM-1水平,严格按照说明书进行操作。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 20.0统计软件分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验。绘制ROC曲线评价血液指标对mPCNL治疗肾结石后尿源性脓毒症的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

146例肾结石患者中,术后17例(11.64%)发生尿源性脓毒症,设为A组,余129例患者设为B组。A组与B组的性别、年龄、BMI、最大结石直径、结石位置、结石Ct值及手术时间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组全血WBC及血清PGE2、sTERM-1水平比较

A组术后6h内全血WBC及血清PGE2、sTERM-1水平显著高于B组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 全血WBC及血清PGE2、sTERM-1水平预测价值分析

全血WBC及血清PGE2、sTERM-1水平联合检测价值高于任意一项单独检测( $P < 0.05$ )。见表3、图1。

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

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

组别	n	性别		年龄 (岁)	体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	最大结石直径 (mm)	结石位置		结石 Ct 值 (HU)	手术时间 (min)
		男性	女性				左侧	右侧		
A组	17	10(58.82)	7(41.18)	66.08±1.65	20.98±0.74	70.29±1.08	9(52.94)	8(47.06)	820.64±82.02	125.03±10.26
B组	129	94(72.87)	35(27.13)	66.58±1.86	20.78±0.59	70.08±1.18	86(66.67)	43(33.33)	820.19±83.17	123.05±11.65
t/χ <sup>2</sup> 值		1.446		1.718	1.806	1.122	1.245		0.033	0.667
P值		0.229		0.088	0.073	0.264	0.265		0.974	0.506

表2 两组全血 WBC 及血清 PGE2、sTERM-1 水平对比  $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of whole blood WBC and serum PGE2 and sTERM-1 levels between the two groups  $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	WBC( $\times 10^9/L$ )	PGE2(ng/L)	sTERM-1(ng/L)
A组	17	16.33±5.26	370.16±13.25	68.19±7.38
B组	129	9.28±3.54	268.50±20.58	51.09±6.94
t值		7.247	19.800	9.481
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 全血 WBC 及血清 PGE2、sTERM-1 预测 mPCNL 治疗肾结石后尿源性脓毒症的 ROC 曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of whole blood WBC, serum PGE2 and sTERM-1 predicting urogenic sepsis after mPCNL of kidney stones

指标	AUC	95% CI	Cutoff	敏感度	特异度	约登指数
WBC	0.792	0.719~0.864	8.46 $\times 10^9/L$	0.863	0.589	0.452
PGE2	0.847	0.780~0.914	292.80 ng/L	0.804	0.753	0.658
sTERM-1	0.795	0.722~0.869	62.69 ng/L	0.753	0.753	0.507
联合	0.897	0.840~0.954		0.904	0.890	0.616

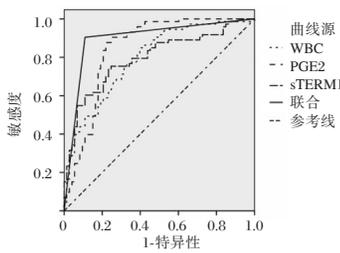


图1 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves

### 3 讨论

欧洲泌尿外科学会对尿源性脓毒血症的定义:由于宿主对源于泌尿系统或男性生殖器官的感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍<sup>[7]</sup>。此定义提示此病会导致器官功能障碍,严重时危及生命。现尿源性脓毒血症治疗费用仍较高昂,这给患者及其家庭增加了较大的经济负担,尽早干预治疗对控制病情、降低整体医疗费用极为重要<sup>[8]</sup>。泌尿系统经尿道与外界连通,当人的免疫屏障受损时,细菌会不停繁衍,致病菌就会入

侵泌尿系统,引起感染。而术后人体免疫力低下,因手术过程产生创伤及抗生素药物等不良影响,人体炎症无法短时间缓解,炎症慢慢地扩散,易引起术后泌尿感染,造成脓毒血症<sup>[9]</sup>。尿白细胞是尿源性毒血症的独立影响因素,但由于其检测时间需 2~3 d 甚至更长时间,十分影响病情诊断。血清学检测具有检测普及广、快速、简便、价格低廉等特点,可以作为 mPCNL 术后的常规检测项目<sup>[10]</sup>。近年来,在 mPCNL 治疗肾结石后,多以炎症因子、感染病传播介质等指标反映患者术后是否出现尿源性脓毒症,包括 WBC、PGE2、sTERM-1 等。在监控上述指标时,发现其含量与尿源性脓毒症程度有密切联系<sup>[11]</sup>。本研究结果说明尿源性脓毒症发生时,患者血清中炎症因子水平明显升高。分析原因:尿源性脓毒症是严重尿路感染且伴有全身炎症反应的综合症,患者体内促炎/抗炎反应平衡被打破,导致体内炎症因子浓度明显升高。当细菌入侵后,继发非特异性免疫,患者体内白细胞会急剧升高。血液中白细胞属于早期出现含量变化的效应细胞,易在检测中识别。陈晶等学者认为白细胞数量可以作为术后感染风险的评估依据<sup>[12]</sup>。PGE2 是感染性疾病发生过程中的一种关键介质,在脓毒血症的反应机制中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。PGE2 的升高说明脓毒血症病情恶化程度高,其表达水平与患者术后感染情况有关。sTERM-1 是一种炎症标志物,可以促进炎症因子联级放大,故其含量与炎症水平有密切关系。本研究进一步进行 ROC 曲线分析发现,血清 WBC、PGE2、sTERM-1 水平用于预测 mPCNL 治疗肾结石后尿源性脓毒症的 AUC 分别为 0.792、0.847、0.795,敏感度为 0.863、0.804 和 0.763,特异度分别为 0.589、0.753 和 0.753,联合检测分析的 ROC 曲线下面积、敏感度及特异度分别为 0.897、0.904 和 0.890。证明全血 WBC 及血清 PGE2、sTERM-1 水平预测 mPCNL 治疗肾结石后尿源性脓毒症的发生有一定价值,这与张卫东、Wagenlehner 等<sup>[14-15]</sup>

的研究结果相近。同时三项指标联合预测 AUC 及敏感度显著高于任意一项单独检测,建议在 mPCNL 治疗肾结石后对 WBC 及血清 PGE<sub>2</sub>、sTERM-1 进行密切监测,便于及早给予干预合理的治疗,促进尿源性脓毒症患者病情恢复。

综上所述,mPCNL 治疗肾结石后患者发生尿源性脓毒症与全血 WBC 及血清 PGE<sub>2</sub>、sTERM-1 有关,三者联合可用于预测术后尿源性脓毒症的发生,为临床监护与干预提供参考。

### 参考文献

- [1] 张国银,姜彦飞,潘良朋,等.输尿管软镜碎石术与经皮肾镜碎石术治疗肾结石的效果比较[J]. 临床医学研究与实践, 2022,7(24):49-53.
  - [2] 侯云生,王文霞,夏为,等.脓毒症患者早期检测血小板及其相关参数的临床意义[J]. 临床误诊误治, 2016,29(11):100-103.
  - [3] Weiss LJ, Manukjan G, Nagler N, et al. Acquired Platelet GPVI Dysfunction As Possible Predictor for Early Sepsis Diagnosis and Poor Outcome [J]. Blood, 2019, 134 (Supplement\_1):3609-3609.
  - [4] 邓耀良,叶章群,李虹.泌尿系结石临床诊断治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009.
  - [5] 唐伟. 2017年欧洲泌尿外科学会脓毒症诊疗指南解读[J]. 重庆医科大学学报, 2018,43,(4):480-481.
  - [6] 张晓荣,李微. HBP、sCD14-ST 与 IPS 评分对 PCNL 术后发生尿源性脓毒血症的预测价值[J]. 医学临床研究, 2022, 39(9):1345-1348.
  - [7] 王素娟. 一例体外碎石术后并发尿脓毒血症的护理[J]. 转化医学电子杂志, 2015,2(12):62-63+65.
  - [8] 罗子靖,王磊,高景宇,等. 输尿管结石并发感染患者血清 HMGB1、Caspase9 及 IL-10 水平变化意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022,14(8):1385-1388+1393.
  - [9] 费晓青,徐小春,张敏,等. 复合保温对老年患者手术部位感染护理治疗的干预效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2019,29(9):1433-1437.
  - [10] 冯伟,吕忠. 输尿管软镜下腔内碎石术对上尿路结石的碎石效果及尿源性脓毒症发生的影响[J]. 医学临床研究, 2023,40(2):202-204+208.
  - [11] 吴可明,沈鹏飞,刘年,等. 经皮肾镜碎石取石术治疗马蹄肾结石的有效性及安全性分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2015,46(2):344-345.
  - [12] 郑晨晨,马冬冬,梁彩歌. 脓毒症急性肾损伤患者应用间断血液透析联合乌司他丁治疗的临床观察[J]. 保健医学研究与实践, 2022,19(8):59-61.
  - [13] 陈晶,张会峰,程琰,等. 血清 PCT 在肺癌合并假丝酵母菌感染患者中的变化及与白细胞、中性粒细胞比例和 CRP 的相关性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2022,45(7):748-753.
  - [14] 张卫东,宋志强,张佳伟,等. 输尿管支架引流术在老年上尿路结石伴尿源性脓毒血症的治疗效果及对血清 ESM-1 和 PGE<sub>2</sub> 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022,21(12):1304-1307.
  - [15] Wagenlehner FM, Pilata A, Naber KG, et al. Therapeutic challenges of urosepsis.[J]. Eur J Clin Invest, 2008,38(Suppl.2):45-49.
- 
- (上接第 656 页)
- [4] Selvi NMK, Nandhini S, Sakthivadivel V, et al. Association of Triglyceride-Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Maedica (Bucur), 2021,16(3):375-381.
  - [5] 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理手册(2022)[J]. 中华内科杂志, 2022,61(7):717-748.
  - [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021,13(4):315-409.
  - [7] 徐冰冰,李肖静,张亚伟. 2 型糖尿病患者糖尿病慢性并发症现状调查及影响因素[J]. 华南预防医学, 2021,47(1):74-76.
  - [8] Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management [J]. Brain, 2021, 144 (6):1632-1645.
  - [9] Aliyu M, Zohora FT, Anka AU, et al. Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach[J]. Int Immunopharmacol, 2022,111:109130.
  - [10] 张征宇,陈礼平,吴静,等. 消渴痹足浴方联合西洛他唑片治疗寒凝血瘀型糖尿病周围神经病变临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2022,37(3):1837-1840.
  - [11] 魏薇,赵湜,吕晓玉,等. 糖尿病周围神经病变与炎症因子的相关性分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2020,28(5):326-330.
  - [12] 汤步阳,黄莹芝,胡恒贵,等. CP、Hcy 及 25(OH)D<sub>3</sub> 在糖尿病周围神经病变中的变化及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021,13(5):816-819.
  - [13] Cheng MK, Guo YY, Kang XN, et al. Advances in cardiovascular-related biomarkers to predict diabetic peripheral neuropathy[J]. World J Diabetes, 2023,14(8):1226-1233.
  - [14] 姚伟列,颜雅青,欧典强,等. 三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值与糖尿病并发症的关系研究进展[J]. 中国全科医学, 2021,24(17):2224-2229.
  - [15] 李东风,章秋. 三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值对老年糖尿病患者周围神经病变的预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2020,23(29):3690-3694.
  - [16] 宋玲,孟俊华,王玉玲. 糖尿病患者周围神经病变的关联因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2022,43(4):426-430.

# 综合治疗对局部晚期鼻咽癌的疗效及对外周血 PD-1、sE-cad 和免疫功能的影响

刘新菊\* 刘冬梅 邱荣良

**[摘要]** **目的** 探讨综合治疗对局部晚期鼻咽癌的临床疗效以及对外周血程序性死亡因子-1 (PD-1)、上皮型钙黏蛋白 (sE-cad) 和免疫功能的影响。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 6 月河南省肿瘤医院放疗科收治的 175 例局部晚期鼻咽癌患者,按不同疗法分为综合组 100 例和对照组 75 例,对照组以同步放化疗标准治疗为主,综合组在对照组基础上联合免疫治疗。比较两组肿瘤退缩率、不良反应发生率及疗效差异,比较两组治疗前后外周血 PD-1、sE-cad 和免疫指标[B 细胞、NK 细胞、T 细胞亚群 (CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)]变化。**结果** 综合组客观缓解率、疾病控制率和肿瘤退缩率≥50%患者所占比例均高于对照组,不良反应总发生率低于对照组,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ );治疗后综合组外周血 PD-1 水平较对照组明显上升、sE-cad 水平明显下降,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );治疗后综合组 B 细胞表达率降低,NK 细胞、T 细胞亚群表达率上升,对照组 CD3<sup>+</sup>表达率上升,B 细胞、NK 细胞、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>表达率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>下降,两组免疫指标变化情况比较差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论** 应用综合治疗局部晚期鼻咽癌患者的疗效确切,可降低患者外周血 PD-1、sE-cad 水平,有助于改善机体免疫功能,延缓肿瘤进展,安全性较高。

**[关键词]** 同步放化疗;鼻咽癌;PD-1; sE-cad

## The efficacy of comprehensive treatment for locally advanced nasopharyngeal carcinoma and its impact on peripheral blood PD-1, sE-cad and immune function

LIU Xinju\*, LIU Dongmei, QIU Rongliang

(The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450008)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinical effect of combined therapy on locally advanced nasopharyngeal carcinoma and the effects on peripheral blood programmed death factor-1 (PD-1), epithelial cadherin (sE-cad) and immune function. **Methods** 175 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma were admitted to the Radiotherapy Department of Henan Cancer Hospital from January 2021 to June 2023. They were selected and divided into a comprehensive group (100 cases) and a control group (75 cases) based on different therapies. The control group received standard chemoradiotherapy, and the comprehensive group received immunotherapy in addition to the standard treatment. The tumor regression rate, incidence of adverse reactions and overall efficacy were compared between the two groups. Additionally, changes in peripheral blood PD-1, sE-cad and immune indexes (including B cells, NK cells, and T cell subsets such as CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) before and after treatment were analyzed for both groups. **Results** The proportion of patients with an objective remission rate, disease control rate and tumor regression rate ≥50% in the comprehensive group was higher than that in the control group. Additionally, the total incidence of adverse reactions was lower in the comprehensive group compared to the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). After treatment, the level of PD-1 in peripheral blood of the comprehensive group was significantly higher than that of

基金项目:河南省科技攻关项目(202102310114)

作者单位:郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院),河南,郑州 450008

\*通信作者:刘新菊, E-mail: Ycmlxj0125@126.com

the control group, while the level of sE-cad was significantly lower, showing statistical significance ( $P < 0.05$ ). Furthermore, the expression rate of B cells decreased in the comprehensive group, while the expression rate of NK cells and T cell subsets increased. In contrast, the expression rate of CD3<sup>+</sup> increased in the control group, and the expression rate of B cells, NK cells, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> decreased in the control group. There were statistically significant differences in the changes of immune indicators between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Comprehensive treatment of patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma is effective. It can reduce the levels of PD-1 and sE-cad in the peripheral blood of patients, help improve the immune function of the body, delay the progression of the tumor, and have high safety.

**[KEY WORDS]** Concurrent chemoradiotherapy; Nasopharyngeal carcinoma; PD-1; sE-cad

鼻咽癌好发于东南亚、北非及我国华南地区,是一种地理分布特点明显的头颈部恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。鼻咽癌早期症状呈非特异性,多数患者确诊时已处于局部浸润中晚期<sup>[2]</sup>。个体化选择放、化疗等可帮助晚期鼻咽癌患者延长生存期,但不良反应明显,有一定局限性。近年来免疫治疗在临床上逐渐应用,程序性死亡因子-1(Programmed death-1, PD-1)免疫抑制剂推荐为复发转移鼻咽癌的一线治疗,有良好的抗肿瘤活性和安全性<sup>[3]</sup>。PD-1可表达于多种免疫细胞,其主要配体为程序性死亡因子配体-1(Programmed deathligand-1, PD-L1),二者结合后可对T细胞的表达进行负调控,从而抑制机体抗肿瘤免疫反应<sup>[4]</sup>。上皮型钙黏蛋白(serum epithelial cadherin, sE-cad)是一种细胞黏附糖蛋白,是判断肿瘤预后及复发的重要分子<sup>[5]</sup>。本研究以同步放化疗联合免疫治疗进行综合治疗,分析其对局部晚期鼻咽癌患者外周血PD-1、sE-cad和免疫功能的影响及综合治疗效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1月至2023年6月河南省肿瘤医院放疗科收治的175例局部晚期鼻咽癌患者,按不同疗法分为综合组(给予同步放化疗联合免疫治疗)100例和对照组75例(给予单纯同步放化疗)。纳入标准:①鼻咽癌诊断标准需符合中国临床肿瘤学会鼻咽癌诊疗指南2020(Chinese Society

of Clinical Oncology Nasopharyngeal Cancer Diagnosis and Treatment Guidelines 2020, CSCO)<sup>[6]</sup>中相应诊断标准,且确诊为初诊患者。②鼻咽癌分期为Ⅲ~ⅣA期,无伴随其他恶性肿瘤。③年龄≥18岁。④预计生存期6个月以上。⑤可接受对应治疗方案,并签署相关知情同意书。排除标准:①已发生远处转移者。②对治疗中所用药物过敏者。③既往接受过头颈部放、化疗及免疫治疗等。④严重脏器及先天免疫功能不全者。两组一般资料相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。本研究已通过郑州大学附属肿瘤医院伦理委员会批准(伦理编号:2021152001)。

### 1.2 方法

对两组均进行系统性检查,包括体格、影像学及实验室检查。①对照组:放射治疗:采用6 MV X电子直线加速器行根治性调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT),CT扫描定位设计IMRT范围和剂量,原发病灶大体肿瘤靶区剂量66.0~71.4 Gy/33次,颈部转移淋巴结70 Gy/33次,高危临床靶区56 Gy/30次,低危临床靶区50 Gy/28次。放疗频率为1次/d,5次/周,共治疗7周。同步化疗:使用顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H20200401)进行同步化疗,剂量为100 mg/m<sup>2</sup>,3周/次,静脉滴注3周期。②综合组:在对照组基础上给予免疫治疗,同步放化疗期间给予抗PD-1免疫治疗:特瑞普利单抗(240 mg/次/3周,苏州众合生物医药科技有限公司,国药准字S20180015)静脉滴注。

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 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	n	体重(kg)	病程(月)	年龄(岁)	临床分期		性别	
					Ⅲ期	ⅣA期	男	女
综合组	100	58.16±6.18	6.15±1.06	49.85±10.69	55(55.00)	45(45.00)	58(58.00)	42(42.00)
对照组	75	54.26±8.75	6.38±1.21	47.63±13.78	38(50.67)	37(49.33)	47(62.67)	28(37.33)
t/ $\chi^2$ 值		1.683	1.337	1.200		0.323		0.389
P值		0.094	0.183	0.232		0.570		0.533

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 临床疗效及肿瘤退缩率

疗效评价参照实体瘤疗效评定标准<sup>[7]</sup>:完全缓解(complete response, CR)为目标病灶完全消失,持续4周检查未见新病灶或复发病灶;部分缓解(partial response, PR)为持续4周检查病灶体积减少均 $\geq 50\%$ ;疾病稳定(stable disease, SD)为病灶体积减少 $< 50\%$ 且持续时间大于4周,疾病进展(progressive disease, PD)为有新病灶出现或病灶体积增加。客观有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ ;疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。根据MRI影像学软件积分求和勾画并计算肿瘤治疗前原发灶体积 $V_0$ 和治疗后病灶体积 $V_1$ ,肿瘤退缩率=( $V_0 - V_1$ )/ $V_0 \times 100\%$ ,并将肿瘤退缩率 $\geq 50\%$ 的患者归为高肿瘤退缩率患者,肿瘤退缩率 $< 50\%$ 的患者归为低肿瘤退缩率<sup>[8]</sup>。

#### 1.3.2 不良反应

参照美国国家癌症制定研究所制定的常见不良反应评价标准<sup>[9]</sup>,主要观察内容为:神经衰弱、白细胞减少、恶心、贫血、放射性鼻炎、口腔黏膜炎。

#### 1.3.3 免疫指标及外周血PD-1、sE-cad检测

于清晨抽取患者治疗前及治疗后空腹静脉血

2管血液样本,1管应用流式细胞分析仪(型号FACS Calibur,厂家:美国BD公司)对CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、B细胞、NK细胞进行检测;取另一管血液样本离心处理15 min(3 500 r/min,离心半径10 cm)分离得血清,检测血清中PD-1、sE-cad水平,检测方法为酶联免疫吸附法,PD-1试剂盒购自美国R&D公司,sE-cad试剂盒购自奥地利GMBII公司,具体操作参照试剂盒说明书。

#### 1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0对数据统计分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行t检验;计数资料以n(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效及肿瘤退缩率比较

综合组客观有效率、疾病控制率及肿瘤退缩率 $\geq 50\%$ 患者所占比例显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组不良反应发生情况比较

综合组不良反应总发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 两组临床疗效及肿瘤退缩率比较 [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 2 Comparison of clinical efficacy and tumor regression rate between the two groups [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	n	临床疗效				肿瘤退缩率			
		CR	PR	SD	PD	客观有效率	疾病控制率	$\geq 50\%$	$< 50\%$
综合组	100	51(51.00)	28(28.00)	15(15.00)	6(6.00)	79(79.00)	94(94.00)	79(79.00)	21(21.00)
对照组	75	22(29.33)	20(26.67)	18(24.00)	15(20.00)	42(56.00)	60(80.00)	44(58.67)	31(41.33)
$\chi^2$ 值						10.626	7.955		8.484
P值						0.0011	0.0048		0.004

表3 两组不良反应发生情况比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

	n	神经衰弱	白细胞减少	恶心呕吐	贫血	放射性鼻炎	口腔黏膜炎	总发生率
综合组	100	4(4.00)	6(6.00)	3(3.00)	4(4.00)	3(3.00)	3(3.00)	23(23.00)
对照组	75	3(4.00)	8(10.67)	4(5.33)	5(6.67)	4(5.33)	4(5.33)	28(37.33)
$\chi^2$ 值								4.264
P值								0.0389

### 2.3 两组免疫指标治疗前后比较

综合组经治疗后B细胞表达率降低,NK细胞、T细胞亚群表达率上升;对照组CD3<sup>+</sup>表达率上升,B细胞、NK细胞、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>表达率及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.4 两组治疗前后PD-1、sE-cad水平比较

治疗后,综合组相比对照组PD-1水平明显上

升,sE-cad明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

## 3 讨论

目前临床上多以敏感性较高的放射治疗或同步放化疗为局部晚期鼻咽癌标准治疗手段,但复发转移仍是导致鼻咽癌治疗失败的主要原因<sup>[10]</sup>。

表4 两组免疫指标治疗前后比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of immune indexes before and after treatment between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD3 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>		B细胞(%)		NK细胞(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
综合组	100	68.17±8.58	78.35±8.91 <sup>a</sup>	31.56±8.52	39.01±8.74 <sup>a</sup>	12.57±3.16	14.38±3.28	1.42±0.35	1.70±0.42 <sup>a</sup>	10.75±3.16	8.12±3.34 <sup>a</sup>	21.54±6.16	25.17±6.24 <sup>a</sup>
对照组	75	67.42±7.67	68.85±10.23	32.11±8.50	26.86±6.49 <sup>a</sup>	13.01±3.24	10.95±2.47 <sup>a</sup>	1.41±0.31	0.95±0.31 <sup>a</sup>	10.54±3.01	4.37±1.05 <sup>a</sup>	22.28±6.43	21.78±7.97
t值		1.030	6.549	0.423	10.124	0.902	7.234	0.196	13.028	0.634	9.376	0.772	3.156
P值		0.305	<0.001	0.673	<0.001	0.369	0.0009	0.845	<0.001	0.527	0.0037	0.441	0.0019

注:与治疗前相比,<sup>a</sup>P<0.05。

表5 两组PD-1、sE-cad水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison of PD-1 and sE-cad levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PD-1(pg/mL)		sE-cad(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
综合组	100	288.75±50.31	396.19±70.69 <sup>a</sup>	7.85±1.72	3.17±0.44 <sup>a</sup>
对照组	75	294.51±51.72	319.78±62.01 <sup>a</sup>	8.01±1.83	5.08±1.27 <sup>a</sup>
t值		0.741	7.453	0.593	13.974
P值		0.460	<0.001	0.554	<0.001

注:与治疗前相比,<sup>a</sup>P<0.05。

鼻咽癌作为一种淋巴细胞密集分布的炎性肿瘤,免疫逃逸是导致其发病的重要原因,而放疗作为细胞损伤性疗法,除杀灭肿瘤细胞之外,也会损伤自身免疫细胞,进一步造成机体免疫力低下。通过免疫治疗的介入可帮助激活患者自身免疫恢复机体免疫功能。鉴于此,本文将探讨放、化疗联合免疫治疗对鼻咽癌晚期患者的疗效以及对患者免疫功能和外周血PD-1、sE-cad的影响,以期为鼻咽癌个体化治疗的临床选择提供参考依据。

本研究结果提示免疫治疗有助于提高放化疗疗效,并减少不良反应的发生。在一项特瑞普利联合治疗一线黏膜黑色素瘤的前期研究中,其疾病控制率达87.9%,且不良反应较轻,与本研究结果相似<sup>[11]</sup>。分析原因可能在于:作为新型PD-1抑制剂,特瑞普利可有效阻断PD-1/PD-L1信号通路,促进T淋巴细胞增殖,并释放IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 抑制癌细胞增长,与同步放、化疗联合起到协同抗肿瘤作用<sup>[12]</sup>。鼻咽癌患者经放化疗后多表现为免疫抑制状态。有研究指出,特瑞普利可通过与PD-1特异性结合,阻断PD-1信号通路介导的免疫抑制,重新激活T细胞并恢复机体免疫系统杀灭肿瘤细胞的能力<sup>[13]</sup>。本研究结果发现,特瑞普利的介入对免疫细胞CD3<sup>+</sup>、NK、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>有明显的改善作用,与上述研究论述相符。PD-1可表达于NK、B细胞、T淋巴细胞等多种细胞表面,鼻咽癌患者经放化疗后可上调PD-L1表

达,二者结合后抑制T细胞生成,而特瑞普利通过与PD-1受体的FG环相结合阻断其信号通路,并可通过内吞效应降低PD-1表达,恢复T细胞对抗原的反应活性,并上调多种免疫细胞的表达。Miyake<sup>[14]</sup>等学者发现,PD-1水平越高,则PD-1抑制作用越好。本研究中,综合治疗后PD-1水平比对照组明显升高,进一步证实了上述观点。此外,sE-cad水平在综合治疗后明显下降,sE-cad是一种来自于实体器官上皮细胞的高分子质量多肽,可调控组织生长发育和介导细胞内信号传导,其表达水平上调与肿瘤细胞间黏附结构破坏有关,预示肿瘤细胞的生长、侵袭和转移进展进程<sup>[15]</sup>。而其表达下调机制猜测主要受放化疗对肿瘤细胞的杀灭作用影响,也可能与特瑞普利阻断其细胞内信号的传导有一定关系。

综上,同步放、化疗联合免疫治疗综合性治疗鼻咽癌患者的疗效确切,可有效改善机体免疫功能,提高血清PD-1并降低sE-cad水平,安全性较好。

## 参考文献

- 梁久平,黄嘉成,鲍俊初,等.鼻咽癌咽后淋巴结转移对患者预后生存影响分析[J].现代肿瘤医学,2022,30(24):4458-4461.
- 王俊霞,朱广辉.郑州市健康体检人群EB病毒抗体检测结果分析[J].华南预防医学,2022,48(4):484-487.
- Masterson L, Howard J, Gonzalez - Cruz J, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced nasopharyngeal carcinoma: Beyond an era of chemoradiation[J]. Int J Cancer, 2020, 146(8):2305-2314.
- Akintunde A, Zoaib R. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics.[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1):92.
- 胡加海,薛松,陈荃.卡瑞利珠单抗联合化疗方案对中晚期食管癌患者血清miR-21、可溶性E-钙黏蛋白表达的影响[J].天津医药,2022,50(8):873-878.
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会鼻咽癌诊疗指南2020(CSCO)[M].北京:人民卫生出版社,2020:7-17.

(下转第669页)

# 肺癌患者血清肿瘤标志物、EGFR、NSE、IL-6、TNF- $\alpha$ 表达及与病理和预后的关系

郭春霞<sup>1</sup> 高明<sup>2\*</sup> 石岩<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 研究肺癌患者血清肿瘤标志物、表皮生长因子受体(EGFR)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )表达及与病理和预后的关系。**方法** 收集2019年1月至2023年1月于洛阳石化医院肿瘤内科治疗的83例肺癌患者的病例资料,以其为观察组,同时收集同期于本院体检的健康志愿者46名为对照组。比较两组受检者血清肿瘤标志物[肿瘤相关抗原125(CA125)、人附睾蛋白4(HE4)、癌胚抗原(CEA)及鳞状细胞癌相关抗原(SCC)]、EGFR-mRNA、NSE、IL-6及TNF- $\alpha$ 水平,并比较不同病理分型肺癌患者的上述指标表达情况,分析其与预后的关系。**结果** 观察组患者血清CA125、HE4、CEA、SCC、EGFR-mRNA、NSE、IL-6及TNF- $\alpha$ 水平均高于对照组,差异有统计学意义( $t=14.276, 12.298, 15.879, 8.352, 27.388, 5.713, 26.582, 12.823, P<0.05$ );肺癌患者血清CA125、SCC水平比较:鳞癌组>腺癌组>小细胞肺癌组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清HE4水平比较:腺癌组>鳞癌组>小细胞肺癌组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清CEA水平比较:腺癌组>小细胞肺癌组>鳞癌组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清NSE水平比较:小细胞肺癌组>腺癌组>鳞癌组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );预后不良组患者血清CA125、HE4、CEA、SCC、EGFR-mRNA、NSE、IL-6及TNF- $\alpha$ 水平均较预后良好组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );肺癌患者血清NSE水平预测肺癌预后不良的效能最高,当其截断值>14.15 ng/mL时,曲线下面积(AUC)为0.830。**结论** 肺癌患者血清肿瘤标志物、EGFR-mRNA、NSE、IL-6及TNF- $\alpha$ 呈高表达,其中肿瘤标志物及NSE与肺癌病理分型具有相关性,可作为预测肺癌预后不良的有效指标。

**[关键词]** 肺癌;血清肿瘤标志物;表皮生长因子受体;病理;预后

## Expressions of serum tumor markers, EGFR, NSE, IL-6 and TNF- $\alpha$ in patients with lung cancer and relationship with pathology and prognosis

GUO Chunxia<sup>1</sup>, GAO Ming<sup>2\*</sup>, SHI Yan<sup>3</sup>

(1. Department of Medical Oncology, Luoyang Petrochemical Hospital, Luoyang, Henan, China, 4710102; 2. Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 3. Department of Clinical Laboratory, Luoyang Petrochemical Hospital, Luoyang, Henan, China, 4710102)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the expressions of serum tumor markers, epidermal growth factor receptor (EGFR), neuron specific enolase (NSE), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in patients with lung cancer and their relationship with pathology and prognosis. **Methods** Case data from 83 patients with lung cancer in the Department of Medical Oncology of Luoyang Petrochemical Hospital were collected from January 2019 to January 2023. These patients were designated as the observation group. 46 healthy volunteers who underwent physical examinations at the hospital during the same period were collected as the

基金项目:北京科创医学发展基金会项目(KC2021-JX-0186-48)

作者单位:1. 洛阳石化医院肿瘤内科,河南,洛阳4710102

2. 郑州大学第一附属医院肿瘤内科,河南,郑州450000

3. 洛阳石化医院检验科,河南,洛阳4710102

\*通信作者:高明, E-mail: gaohaoming033@163.com

control group. Serum tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), human epididymal protein 4 (HE4), carcinoembryonic antigen (CEA), and squamous cell carcinoma associated antigen (SCC)], EGFR-mRNA, NSE, IL-6, and TNF- $\alpha$  were compared between the two groups, and the expressions of these indicators in lung cancer patients with different pathological subtypes were compared, and their relationship with prognosis was analyzed. **Results** The levels of serum CA125, HE4, CEA, SCC, EGFR-mRNA, NSE, IL-6, and TNF- $\alpha$  in the observation group were higher than those in the control group ( $t=14.276, 12.298, 15.879, 8.352, 27.388, 5.713, 26.582, 12.823, P<0.05$ ). The levels of serum CA125 and SCC in lung cancer patients were ranked as follows: squamous cell carcinoma group > adenocarcinoma group > small cell lung cancer group ( $P<0.05$ ), and serum HE4 level in lung cancer patients was manifested as adenocarcinoma group > squamous cell carcinoma group > small cell lung cancer group ( $P<0.05$ ), and serum CEA level showed adenocarcinoma group > small cell lung cancer group > squamous cell carcinoma group ( $P<0.05$ ). A comparison of serum NSE level revealed small cell lung cancer group > adenocarcinoma group > squamous cell carcinoma group ( $P<0.05$ ). Furthermore, the levels of serum CA125, HE4, CEA, SCC, EGFR-mRNA, NSE, IL-6, and TNF- $\alpha$  were higher in the poor prognosis group than those in the good prognosis group ( $P<0.05$ ). The efficiency of serum NSE in predicting a poor prognosis for lung cancer was found to be the highest. When the cutoff value of serum NSE was greater than 14.15 ng/mL, the area under the curve (AUC) was 0.830. **Conclusion** Serum tumor markers, such as EGFR-mRNA, NSE, IL-6, and TNF- $\alpha$  are often found to be highly expressed in lung cancer patients. Additionally, tumor markers and NSE levels have been shown to be correlated with the pathological subtypes of lung cancer. These indicators can serve as valuable markers for predicting a poor prognosis in individuals with lung cancer.

**[KEY WORDS]** Lung cancer; Serum tumor markers; Epidermal growth factor receptor; Pathology; Prognosis

肺癌是临床常见的恶性肿瘤,发病率及病死率高,其发病机制涉及吸烟、空气污染等多因素。其包括鳞癌、腺癌和小细胞肺癌等,患者主要症状为咳嗽、胸痛及咳血等,严重影响其生活质量<sup>[1-2]</sup>。但肺癌发病较为隐匿,确诊时间晚,错过最佳治疗时机,影响其生存率<sup>[3]</sup>。因此,临床需早期对肺癌进行诊断及治疗,以改善其预后。临床多使用病理学检查诊断肺癌,而病理学检查存在创伤,患者接受度低<sup>[4]</sup>。肿瘤标志物是在肿瘤患者体内产生的生物分子,如肿瘤相关抗原 125 (cancer antigen 125, CA125)、人附睾蛋白 4 (human epididymal protein 4, HE4)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 及鳞状细胞癌相关抗原 (squamous cell antigen, SCC) 等,其能有效反映患者病情状态,现已用于肿瘤的诊断及预后的评估中<sup>[5]</sup>。尽管肿瘤标志物可帮助癌症诊断监测,但其并非唯一依据,需结合其他指标综合评估病情<sup>[6]</sup>。研究显示<sup>[7]</sup>,表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等细胞因子与肺癌的恶性程度和预后相关<sup>[8]</sup>。现本文将分析肺癌患者上述因子表达水平,并分析其

与病理及预后的关系,报告结果如下。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2019 年 1 月至 2023 年 1 月于洛阳石化医院肿瘤内科治疗的 83 例肺癌患者为观察组,其中男性 47 例,女性 36 例;年龄平均(56.37 $\pm$ 5.81)岁;病理分型<sup>[9]</sup>:鳞癌 23 例,腺癌 28 例,小细胞肺癌 32 例。

纳入标准:①符合肺癌的诊断标准<sup>[10]</sup>,经病理确诊;②年龄范围 37~72 岁,男女均可;③临床资料完整;④均同意本次研究并签知情同意书。排除标准:①精神异常者;②合并心肝肾严重疾病者;③认知障碍且无法正常交流的患者;④依从性差的患者;⑤其他恶性肿瘤者。收集同期于本院体检的健康志愿者 46 名为对照组,其中男性 25 例,女性 21 例;年龄平均(57.53 $\pm$ 5.64)岁。两组受检者一般资料比较,差异有统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究符合医院伦理委员会批准,伦理批号为:2018-伦审-04。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清标本采集

取两组受检者空腹静脉血 4 mL,观察组患者于初诊时抽取,对照组由体检时抽取。采集后室

温静置 30 min,以 4 000 r/min 的速度离心 5 min 分离血清,离心半径为 8 cm,冷冻备用。

### 1.2.2 实验室指标检测

采用 MAE-2000i 化学发光免疫分析仪(武汉华大基因生物)以及配套试剂盒检测鳞状细胞癌相关抗原(SCC)水平。采用全自动电化学发光分析仪(美国雅培)及配套试剂盒检测肿瘤相关抗原 125 (CA125)、人附睾蛋白 4 (HE4)、癌胚抗原(CEA)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。采用逆转录聚合酶链反应技术(赛默飞世尔)检测表皮生长因子受体-mRNA(EGFR-mRNA)水平。采用酶联免疫吸附法(欣博盛生物)检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。

### 1.3 随访

以线上或线下的方式随访,时间 1 年,记录并统计肺癌患者出现转移或死亡的情况,以其为预后不良,反之则为预后良好。随访 1 年后,失访 8 例,共有 75 例患者有完整随访数据,其中 20 例出现转移或死亡,以其为预后不良组,余 55 例为预后良好组。

### 1.4 统计学分析

运用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计数资料用  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料( $\bar{x} \pm s$ )描述,采用  $t$  检验,多组比较采用多因素方差分析;采用 ROC 曲线评估肺癌患者各因子水平预测肺癌预后不良的价值,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组实验室指标比较

观察组患者实验室指标水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组受检者实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of laboratory indicators between the two groups of subjects ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	观察组( $n=83$ )	对照组( $n=46$ )	$t$ 值	$P$ 值
CA125(U/mL)	41.59 $\pm$ 4.32 <sup>a</sup>	30.64 $\pm$ 3.89	14.276	<0.001
HE4(pmol/L)	64.63 $\pm$ 5.58 <sup>a</sup>	52.56 $\pm$ 4.87	12.298	<0.001
CEA(ng/mL)	7.69 $\pm$ 2.18 <sup>a</sup>	2.45 $\pm$ 0.66	15.879	<0.001
SCC(ng/mL)	1.78 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>	1.09 $\pm$ 0.31	8.352	<0.001
EGFR-mRNA	0.73 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	0.08 $\pm$ 0.02	27.388	<0.001
NSE(ng/mL)	14.86 $\pm$ 3.19 <sup>a</sup>	11.48 $\pm$ 3.27	5.713	<0.001
IL-6(ng/mL)	69.85 $\pm$ 4.59 <sup>a</sup>	48.83 $\pm$ 3.72	26.582	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	0.94 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.68 $\pm$ 0.09	12.823	<0.001

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 不同病理分型肺癌患者实验室指标比较

肺癌患者血清 CA125、SCC 水平比较:鳞癌组>腺癌组>小细胞肺癌组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );血清 HE4 水平比较:腺癌组>鳞癌组>小细胞肺癌组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );血清 CEA 水平比较:腺癌组>小细胞肺癌组>鳞癌组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );血清 NSE 水平比较:小细胞肺癌组>腺癌组>鳞癌组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同病理分型肺癌患者实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of laboratory indicators among patients with different pathological subtypes of lung cancer ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	鳞癌组( $n=23$ )	腺癌组( $n=28$ )	小细胞肺癌组( $n=32$ )	$t$ 值	$P$ 值
CA125(U/mL)	45.46 $\pm$ 3.72 <sup>a</sup>	42.67 $\pm$ 3.51	37.86 $\pm$ 3.14	34.890	<0.001
HE4(pmol/L)	66.51 $\pm$ 2.43	70.62 $\pm$ 2.57 <sup>b</sup>	58.04 $\pm$ 2.89	174.600	<0.001
CEA(ng/mL)	5.33 $\pm$ 1.08	9.64 $\pm$ 1.41 <sup>b</sup>	7.68 $\pm$ 1.22	74.780	<0.001
SCC(ng/mL)	2.41 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup>	1.55 $\pm$ 0.38	1.53 $\pm$ 0.37	29.400	<0.001
EGFR-mRNA	0.74 $\pm$ 0.06	0.72 $\pm$ 0.04	0.73 $\pm$ 0.05	1.014	0.367
NSE(ng/mL)	12.08 $\pm$ 2.43	12.61 $\pm$ 2.52	16.53 $\pm$ 3.34 <sup>c</sup>	21.240	<0.001
IL-6(ng/mL)	68.98 $\pm$ 2.46	69.72 $\pm$ 2.33	70.59 $\pm$ 2.56	2.933	0.059
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	0.89 $\pm$ 0.24	0.95 $\pm$ 0.31	0.97 $\pm$ 0.29	0.550	0.579

注:与腺癌及小细胞肺癌相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与鳞癌及小细胞肺癌相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与鳞癌及腺癌相比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 预后良好组及预后不良组肺癌患者实验室指标比较

预后不良组患者实验室指标水平均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 预后良好组及预后不良组肺癌患者实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of laboratory indicators between good prognosis group and poor prognosis group of lung cancer patients ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	预后良好组( $n=55$ )	预后不良组( $n=20$ )	$t$ 值	$P$ 值
CA125(U/mL)	34.78 $\pm$ 3.51	43.03 $\pm$ 4.12 <sup>a</sup>	12.009	<0.001
HE4(pmol/L)	49.93 $\pm$ 5.72	67.61 $\pm$ 5.64 <sup>a</sup>	16.899	<0.001
CEA(ng/mL)	4.14 $\pm$ 1.31	8.31 $\pm$ 0.89 <sup>a</sup>	19.251	<0.001
SCC(ng/mL)	1.18 $\pm$ 0.32	1.83 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	9.860	<0.001
EGFR-mRNA	0.21 $\pm$ 0.06	0.81 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	24.895	<0.001
NSE(ng/mL)	13.67 $\pm$ 2.09	15.22 $\pm$ 1.84 <sup>a</sup>	4.206	<0.001
IL-6(ng/mL)	56.34 $\pm$ 3.38	71.02 $\pm$ 3.13 <sup>a</sup>	24.248	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	0.76 $\pm$ 0.21	0.98 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>	5.892	<0.001

注:与预后良好组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 肺癌患者血清实验室指标预测肺癌预后不良的 ROC 曲线

肺癌患者血清 NSE 水平预测肺癌预后不良的

效能最高,当其截断值>14.15 ng/mL时,其 Youden 指数为 0.541,曲线下面积(AUC)为 0.830,肺癌预

后不良的敏感度为 0.85,特异度为 0.69,见表 4、图 1。

表 4 肺癌患者血清实验室指标预测肺癌预后不良的 ROC 曲线

Table 4 ROC curves of serum laboratory indicators in lung cancer patients on predicting poor prognosis of lung cancer

指标	AUC	95% CI	cut-off 值	Youden 指数	敏感度	特异度	P 值
CA125	0.756	0.643~0.848	>37.31 U/mL	0.441	0.75	0.69	<0.001
HE4	0.802	0.694~0.885	>57.15 pmol/L	0.600	0.80	0.80	<0.001
CEA	0.762	0.650~0.853	>6.69 ng/mL	0.659	0.75	0.91	0.001
SCC	0.691	0.574~0.793	>1.68 ng/mL	0.377	0.45	0.93	0.013
EGFR-mRNA	0.742	0.628~0.836	>0.25	0.496	0.75	0.75	0.003
NSE	0.830	0.725~0.907	>14.15 ng/mL	0.541	0.85	0.69	<0.001
IL-6	0.704	0.587~0.804	>64.83 ng/mL	0.455	0.60	0.85	0.003
TNF- $\alpha$	0.821	0.715~0.900	>0.79 pg/mL	0.568	0.95	0.62	<0.001

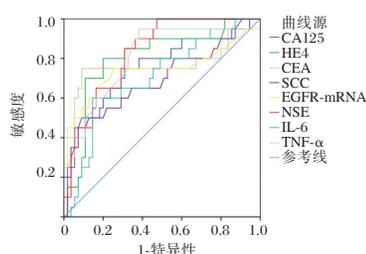


图 1 肺癌患者血清实验室指标预测肺癌预后不良的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of serum laboratory indicators in lung cancer patients on predicting poor prognosis of lung cancer

### 3 讨论

本研究结果这说明肺癌患者血清肿瘤标志物呈高表达。CA125 属于一种黏液型糖蛋白,在肺部发生炎症或纤维化时,其肺部组织损伤引起生理反应,肿瘤细胞活跃性及侵袭性增强,可能促进 CA125 的升高<sup>[11]</sup>。HE4 是一种甘露糖蛋白,其水平升高可能与肿瘤细胞对 HE4 基因的过度表达有关,或是由于肿瘤细胞分化、增殖及转移引起<sup>[12]</sup>。CEA 是一种糖蛋白,其水平升高原因可能在于癌细胞对 CEA 基因的异常表达,导致该抗原在体内大量积累,且肿瘤细胞的增殖、浸润和侵袭,促进 CEA 的表达<sup>[13]</sup>。SCC 是一种角质蛋白,其在血清中的高表达可能是因为肺鳞状细胞癌细胞过度产生和释放此抗原<sup>[14]</sup>。NSE 是一种烯醇化酶,肿瘤的生长和扩散可能导致周围组织的炎症反应,肿瘤细胞高度增殖,致使 NSE 释放更活跃<sup>[15]</sup>。本研究显示,预后不良组患者血清 CA125、HE4、CEA、SCC 及 NSE 水平更高,考虑是预后不良组患者肿瘤细胞增殖分化的活性更高,肿瘤细胞导致的炎症反应更严重,因此促进肿瘤标志物的释放,导致

预后不良。

本研究显示,观察组患者血清 EGFR-mRNA、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平更高,这说明肺癌患者炎症反应较为严重,且 EGFR 呈突变状态,康丽菲等<sup>[16]</sup>人的研究中也得到此结论。分析原因为:肿瘤生长和扩散过程中,肿瘤细胞和周围组织的相互作用可能导致炎症反应;且肿瘤微环境发生改变,可能引发炎症反应,促进 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放<sup>[17]</sup>。EGFR 是对细胞生长、分化和存活等过程起关键作用的细胞表面受体,肿瘤患者 EGFR 基因突变,导致 EGFR 过度活跃,促使癌细胞异常增殖,增强 EGFR-mRNA 表达<sup>[18]</sup>。本研究显示,预后不良组患者血清 EGFR-mRNA、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平更高,考虑是预后不良组患者肿瘤细胞的异常信号通路激活,导致细胞因子的过度表达,其局部炎症反应更为严重,因此预后不良。在肺癌细胞中,EGFR 表达产物可能与其配体结合,导致受体酪氨酸激酶呈激活状态,促进蛋白质底物的磷酸化,激活 EGFR 信号通路,促使癌细胞的生长和分裂,可能导致 EGFR-mRNA 的高表达。

本研究显示,鳞癌患者血清 CA125、SCC 水平更高,腺癌患者血清 HE4、CEA 水平更高,小细胞肺癌患者血清 NSE 水平更高。分析原因为:CA125、SCC 是上皮细胞来源的肿瘤标志物,而鳞癌是从肺部上皮细胞分化而来的肺癌亚型,因此更有可能产生和释放 CA125 和 SCC。腺癌通常具有较高的分化程度,表现为腺体样生长模式,其肿瘤细胞具有较高的分泌活性,因此促进 HE4、CEA 分泌。NSE 主要存在于神经内分泌细胞中,而小细胞肺癌通常源自神经内分泌细胞,因此其 NSE 水平较高。

本研究显示,肺癌患者血清NSE水平预测肺癌预后不良的效能最高,预测肺癌预后不良的敏感度为0.85,特异度为0.69。考虑是NSE与细胞增殖活性密切相关。肿瘤细胞的增殖和分化水平越高,NSE的表达水平通常也越高,其反映肿瘤细胞的快速增殖,与肿瘤的侵袭性和预后不良相关;同时其主要存在于神经内分泌细胞中,参与调控神经和内分泌系统,表现出神经内分泌特性,因此其预测效能较高。

综上所述,肺癌患者血清肿瘤标志物、EGFR-mRNA、NSE、IL-6及TNF- $\alpha$ 呈高表达,其中肿瘤标志物及NSE与肺癌病理分型具有相关性,均可作为预测肺癌预后不良的有效指标。

## 参考文献

- [1] Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3):463-473.
- [2] 杨剑,费维伦,钟玲玲,等.不同TNM分期肺癌患者糖脂代谢,Fib,D-D水平变化及与预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(3):468-476.
- [3] Lee E, Kazerooni EA. Lung Cancer Screening [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2022, 43(6):839-850.
- [4] Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer [J]. Lancet, 2021, 398(10299):535-554.
- [5] Seijo LM, Peled N, Ajona D, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(3):343-357.
- [6] 罗文娟,刘广国,苏州,等.五种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的临床应用[J].临床和实验医学杂志,2018,17(18):1967-1971.
- [7] 王秋桐,吴爽,王明,等.基于血清肿瘤标志物和影像学的肺腺癌患者EGFR突变概率临床预测模型的构建和验证[J].现代肿瘤医学,2023,31(4):663-669.
- [8] Zhou W, Yang Y, Wang Z, et al. Impact of HSP90 $\alpha$ , CEA, NSE, SCC, and CYFRA21-1 on Lung Cancer Patients [J]. J Healthc Eng, 2021, 2021:6929971.
- [9] 支修益,石远凯,于金明.中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J].中华肿瘤杂志,2015,37(1):67-78.
- [10] 中华医学会,中华医学会儿科学分会,中华医学杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J].中华肿瘤杂志,2018,40(12):935-964.
- [11] Saad HM, Tourky GF, Al-Kuraishy HM, et al. The Potential Role of MUC16 (CA125) Biomarker in Lung Cancer: A Magic Biomarker but with Adversity [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(12):2985.
- [12] He YP, Li LX, Tang JX, et al. HE4 as a biomarker for diagnosis of lung cancer: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(39):e17198.
- [13] Heng C, Yang Y, Yang W, et al. The diagnostic value of CEA for lung cancer-related malignant pleural effusion in China: a meta-analysis [J]. Exp Rev Respir Med, 2022, 16(1):99-108.
- [14] Bi H, Yin L, Fang W, et al. Association of CEA, NSE, CYFRA 21-1, SCC-Ag, and ProGRP with Clinicopathological Characteristics and Chemotherapeutic Outcomes of Lung Cancer [J]. Lab Med, 2023, 54(4):372-379.
- [15] 谢冰峰,黎明,朱勇军.肺癌患者围化疗期血清CYFRA21-1、NSE和CA125水平变化的临床价值[J].重庆医学,2019,48(6):1049-1051.
- [16] 康丽菲,郑杰,朱翔. EGFR基因突变与肺腺癌主要病理分型及标本类型的关系[J].中国肺癌杂志,2017,20(6):382-388.
- [17] 崔东,许广辉,贾忠伟,等. NLR、VEGF、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平与非小细胞肺癌预后的相关性[J].现代肿瘤医学,2019,27(14):2514-2518.
- [18] Tasdemir S, Taheri S, Akalin H, et al. Increased EGFR mRNA Expression Levels in Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Eurasian J Med, 2019, 51(2):177-185.

(上接第664页)

- [7] 杜炜玮,段铮,胡斌.经皮RFA治疗原发性肝癌的效果及对血清TGF- $\beta$ 1、EGR2水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(4):635-638.
- [8] 张娜,胡春宏. PD-L1的表达和肿瘤退缩率对鼻咽癌预后的影响[J].中南大学学报(医学版),2020,45(11):1276-1282.
- [9] 冯成军,陈绍俊,蒙以良,等.诱导化疗联合同期调强放疗与同期调强放疗联合辅助化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效[J].肿瘤,2019,39(10):823-831.
- [10] Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (dagger) [J]. Ann Oncol, 2021, 32(4):452-465.
- [11] Sheng XA, Yan XQ, Chi ZH, et al. Axitinib in combination with toripalimab, a humanized immunoglobulin G4 monoclonal antibody against programmed cell death-1, in patients with metastatic mucosal melanoma: an open-label phase IB trial [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(32):2987-2999.
- [12] 雷小梅,瞿家权,谭潭. PD-1抑制剂单抗治疗鼻咽癌的临床试验研究进展[J].天津医药,2022,50(2):220-224.
- [13] 罗详冲,李高峰.特瑞普利单抗在恶性肿瘤治疗中的应用[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27(8):946-950.
- [14] Miyake M, Oda Y, Nishimura N, et al. Integrative assessment of clinicopathological parameters and the expression of PD-L1, PD-L2 and PD-1 in tumor cells of retroperitoneal sarcoma [J]. Oncol Lett, 2020, 20(5):190.
- [15] 赵莲,郑子阳,钟敏.血清SE-CAD与Matriptase在急性髓系白血病患者中的表达水平及其临床意义[J].中国实验血液学杂志,2019,27(3):753-757.

# SAA、内毒素联合 SPA 检测在重症肺炎诊治中的临床意义

江晨\* 刘飞 王霄龙 何汉涛

**[摘要]** **目的** 观察重症肺炎患者血清淀粉样蛋白 A(SAA)、内毒素、肺表面活性蛋白(SPA)的表达水平,探究三者在重症肺炎诊治中的临床意义。**方法** 选取2019年1月至2022年12月黄山首康医院收治的102例重症肺炎患者作为研究对象,另选取同期轻症肺炎患者95例,以及同期体检健康人群96名,分别设为重症肺炎组( $n=102$ ),轻症肺炎组( $n=95$ )以及对照组( $n=96$ )。比较3组SAA、内毒素、SPA水平,比较重症肺炎组与轻症肺炎组肺炎严重程度(PSI)评分;采用Spearman分析SAA、内毒素和SPA水平与PSI评分的相关性;根据预后情况将重症肺炎组患者分为预后良好组和预后不良组,比较两组SAA、内毒素、SPA水平和PSI评分;分析重症肺炎患者预后的影响因素;分析SAA、内毒素和SPA水平单一及联合检测对重症肺炎预后的评估价值。**结果** SAA、内毒素、SPA水平:重症肺炎组>轻症肺炎组>对照组,PSI评分:重症肺炎组>轻症肺炎组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );经Spearman相关性分析,SAA、内毒素、SPA水平与PSI评分均呈正相关( $r=0.653, 0.682, 0.734, P$ 均 $<0.05$ );根据预后情况将102例重症肺炎患者分为预后良好组( $n=86$ )和预后不良组( $n=16$ ),预后不良组SAA、内毒素、SPA水平和PSI评分均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Logistic回归分析显示,SAA、内毒素和SPA水平和PSI评分为重症肺炎患者预后不良的独立影响因素( $P<0.05$ );单一SAA、内毒素、SPA及三者联合预测重症肺炎患者预后的AUC分别为0.712、0.705、0.764、0.957,三者联合的预测价值更高( $P<0.05$ )。**结论** SAA、内毒素、SPA水平与患者病情严重程度均呈正相关性,在重症肺炎预后评估中有重要价值。

**[关键词]** 血清淀粉样蛋白A;内毒素;肺表面活性蛋白;重症肺炎

## SAA and endotoxin combined with SPA testing in the diagnosis and management of severe pneumonia

JIANG Chen\*, LIU Fei, WANG Xiaolong, HE Hantao

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245100)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinical significance of surfactant protein A (SPA), Serum amyloid A (SAA), endotoxin and surfactant protein A in patients with severe pneumonia. **Methods** 102 patients with severe pneumonia admitted to Huangshan Shoukang Hospital from January 2019 to December 2022 were selected as the study subjects. Additionally, 95 patients with mild pneumonia during the same period and 96 healthy individuals who underwent physical examination during the same period were chosen as the severe pneumonia group ( $n=102$ ), mild pneumonia group ( $n=95$ ) and control group ( $n=96$ ). The study involved comparing SAA, endotoxin, and SPA levels in 3 groups. Furthermore, a comparison of pneumonia severity index (PSI) scores was conducted between the severe pneumonia group and the mild pneumonia group. The correlation of SAA, endotoxin and SPA levels with PSI scores was analyzed using Spearman's analysis. Patients in the severe pneumonia group were then divided into a good prognosis group and a poor prognosis group based on their prognosis. SAA, endotoxin, SPA levels and PSI scores were compared between the two groups. Factors af-

基金项目:安徽省科技计划项目计划项目(2104H0802026)

作者单位:黄山首康医院呼吸与危重症医学科,安徽,黄山 245100

\*通信作者:江晨, E-mail: 15005595242@163.com

fecting the prognosis of patients with severe pneumonia were analyzed. and the value of single and combined tests of SAA, endotoxin, and SPA levels in assessing the prognosis of severe pneumonia. **Results** SAA, endotoxin, and SPA levels were found to be in the following order: severe pneumonia group > mild pneumonia group > control group. The PSI score also followed this trend: severe pneumonia group > mild pneumonia group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After Spearman's correlation analysis, it was determined that SAA, endotoxin, and SPA levels were positively correlated with PSI scores ( $r = 0.653, 0.682, \text{ and } 0.734, P < 0.05$ ). In terms of prognosis, the 102 patients with severe pneumonia were divided into a good prognosis group ( $n = 86$ ) and a poor prognosis group ( $n = 16$ ). The SAA, endotoxin, SPA levels and PSI scores of the poor prognosis group were significantly higher than those of the good prognosis group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that SAA, endotoxin, SPA levels, and PSI scores were independent predictors of poor prognosis in patients with severe pneumonia ( $P < 0.05$ ). The AUC values for single SAA, endotoxin, SPA and the combination of the three for predicting the prognosis of patients with severe pneumonia were 0.712, 0.705, 0.764 and 0.957, respectively. The combination of the three had a significantly higher predictive value ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of SAA, endotoxin, and SPA were all positively correlated with the severity of the patient's condition, making them valuable in the prognostic assessment of severe pneumonia.

**[KEY WORDS]** Serum amyloid A; Endotoxin; Lung surface-active protein A; severe pneumonia

重症肺炎是指轻症肺炎发展至出现严重低氧血症、循环衰竭或需呼吸机辅助通气阶段,是病死率极高的临床常见危重疾病,其对患者生命安全具有极大威胁<sup>[1]</sup>。重症肺炎患者常见表现包括咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难、发热等,同时易引发休克、肝功能不全、循环系统衰竭等严重并发症,可造成患者死亡<sup>[2]</sup>。因此重症肺炎的预防、诊断和预后评价对延缓患者病情进展、促进疾病转归具有重要意义。相关研究表明,重症肺炎的发生、发展与机体免疫系统应激异常以及细菌或病毒感染导致的高炎症反应有关<sup>[3-4]</sup>。血清淀粉样蛋白A(Serum amyloid A, SAA)是常见的临床炎症标志物,其在提示机体发生感染、自身免疫性疾病等导致的炎症反应类疾病方面有重要作用。内毒素是细菌细胞壁成分之一,细菌死亡后可释放大量内毒素,诱导机体产生炎症反应。肺表面活性蛋白(surfactant protein A, SPA)对机体引发的肺炎反应具有抑制作用,是评估肺部气血屏障完整性和肺部损伤的重要指标之一<sup>[5]</sup>。本研究拟探究SAA、内毒素联合SPA在重症肺炎诊治中的临床意义,报道如下。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月至2022年12月黄山首康医院收治的102例重症肺炎患者作为研究对象,另选取同期轻症肺炎患者95例,以及同期体检健康人群96名,分别设为重症肺炎组( $n = 102$ ),轻症肺炎组( $n = 95$ )以及对照组( $n = 96$ )。其中重症肺炎组男性

55例,女性47例,年龄平均( $57.69 \pm 7.43$ )岁,体质指数平均( $22.39 \pm 1.21$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;轻症肺炎组男性57例,女性38例,平均年龄( $58.94 \pm 8.12$ )岁,体质指数平均( $23.16 \pm 1.61$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;对照组男性59例,女性37例,平均年龄( $57.48 \pm 8.35$ )岁,体质指数平均( $22.30 \pm 1.23$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。三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经临床体征检查和CT等影像学检查符合重症肺炎诊断标准<sup>[6]</sup>;②年龄 $\geq 18$ 岁;③临床资料完整;④患者家属对本研究均知情同意。排除标准:①合并其他感染性疾病;②研究前1个月内接受激素或免疫抑制治疗者;③拒绝随访者;④合并肺不张、肺结核等肺部疾病;⑤合并严重心脑血管疾病和血液系统疾病。本研究经医院伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 SAA、内毒素、SPA水平检测

采集受试者空腹静脉血5 mL,以2 500 r/min转速离心15 min后,离心半径10 cm,取上清液于 $-40^\circ\text{C}$ 保存备用。采用荧光免疫法检测SAA、SPA水平,试剂盒均来自青岛华晶技术有限公司。采用动态浊度法检测内毒素水平,试剂盒来自珠海迪尔生物工程股份有限公司。

#### 1.2.2 肺炎严重程度评估

采用肺炎严重程度(Pneumonia Severity Index, PSI)评分<sup>[7]</sup>对患者进行评估,内容包括并发症、相关体征以及实验室检查等,Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.886,重测信度为0.894,共20条目,分数越高患者死亡风险越高。

### 1.3 随访

出院 30 d 后采用电话、门诊等随访方式,记录重症肺炎组患者预后情况<sup>[8]</sup>,预后良好包括存活,预后不良包括死亡,比较后良好组和预后不良组 SAA、内毒素、SPA 水平和 PSI 评分。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,组间比较行  $t$  检验,多组间比较采用  $F$  检验;采用 Spearman 分析 SAA、内毒素和 SPA 水平与 PSI 评分的相关性;使用 Logistic 回归分析重症肺炎患者预后影响因素;采用 ROC 曲线分析 SAA、内毒素联合 SPA 水平检测对重症肺炎患者预后的预测价值;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组 SAA、内毒素、SPA 水平和 PSI 评分比较

SAA、内毒素、SPA 水平:重症肺炎组>轻症肺炎组>对照组,PSI 评分:重症肺炎组>轻症肺炎组。差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 三组 SAA、内毒素、SPA 水平和 PSI 评分比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 1 Comparison of SAA, endotoxin, SPA levels and PSI scores among three groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	SAA (mg/L)	内毒素 (EU/mL)	SPA (ng/mL)	PSI 评分 (分)
对照组	96	5.06±0.85 <sup>b</sup>	0.02±0.01 <sup>b</sup>	6.30±1.12 <sup>b</sup>	
轻症肺炎组	95	68.52±8.26 <sup>a</sup>	0.15±0.24 <sup>a</sup>	15.36±2.08 <sup>a</sup>	108.30±18.65
重症肺炎组	102	162.24±31.20 <sup>ab</sup>	0.28±0.12 <sup>ab</sup>	21.31±3.95 <sup>ab</sup>	142.08±18.37
<i>F</i> 值		1717.72	70.50	776.52	12.80
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,与轻症肺炎组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 SAA、内毒素和 SPA 水平与 PSI 评分的相关性分析

经 Spearman 相关性分析,SAA、内毒素、SPA 水平与 PSI 评分均呈正相关( $r=0.653$ 、 $0.682$ 、 $0.734$ , $P$ 均 $<0.05$ )。

### 2.3 预后良好组和预后不良组 SAA、内毒素、SPA 水平和 PSI 评分比较

出院 30d 后,通过随访根据预后情况将 102 例重症肺炎患者分为预后良好组( $n=86$ )和预后不良组( $n=16$ )。预后不良组 SAA、内毒素、SPA 水平和 PSI 评分均高于预后良好组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.4 重症肺炎患者预后的影响因素分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示,SAA、内

表 2 预后良好组和预后不良组 SAA、内毒素、SPA 水平和 PSI 评分比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of SAA, endotoxin, SPA levels, and PSI scores between the group with good prognosis and the group with poor prognosis $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	SAA (mg/L)	内毒素 (EU/mL)	SPA (ng/mL)	PSI 评分 (分)
预后良好组	86	155.98±17.95	0.24±0.14	19.56±3.64	137.53±18.37
预后不良组	16	195.86±60.28	0.50±0.12	30.72±3.67	166.56±17.49
<i>t</i> 值		5.118	6.961	11.246	5.845
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

毒素、SPA 水平和 PSI 评分为重症肺炎患者预后不良的独立影响因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 重症肺炎患者预后的影响因素分析

Table 3 Analysis of factors influencing the prognosis of patients with severe pneumonia

指标	$\beta$ 值	SE 值	WALD 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
SAA(mg/L)	0.620	0.239	4.065	1.858	1.163~2.970	<0.05
内毒素(EU/mL)	0.816	0.283	6.472	2.261	1.298~3.938	<0.05
SPA(ng/mL)	0.768	0.374	6.507	2.155	1.035~4.486	<0.05
PSI 评分	0.821	0.412	5.384	2.272	1.013~5.096	

### 2.5 SAA、内毒素联合 SPA 对重症肺炎的预后评估价值

单一 SAA、内毒素、SPA 及三者联合预测重症肺炎患者预后的 AUC 分别为 0.712、0.705、0.764、0.957,三者联合的预测价值更高( $P<0.05$ )。见表 4,图 1。

表 4 SAA、内毒素联合 SPA 对重症肺炎的预后评估价值

Table 4 Prognostic evaluation value of SAA, endotoxin combined with SPA for severe pneumonia

指标	AUC	95% CI	特异度 (%)	敏感度 (%)	<i>P</i> 值
SAA(mg/L)	0.712	0.637~0.853	81.34	75.63	<0.001
内毒素(EU/mL)	0.705	0.523~0.810	80.37	74.78	<0.001
SPA(ng/mL)	0.764	0.689~0.896	82.34	78.25	<0.001
三者联合	0.957	0.965~0.983	88.00	82.21	<0.001

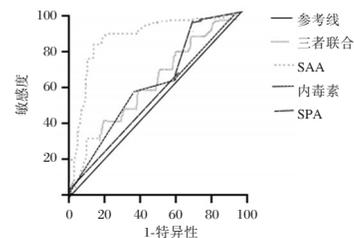


图 1 Roc 曲线

Figure 1 Roc curve

### 3 讨论

重症肺炎起病急、发展迅速,短时间内可出现意识障碍、休克以及呼吸困难等呼吸系统症状。重症肺炎常见病原体包括细菌、支原体等,可引起机体分泌大量细胞因子,破坏机体正常免疫应答过程,引起免疫系统调节失控,加重患者体内炎症反应,最终导致患者死亡<sup>[9-11]</sup>。因此,如何正确判断病情、进行针对性治疗是临床关注重点。血清学指标在感染性疾病中被应用于病情的诊断、预测等方面,具有广泛的应用前景,但常见的血清学指标如C反应蛋白对细菌、病毒等病原体导致的感染特异性欠佳<sup>[12]</sup>。因此通过特异性指标检测对重症肺炎的病情进行预测,可为下一步治疗提供方向。SAA是一种急性时相蛋白,有研究证实SAA在机体发生细菌感染或病毒感染时水平急速上升,是诊断病毒感染的指标之一<sup>[13]</sup>。内毒素由细菌死亡溶解后释放产生,可促使白介素-1、白介素-6等细胞因子大量分泌,使体温升高,有研究表明内毒素与脓毒症发生发展有密切联系,可加重机体炎症反应<sup>[14]</sup>。SPA由肺泡Ⅱ型上皮细胞合成,在肺部炎症反应中表达活跃,是肺部炎症反应的重要调节因子之一,同时可加强肺巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬作用,是临床用于判断急性肺部损伤的主要指标<sup>[15]</sup>。

本研究结果说明SAA、内毒素、SPA水平在重症肺炎患者体内呈高表达状态,且与重症肺炎病情严重程度和预后有密切联系。这可能与重症肺炎患者被细菌、病毒或支原体感染,促使机体内产生各种炎症因子,使体内炎症反应增强有关。任艳玲等人的研究显示,肺炎患者血清LTB<sub>4</sub>、ADA、内毒素水平与肺炎严重程度呈正相关,与本研究结果相符<sup>[16]</sup>。陈德胜等人的研究表明,外周血SAA在儿童细菌性重症肺炎中呈高水平表达,可作为预后评估指标之一,与本研究结论一致<sup>[17]</sup>。进一步ROC曲线显示,SAA、内毒素联合SPA重症肺炎患者预后情况的AUC分别为0.712、0.705、0.764、0.957,说明SAA、内毒素联合SPA单独及三者联合均可对脓症患者预后情况进行预测,且三者联合的预测价值更大。

综上所述,SAA、内毒素、SPA水平与患者病情严重程度均呈正相关性,在重症肺炎预后评估中有重要价值。

### 参考文献

- [1] 刘丽红,屈满英,刘莹,等.成人重症肺炎临床特征及病原学分析[J].中华急诊医学杂志,2022,31(11):1521-1525.
- [2] 李公利,胡苗苗,刘冉冉,等.双水平正压通气治疗左向右分流先天性心脏病合并重症肺炎心功能不全婴幼儿的效果[J].实用临床医学,2022,23(4):48-51+56.
- [3] Haessler S, Guo N, Deshpande A, et al. Etiology, Treatments, and Outcomes of Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia in a Large U.S. Sample [J]. Crit Care Med, 2022,50(7):1063-1071.
- [4] Xie J, Li Y, Wang W, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Dysregulated miR-10a-3p in Patients with Severe Pneumonia [J]. J Internat Med Res, 2022,15:6097-6104.
- [5] 侯秋雨,魏亮,尚利峰. miR-614通过调控靶基因PSA表达影响肺癌细胞的侵袭和增殖[J].医学分子生物学杂志,2020,17(4):325-330.
- [6] Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs [J]. Adv Ther, 2020,37(4):1302-1318.
- [7] 李晓如,李志军,王东强,等. APACHE II APACHE III评分及PSI评分评估老年重症肺炎预后的对比研究[J].中国急救医学,2015,35(11):1013-1016.
- [8] 张春玲,杨远见,刘畅,等.血清降钙素原、肝素结合蛋白、白细胞介素-6联合序贯器官衰竭评分对重症肺炎患者预后评估的意义[J].实用医学杂志,2022,38(2):168-172.
- [9] Pipitone G, Camici M, Granata G, et al. Alveolar-Arterial Gradient Is an Early Marker to Predict Severe Pneumonia in COVID-19 Patients [J]. Infect Dis Rep, 2022,14(3):470-478.
- [10] 刘辉.哌拉西林他唑巴坦治疗小儿重症肺炎的效果观察[J].保健医学研究与实践,2022,19(11):70-73.
- [11] 曾庆奇,王建六,刘婧,等.新型冠状病毒肺炎疫情期间住院医师和专科医师心理健康调查研究[J].中华医学教育探索杂志,2022,21(12):1756-1760.
- [12] 黄美霞,郑燕,潘丹峰,等.血浆D-二聚体水平与儿童肺炎支原体肺炎疾病严重程度及预后的相关性研究[J].四川大学学报(医学版),2022,53(1):160-165.
- [13] 李玉华,马兵,胡莹莹,等.重症肺炎患儿血清颗粒蛋白前体、血清淀粉样蛋白A水平变化及其与病情和预后的关系[J].山东医药,2021,61(16):16-19.
- [14] 李欢,熊伶俐,吴晓旭.重症肺炎合并脓毒症患儿血清PCT、PLT、内毒素水平与危重症评分相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2020,27(2):319-324+339.
- [15] 杜莉,陈亮,卓越,等. PCT、sTREM-1、SPA和sICAM-1在支原体肺炎患儿中的检测价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(3):368-371.
- [16] 任艳玲,刘芳,王静.肺炎患者血清LTB<sub>4</sub>、ADA、内毒素水平变化及其病原体鉴别诊断价值分析[J].山东医药,2020,60(17):49-51.
- [17] 陈德胜,纪联君,严如金.外周血淀粉样蛋白A在儿童细菌性重症肺炎诊治中的应用价值[J].中国妇幼保健,2022,37(3):476-478.

# 冠心病PCI术后支架内再狭窄的风险因素及与vWF、RDW、sICAM-1的关系

袁百祥<sup>1\*</sup> 徐晶晶<sup>1</sup> 韩全乐<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探究冠心病(CHD)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)术后发生支架内再狭窄的风险因素及与血管性血友病因子(vWF)、红细胞分布宽度(RDW)、可溶性细胞间黏附因子(sICAM-1)的关系。**方法** 选取唐山弘慈医院2020年6月到2022年6月收治的102例择期行PCI术的冠心病患者作为研究对象,电话或门诊随访1年,根据支架内再狭窄发生情况分为狭窄组31例和非狭窄组71例,采用多因素二元Logistic回归分析PCI术后发生支架内再狭窄的危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估vWF、RDW、sICAM-1对PCI术后支架内再狭窄的预测价值。**结果** 狭窄组糖尿病患病率、Gensini评分及vWF、RDW、sICAM-1水平均高于非狭窄组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CHD患者vWF、RDW、sICAM-1水平与Gensini评分均呈正相关( $r=0.479, 0.325, 0.450, P<0.05$ );经多元logistics回归分析显示:合并糖尿病及高水平的vWF、RDW、sICAM-1是CHD患者PCI术后发生支架内再狭窄的独立危险因素( $P<0.05$ );外周血vWF、RDW及sICAM-1预测CHD患者PCI术后支架内再狭窄的曲线下面积(AUC)分别为0.814、0.760、0.771( $P<0.05$ )。**结论** 合并糖尿病及高水平的vWF、RDW、sICAM-1是CHD患者PCI术后发生支架内再狭窄的风险因素,临床可通过监测上述水平指导PCI术后的进一步治疗,以改善患者长期预后。

**【关键词】** 冠心病;经皮冠状动脉介入术;支架内再狭窄;血管性血友病因子;红细胞分布宽度;可溶性细胞间粘附因子

## Risk factors for in-stent restenosis after PCI for coronary heart disease and their relationship with vWF, RDW and sICAM-1

YUAN Baixiang<sup>1\*</sup>, XU Jingjing<sup>1</sup>, HAN Quanle<sup>2</sup>

(1. Cardiovascular Department, Tangshan Central Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000; 2. Department of Cardiology, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

**【ABSTRACT】Objective** To explore the risk factors for in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease (CHD) and their relationship with von Willebrand factor (vWF), red blood cell distribution width (RDW) and soluble intercellular adhesion molecular-1 (sICAM-1). **Methods** 102 patients with coronary heart disease who underwent elective PCI at Tangshan Hongci Hospital from June 2020 to June 2022 were selected as the study subjects and followed up by telephone or outpatient for 1 year. Based on the occurrence of in-stent restenosis, the patients were divided into two groups: the stenosis group (31 cases) and the non-stenosis group (71 cases). Multivariate binary logistic regression analysis was conducted to analyze the risk factors of in-stent restenosis after PCI. A receiver operating characteristic (ROC) curve was generated to assess the predictive value of vWF, RDW and sICAM-1 on in-stent restenosis after PCI. **Results** The prevalence rate of diabetes mellitus, Gensini score, vWF, RDW and sICAM-1 in the ste-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20231775)

作者单位:1.唐山中心医院心内科,河北,唐山 063000

2.唐山市工人医院心内科,河北,唐山 063000

\*通信作者:袁百祥, E-mail: 15690532752@163.com

nosis group were higher than those in the non-stenosis group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of vWF, RDW and sICAM-1 in patients with CHD were positively correlated with Gensini score ( $r=0.479, 0.325, 0.450, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that diabetes mellitus and high levels of vWF, RDW and sICAM-1 were independent risk factors for in-stent restenosis after PCI in patients with CHD ( $P<0.05$ ). The area under the curves (AUCs) of peripheral blood vWF, RDW, and sICAM-1 predicting in-stent restenosis in CHD patients after PCI were 0.814, 0.760, and 0.771, respectively ( $P<0.05$ ), and the AUCs were 0.814, 0.760 and 0.771 respectively. **Conclusion** Diabetes mellitus, high levels of vWF, RDW and sICAM-1 are risk factors for in-stent restenosis in patients with CHD after PCI. Monitoring these levels clinically can help guide treatment decisions after PCI to enhance long-term patient prognosis.

**[KEY WORDS]** CHD; PCI; In-stent restenosis; VWF; RDW; sICAM-1

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗冠心病(coronary heart disease, CHD)的常用手段,能有效改善患者心肌缺血症状,但术后仍存在支架内血管再狭窄问题<sup>[1]</sup>。明确造成PCI术后支架内再狭窄的风险因素,有助于早期采取针对性措施,改善患者预后。研究指出,机体血管内皮功能出现障碍时,可导致血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)大量释放进入血液,促进血小板黏附和凝集,并诱发炎症反应<sup>[2]</sup>。红细胞分布宽度(Red blood cell distribution width, RDW)是反映外周血红细胞体积离散程度的敏感指标,其水平变化能为CHD严重程度分层提供参考<sup>[3]</sup>。可溶性细胞间黏附因子(Soluble intercellular adhesion molecular-1, sICAM-1)参与血管平滑肌细胞增殖及跨膜迁移过程,可促使细胞外基质沉积,参与冠状动脉病变过程<sup>[4]</sup>。已有研究证实,vWF、RDW、sICAM-1在CHD进展中的关键作用,但对于三者与患者PCI手术预后的关系尚处于探索阶段<sup>[5]</sup>。本研究分析了CHD患者PCI术后发生支架内再狭窄的危险因素及vWF、RDW、sICAM-1水平变化,以期为临床防治提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取唐山弘慈医院2020年6月到2022年6月收治的102例择期行PCI术的CHD患者。纳入标准:①符合CHD诊断标准且存在PCI手术适应症,冠脉造影提示狭窄程度 $>50\%$ <sup>[6]</sup>;②首次行PCI治疗且术后遵医嘱服药;③患者及家属知情同意。排除标准:①PCI介入治疗失败者;②合并肺栓塞、恶性肿瘤、造血系统或内分泌系统异常疾病;③伴预激

综合征、窦房阻滞等;④精神认知障碍;⑤临床及随访资料缺失。本研究已获医院伦理委员会批准。

### 1.2 基线资料收集

从医院信息管理系统中收集患者临床基线资料,包括入组患者性别、年龄、体质指数、基础疾病、吸烟史、饮酒史、Gensini评分、生命体征、降脂药物使用情况。

### 1.3 治疗方法

所有患者围术期均行常规溶栓治疗并选择绕动脉进行PCI介入术。PCI在冠状动脉血管造影(coronary angiography, CAG)指导下完成,造影前静脉注入5 000 U肝素,检测靶血管狭窄程度及最小管腔直径等情况,明确狭窄位置后进行球囊扩张及支架植入。支架植入后以残余狭窄 $\leq 30\%$ ,术中未出现心律失常、心源性休克等严重并发症判断为PCI手术成功<sup>[7]</sup>。

### 1.4 指标检测

采集患者入院时外周静脉血4 mL,经3 000 r/min, 8 cm半径离心15 min,分离血浆与血清,于 $-20^{\circ}\text{C}$ 低温保存备用。采用日本奥林巴斯公司的AU400全自动生化分析仪检测血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平;采用免疫比浊法检测血浆vWF水平,采用酶联免疫吸附试验检测血清sICAM-1水平,vWF免疫比浊试剂盒和sICAM-1酶联免疫试剂盒均购自上海臻科生物科技有限公司;采用日本希森美康公司的XS-800i全自动血液分析仪检测血浆RDW水平。

### 1.5 随访

所有患者均进行术后1年内随访,在本院门诊采用CAG对支架置入区域的管腔进行检查,并与PCI术后血管管腔进行对比,显示支架置入节段血

管腔直径狭窄程度 $\geq 50\%$ 判定为支架内再狭窄<sup>[8]</sup>。102例CHD患者PCI术后出现支架内再狭窄31例纳入狭窄组,未发生支架内再狭窄71例纳入未狭窄组。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据。正态计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,经方差齐性检验后,采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用Pearson分析vWF、RDW、sICAM-1水平与Gensini评分的相关性;采用多元Logistic回归分析PCI术后支架内再狭窄的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估vWF、RDW、sICAM-1水平对支架内再狭窄的预测价值以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

狭窄组患者糖尿病患病率、Gensini评分及vWF、RDW、sICAM-1水平均高于未狭窄组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 CHD患者vWF、RDW、sICAM-1水平与Gensini评分相关性分析

CHD患者vWF、RDW、sICAM-1水平与Gensini评分均呈正相关( $r=0.479, 0.325, 0.450, P<0.05$ )。

### 2.3 CHD患者PCI术后支架内再狭窄的危险因素分析

logistics回归分析结果显示:伴糖尿病及高水平的vWF、RDW、sICAM-1是CHD患者PCI术后发生支架内再狭窄的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.4 vWF、RDW及sICAM-1预测CHD患者PCI术后支架内再狭窄的价值

经ROC曲线分析,外周血vWF、RDW及sICAM-1对患者PCI术后支架内再狭窄的预测价值较高( $P<0.05$ )。见表3、图1。

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

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

指标	狭窄组 ( $n=31$ )	未狭窄组 ( $n=71$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别			0.528	0.467
男	19(61.29)	38(53.52)		
女	12(38.71)	33(46.48)		
年龄(岁)	59.36 $\pm$ 5.54	61.27 $\pm$ 6.15	1.485	0.141
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.57 $\pm$ 2.19	24.23 $\pm$ 2.44	1.295	0.198
病变部位				
左主干	5(16.13)	7(9.89)	0.817	0.366
左前降支	27(87.10)	65(91.55)	0.484	0.487
左回旋支	23(74.19)	49(69.01)	0.279	0.597
右冠状动脉	25(80.65)	52(73.24)	0.640	0.424
高血压	24(77.42)	45(63.38)	1.943	0.163
糖尿病	13(41.94)	11(15.49)	8.385	0.004
高脂血症	16(51.61)	24(33.80)	2.871	0.090
吸烟史	17(54.84)	24(38.03)	2.486	0.115
饮酒史	14(45.16)	27(38.03)	0.457	0.499
Gensini评分(分)	50.82 $\pm$ 11.34	45.43 $\pm$ 9.26	2.363	0.020
静息心率(次/min)	74.74 $\pm$ 9.06	73.19 $\pm$ 9.32	0.779	0.438
脉压(mmHg)	61.35 $\pm$ 13.82	62.59 $\pm$ 14.17	0.410	0.683
使用降脂药物	12(38.71)	41(57.75)	3.133	0.077
vWF(%)	126.52 $\pm$ 17.31	101.29 $\pm$ 15.64	7.253	<0.001
RDW(%)	7.54 $\pm$ 1.48	6.01 $\pm$ 1.29	5.265	<0.001
sICAM-1(ng/mL)	166.75 $\pm$ 20.26	137.98 $\pm$ 19.84	6.693	<0.001

## 3 讨论

Gensini评分是临床评价冠状动脉狭窄严重程度的常用指标,目标血管越狭窄,Gensini评分越高,而冠状动脉病变情况与患者PCI术后发生支架内再狭窄相关<sup>[9]</sup>。本研究结果显示:狭窄组患者Gensini评分高于未狭窄组,与以往研究<sup>[10]</sup>结论类似。

周迎生等<sup>[10]</sup>指出,血糖控制不佳的CHD患者术后发生支架内再狭窄的风险会是非糖尿病患者的2.1倍,高血糖可通过诱导氧化应激,促使血小板凝集,增加凝血因子活性,导致支架内血栓形成。本研究中,狭窄组患者糖尿病患病率更高,且糖尿病是CHD患者PCI术后发生支架内再狭窄的独立危险因素。但崔耀刚等<sup>[11]</sup>研究发现,糖尿病

表2 CHD患者PCI术后支架内再狭窄危险因素多元Logistic回归分析

Table 2 Multiple Logistic regression analysis of risk factors for in-stent restenosis in PCI in patients with CHD

变量	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	$P$ 值
糖尿病	无=0,有=1	1.012	0.449	5.080	2.751(1.141~6.633)	0.025
Gensini评分	<中位数=0, $\geq$ 中位数=1	0.825	0.493	2.800	2.282(0.868~5.997)	0.095
vWF	<中位数=0, $\geq$ 中位数=1	1.062	0.413	6.612	2.892(1.287~6.498)	0.010
RDW	<中位数=0, $\geq$ 中位数=1	1.105	0.476	5.389	3.019(1.188~7.675)	0.021
sICAM-1	<中位数=0, $\geq$ 中位数=1	1.142	0.459	6.190	3.133(1.274~7.703)	0.013

表3 vWF、RDW及sICAM-1预测CHD患者PCI术后支架内再狭窄的价值分析

Table 3 Analysis of the value of vWF, RDW and sICAM-1 in predicting in-stent restenosis after PCI in CHD patients

指标	截断值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数	P值
vWF	115.76%	0.814(0.730~0.898)	0.807	0.676	0.483	<0.001
RDW	7.02%	0.760(0.662~0.859)	0.742	0.732	0.474	<0.001
sICAM-1	150.39 ng/mL	0.771(0.671~0.871)	0.710	0.789	0.498	<0.001

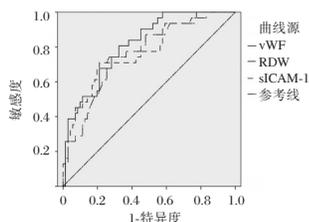


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

非CHD患者PCI术后支架内再狭窄危险因素,PCI术前血糖控制无相关预测价值,因此,高血糖参与血管狭窄的机制仍有待进一步探索。

研究指出,vWF、RDW及sICAM-1等血栓前状态分子是了解CHD患者冠状动脉血栓形成的关键指标,三者水平变化反映患者冠状动脉血管内皮功能及血栓形成情况<sup>[12]</sup>。本研究显示:狭窄组患者vWF、RDW、sICAM-1水平均高于未狭窄组,三者水平与Gensini评分均呈正相关。进一步多因素回归分析证实,高水平的vWF、RDW、sICAM-1均是CHD患者PCI术后发生支架内再狭窄的危险因素。分析原因可能为,vWF大量释放进入血液后可介导血栓素A<sub>2</sub>的合成及释放,促进支架处血管收缩,激活血小板发生黏附及血液凝固过程,影响血流动力学,导致血管阻塞,增加管腔内血栓形成及支架内再狭窄风险;炎症细胞因子白细胞介素-1等可刺激sICAM-1表达上调,该分子可与单核细胞表面的配体CD18/CD11等结合,介导单核细胞、血管内皮细胞、淋巴细胞间的选择性黏附及增殖,造成微血管内皮损伤,影响支架处血管修复<sup>[13]</sup>;炎症因子通过抑制红细胞成熟,介导不成熟红细胞进入血液循环中,造成红细胞离散程度增加,最终导致外周血中的RDW水平升高<sup>[14]</sup>。庄建芬等人<sup>[15]</sup>研究也发现,冠状动脉病变程度越严重,RDW水平越高,RDW为CHD患者PCI术后发生支架内再狭窄的独立危险因素。本研究结果提示vWF、RDW及sICAM-1可作为CHD患者PCI术后是否发生支架内再狭窄的预测指标,临床可通过早期检测CHD患者vWF、RDW

及sICAM-1水平评估其支架内再狭窄发生风险,及时采取针对性预防措施。

综上所述,合并糖尿病及高水平的vWF、RDW、sICAM-1是CHD患者PCI术后发生支架内再狭窄的风险因素,临床可通过监测vWF、RDW、sICAM-1水平指导PCI术后的进一步治疗,以改善CHD患者长期预后。

## 参考文献

- [1] 刘明浩,王攀,高立建,等.经远端桡动脉入径行二次经皮冠状动脉介入治疗的可行性、安全性和手术时机研究[J].中国全科医学,2023,26(27):3366-3372.
- [2] 李全,杨帮国,杜保,等.血流储备分数指导的冠状动脉介入治疗策略中支架置入个数对冠心病患者预后的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(5):549-553.
- [3] Xiao Q, Yan D, Qin J, et al. Dynamic Changes in red cell distribution width can predict major adverse cardiovascular events after PCI in patients with unstable angina pectoris: A retrospective cohort study[J]. Dis Markers, 2022,2022(1):2735717.
- [4] 张仁杰,王宁,齐杰,等.血浆ET-1、TNF- $\alpha$ 、sICAM-1浓度与PCI治疗后患者心肌损伤的关系[J].岭南心血管病杂志,2020,26(3):262-267.
- [5] 辛艳峰,吴振华,郭莉清,等.稳定型冠心病患者vWF、ET-1、sICAM-1水平对急性心肌梗死发病风险的联合预测价值[J].解放军医药杂志,2022,34(2):74-78.
- [6] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2020,41(3):407-477.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J].中华心血管病杂志,2016,44(5):382-400.
- [8] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组.中国心血管超声造影检查专家共识[J].中华超声影像学杂志,2016,25(4):277-293.
- [9] He W, Xu C, Wang X, et al. Development and validation of a risk prediction nomogram for in-stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021,21(1):435.

# 外周血 NF- $\kappa$ B、BDNF 及 NGF 与硼替佐米相关周围神经病变的关系分析

王陶然\* 张静峥 张荣娟 谷翠红

**[摘要]** **目的** 探讨外周血核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 及神经生长因子 (NGF) 与硼替佐米相关周围神经病变 (BiPN) 的关系。**方法** 选取 2020 年 8 月至 2023 年 8 月承德医学院附属医院收治的 106 例多发性骨髓瘤 (MM) 患者作为研究对象, 所有患者均给予硼替佐米治疗。对比患者治疗前后外周血 NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量、血清 BDNF、NGF、P75 神经营养受体 (P75NTR) 水平变化。治疗结束后, 根据 PN 发生情况将患者分为 PN 组 ( $n=49$ ) 和无 PN 组 ( $n=57$ ), 单、多因素 Logistic 回归分析 MM 患者 BiPN 的影响因素, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析治疗前后外周血 NF- $\kappa$ B、BDNF、NGF、P75NTR 水平对 MM 患者硼替佐米治疗发生周围神经病变的预测价值。**结果** 治疗后, 患者 NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量、P75NTR 水平低于治疗前, 差异有统计学意义 ( $t=7.282, 8.069, P<0.05$ ), 患者血清 BDNF、NGF 水平高于治疗前, 差异有统计学意义 ( $t=13.234, 7.152, P<0.05$ )。两组给药频次、治疗前 NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量、血清 P75NTR、BDNF、NGF 水平对比, 差异有统计学意义 ( $t=6.552, 8.134, 8.447, 4.852, 6.607, P<0.05$ )。每周 2 次给药、治疗前 NF- $\kappa$ B mRNA 高表达、P75NTR 水平升高、血清 BDNF 水平、NGF 水平降低是 MM 患者硼替佐米治疗发生周围神经病变的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, NF- $\kappa$ B mRNA、血清 BDNF、NGF、P75NTR 水平联合预测 MM 患者 BiPN 的曲下线面积高于各指标单独检测 ( $P<0.01$ )。**结论** NF- $\kappa$ B mRNA、血清 BDNF、NGF、P75NTR 水平联合检测对 BiPN 有一定预测价值。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 周围神经病变; 核因子  $\kappa$ B; 脑源性神经营养因子

## Relationship between NF- $\kappa$ B, BDNF and NGF in peripheral blood and bortezomib related peripheral neuropathy

WANG Taoran\*, ZHANG Jingzheng, ZHANG Rongjuan, GU Cuihong

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, China, 067600)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship between nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in peripheral blood and bortezomib associated peripheral neuropathy (BiPN). **Methods** 106 patients with multiple myeloma (MM) admitted to the Affiliated Hospital of Chengde Medical College from August 2020 to August 2023 were selected as the study objects, all patients were treated with bortezomib. The relative expression of NF- $\kappa$ B mRNA in peripheral blood and the levels of BDNF, NGF and P75 neuronutrient receptor (P75NTR) in serum were compared before and after treatment. After treatment, patients were divided into PN group ( $n=49$ ) and no PN group ( $n=57$ ) according to the occurrence of PN. Single and multi-factor Logistic regression analysis was conducted to analyze the influencing factors of BiPN in MM patients. The predictive value of NF- $\kappa$ B, BDNF, NGF and P75NTR levels in peripheral blood before treatment in patients with MM treated with bortezomib peripheral neuropathy was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** After treatment, the relative expression of NF- $\kappa$ B mRNA and P75NTR levels were lower than before treatment ( $t=7.282$  and  $8.069, P<0.05$ ), and the se-

基金项目: 2021 年度承德市科技计划自筹经费项目 (202109A189)

作者单位: 承德医学院附属医院血液内科, 河北, 承德 067600

\*通信作者: 王陶然, E-mail: xueshulunwen0102@126.com

rum BDNF and NGF levels were higher than before treatment ( $t=13.234$  and  $7.152$ ,  $P<0.05$ ). The frequency of administration, the relative expression of NF- $\kappa$ B mRNA before treatment, and the levels of serum P75NTR, BDNF and NGF were compared between the two groups, and the differences were statistically significant ( $t=6.552$ ,  $8.134$ ,  $8.447$ ,  $4.852$  and  $6.607$ ,  $P<0.05$ ). Dosing twice a week, high NF- $\kappa$ B mRNA expression, increased P75NTR level before treatment, and decreased serum BDNF level and NGF level were independent risk factors for peripheral neuropathy in MM patients treated with bortezomib ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the combined prediction of NF- $\kappa$ B mRNA, serum BDNF, NGF and P75NTR levels was higher than that of each index alone ( $P<0.01$ ). **Conclusion** The combined detection of NF- $\kappa$ B mRNA, serum BDNF, NGF and P75NTR levels has a certain predictive value for BiPN.

**[KEY WORDS]** MM; Bortezomib; Peripheral neuropathy; NF- $\kappa$ B; BDNF

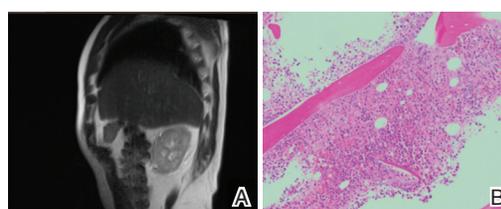
多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是常见的血液恶性肿瘤,其发生率在肿瘤疾病中位居全球第二<sup>[1]</sup>。对于血液疾病常见的治疗方式为药物治疗,对于MM的药物治疗通常是硼替佐米、沙利度胺等<sup>[2]</sup>,研究发现<sup>[3]</sup>,MM患者应用硼替佐米治疗预后良好,5年生存率达60%,10年生存率达30%。硼替佐米虽有明显疗效,但其治疗相关周围神经病变发生率约为30~75%<sup>[4]</sup>。硼替佐米治疗相关周围神经病变(bortezomib-induced peripheral neuropathy, BiPN)会导致麻痹性肠梗阻,严重则还会导致患者死亡。目前对于BiPN尚无特效治疗药物,至今仍以预防为主。研究显示,周围神经病变与炎症反应、神经营养因子有关<sup>[5-6]</sup>。核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)是一种蛋白复合物,NF- $\kappa$ B信号通路被广泛认为是调控炎症反应的重要通路。脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF)是神经营养因子,在神经发育和脑可塑性中起重要作用。目前关于外周血NF- $\kappa$ B、BDNF及NGF与BiPN之间的关系研究尚无统一定论,故本研究将进一步探讨外周血NF- $\kappa$ B、BDNF及NGF与BiPN的关系,为靶向治疗BiPN提供用药指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取2020年8月至2023年8月承德医学院附属医院收治的106例多发性骨髓瘤(MM)患者作为研究对象。纳入标准:①符合相关指南<sup>[7]</sup>中MM的诊断标准,并经影像学、病理学检查证实<sup>[8]</sup>(见图1);②年龄 $\geq 18$ 岁;③均采用硼替佐米治疗;④临床资料完整;⑤知情本研究并签署知情同意书。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②合并可能引起周围神经病变的相关疾病;③感染性疾病;④免疫性疾病;⑤长期吸烟、饮酒(一年以上)。本研究经医院伦理

委员会批准同意,批准号为:CYFYLL2021148。



注:女,67岁。A为MM患者的MRI,椎体骨质破坏,病变呈低信号;B为MM患者的骨髓组织病理检查结果(HE染色),骨髓增生极度活跃,浆细胞异常增多。

图1 MM的MRI及骨髓组织病理检查结果(HE染色)

Figure 1 MM MRI and results of bone marrow tissue disease (HE staining)

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

由研究者收集患者一般资料,包括性别、年龄、合并基础疾病(包含高血压、高血脂、冠心病等)、免疫分型、国际分期系统(ISS)分期、骨髓中浆细胞比例、硼替佐米给药剂量、硼替佐米给药频率。

#### 1.2.2 治疗方法

106例MM患者接受以硼替佐米为基础的治疗,包括VRD(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案、BTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案、BD(硼替佐米+地塞米松)方案、BCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)方案、PAD(硼替佐米+多柔比星+地塞米松)方案PVD(硼替佐米+泊马度胺+地塞米松)方案。

#### 1.2.3 实验室指标检测

治疗前后,抽取患者外周静脉血3 mL(两份),均置于离心机(半径10 cm)离心以3 000 r/min的速度离心15 min,分离上层血清,于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷藏备检。将一份血清应用RNA提取试剂盒(德国Qiagen公司)按说明书提取血清中总RNA,再应用反转录试剂盒(日本TaKaRa公司)按说明书将总

RNA 逆转录为 cDNA,应用实时荧光定量 PCR 仪 (Cobas z 480,瑞士罗氏公司);型号:7500 型)进行扩增反应,以 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)作为内参,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量。GAPDH 上游引物序列:5'-CGGAGTCAAC-GATTTGGTCGTAT-3',GAPDH 下游引物序列:5'-GCCGCCTGCTTCACCACCTTCTT-3';NF- $\kappa$ B 上游引物序列:5'-TCCCCAAGCCAGCCAGC-3',NF- $\kappa$ B 下游引物序列:5'-TAGCTAGCTAGCTAC-GTAC-3'。另一份血清采用酶联免疫吸附法检测血清 BDNF、NGF、P75NTR 水平。PCR 扩增条件为:94℃预变性 1 min,94℃变性 2 min,58℃退火延伸 20 s,共循环 30 次。

### 1.2.4 BiPN 判定及分组

入组治疗到治疗结束后出现 PN,且 PN 符合文献<sup>[9]</sup>中 BiPN 的相关诊断,非 PN 组入组治疗到治疗结束后未出现 PN。经统计 PN 组 49 例,非 PN 组 57 例。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表述,采用  $t$  检验,计数资料以  $n(\%)$  表述,采用  $\chi^2$  检验。多因素 Logistic 回归分析 MM 患者 BiPN 的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析治疗前外周血 NF- $\kappa$ B、BDNF、NGF、P75NTR 水平对 MM 患者 BiPN 的预测价值。以  $P < 0.05$  位差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后外周血 NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量、血清 BDNF、NGF、P75NTR 水平变化

治疗后,患者 NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量、P75NTR 水平低于治疗前 ( $P < 0.05$ ),患者血清 BDNF、NGF 水平高于治疗前 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 治疗前后外周血 NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量、血清 BDNF、NGF、P75NTR 水平变化  $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 The relative expression of NF- $\kappa$ B mRNA in peripheral blood and the levels of BDNF, NGF and P75NTR in serum before and after treatment  $(\bar{x} \pm s)$

时间	<i>n</i>	NF- $\kappa$ B mRNA	BDNF (ng/mL)	NGF (ng/mL)	P75NTR (ng/mL)
治疗前	106	2.09±0.36	4.34±0.65	126.47±10.54	11.11±2.82
治疗后	106	1.78±0.25	5.41±0.52	136.32±9.56	8.72±1.16
<i>t</i> 值		7.282	13.234	7.152	8.069
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 MM 患者 BIPN 的单因素分析

两组给药方式、治疗前 NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量、血清 BDNF、NGF、P75NTR 水平比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 MM 患者 BIPN 的单因素分析  $[n(\%),(\bar{x} \pm s)]$

Table 2 Univariate analysis of BIPN in MM patients  $[n(\%),(\bar{x} \pm s)]$

项目	<i>n</i>	PN 组 (n=49)	无 PN 组 (n=57)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
性别				0.141	0.707
男	54	24(48.98)	30(52.63)		
女	52	25(51.02)	27(47.37)		
年龄				1.609	0.204
≥60 岁	69	35(71.43)	34(59.65)		
<60 岁	37	14(28.57)	23(40.35)		
合并基础疾病				2.301	0.129
是	50	27(55.10)	23(40.35)		
否	56	22(44.90)	34(59.65)		
免疫分型				1.343	0.510
IgA 型	26	14(28.57)	12(21.05)		
IgG 型	56	26(53.05)	30(52.63)		
轻链型	24	9(18.37)	15(26.32)		
ISS 分期				2.404	0.300
I 期	44	21(42.86)	23(40.35)		
II 期	31	17(34.70)	14(24.56)		
III 期	31	11(22.44)	20(35.09)		
骨髓中浆细胞比例				1.535	0.215
<30%	63	26(53.06)	37(64.91)		
≥30	43	23(46.94)	20(35.09)		
给药剂量				2.507	0.285
>2 mg	33	19(38.78)	14(24.56)		
2 mg	26	11(22.44)	15(26.32)		
<2 mg	47	19(38.78)	28(49.12)		
给药频率				6.552	0.010
每周 1 次	35	10(20.41)	25(43.56)		
每周 2 次	71	39(79.59)	32(56.14)		
NF- $\kappa$ B mRNA		2.33±0.34	1.89±0.21	8.134	<0.001
BDNF (ng/mL)		3.89±0.46	4.73±0.55	8.447	<0.001
NGF (ng/mL)		121.59±10.14	130.67±9.12	4.852	<0.001
P75NTR (ng/mL)		12.76±2.57	9.68±2.23	6.607	<0.001

### 2.3 MM 患者 BIPN 的多因素分析

以 MM 患者 BIPN 发生情况作为因变量(发生=0,未发生=1),将给药频率(每周 1 次=0,每周 2 次=1)、NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量、血清 BDNF、NGF、P75NTR(原值输入)作为自变量纳入多因素分析,结果显示,每周 2 次给药、NF- $\kappa$ B mRNA 高表达、P75NTR 水平升高、血清 BDNF 水平、NGF 水平降低是 MM 患者硼替佐米治疗发生周围神经病变的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表3 MM患者BIPN的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of BIPN in MM patients

危险因素	$\beta$ 值	S.E值	Wald值	P值	OR值	95% CI
给药频率	0.719	0.305	5.557	0.018	2.052	1.128~3.731
NF- $\kappa$ B mRNA	0.254	0.118	4.633	0.031	1.289	1.022~1.624
BDNF	0.361	0.144	6.284	0.012	1.434	1.081~1.902
NGF	0.558	0.204	7.481	0.006	1.747	1.171~2.606
P75NTR	0.694	0.345	4.046	0.044	2.001	1.017~3.936

2.4 治疗前外周血 NF- $\kappa$ B、BDNF、NGF、P75NTR 水平对 MM 患者 BIPN 的预测价值

ROC 曲线分析结果显示, NF- $\kappa$ B mRNA、血清 BDNF、NGF、P75NTR 水平联合预测 MM 患者 BIPN 的曲下线面积为 0.987, 敏感度为 0.959, 特异度为 0.947%, 均高于各指标单独检测 ( $P < 0.01$ )。见表 4、图 2。

表4 治疗前外周血 NF- $\kappa$ B、BDNF、NGF、P75NTR 水平对 MM 患者 BIPN 的预测价值

Table 4 Predictive value of peripheral blood NF- $\kappa$ B, BDNF, NGF and P75NTR levels in patients with MM before treatment

检验结果变量	截断值	AUC	敏感度	特异度	P值
NF- $\kappa$ B mRNA	2.025	0.869	0.816	0.754	<0.001
BDNF	0.228	0.879	0.796	0.719	<0.001
NGF	0.007	0.748	0.714	0.719	<0.001
P75NTR	10.816	0.832	0.816	0.719	<0.001
联合检测		0.987	0.959	0.947	<0.001

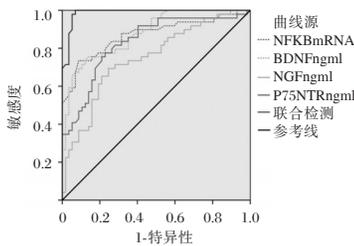


图2 治疗前外周血 NF- $\kappa$ B、BDNF、NGF、P75NTR 水平对 MM 患者 BIPN 的 ROC 曲线分析图

Figure 2 ROC curve analysis of peripheral blood NF- $\kappa$ B, BDNF, NGF and P75NTR levels on BIPN of MM patients before treatment

3 讨论

外周血 NF- $\kappa$ B、神经营养因子 BDNF 等在 MM 患者中表达异常, 监测上述相关指标水平对患者病情及预后的判断有一点帮助<sup>[10-11]</sup>。本研究应用以硼替佐米为基础的化疗方案对 106 例 MM 患者进行治疗, 研究结果提示, 经治疗后外周血 NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量、血清 BDNF、NGF、P75NTR 水

平均有所改善。硼替佐米是 MM 的一线化疗用药, 虽能增强脑的神经可塑性, 缓解神经炎症, 但不良反应不容忽视。动物实验研究显示, 硼替佐米会导致神经毒性, 引发周围神经病变<sup>[12]</sup>。本研究中 BIPN 的发生率为 46.23%, 每周给药 2 次、高 NF- $\kappa$ B mRNA 表达、P75NTR 水平, 低血清 BDNF、NGF 水平是 MM 患者 BIPN 的独立影响因素。根据化疗方案的不同, 硼替佐米给药频次通常是每周 2 次给药或每周 1 次给药。硼替佐米的药效学和药动学与给药频次有一定相关性, 给药频次的改变会影响药效学和药动学发生变化, 进一步也影响不良反应。Cai DF 等<sup>[13]</sup>研究发现, 硼替佐米选择每周给药 1 次时周围神经病变发生率为 2.33%, 每周给药 2 次时的周围神经病发生率为 16.28%。故在 MM 患者应用硼替佐米治疗时, 可以通过改变给药频次来降低周围神经病发生风险。神经炎症被证明与几种神经性疼痛模型有关, 硼替佐米可在外周感觉神经元-背根神经节积聚, 外周感觉神经元-背根神经节被认为用于传递伤害性刺激。NF- $\kappa$ B 是一种激活于 DRG 和脊髓的转录因子, 与神经性疼痛有关。神经损伤会促进促炎、抑炎因子的释放, 维持细胞炎症反应与促进轴突再生中保持平衡, 证实了神经细胞损伤可能与炎症因子有关, 而抑制核转录因子- $\kappa$ B 可以缓解外周神经损伤。最近的研究表明, 促炎免疫反应在化疗诱导的周围神经性疼痛中起重要作用, 激活 NF- $\kappa$ B 可以诱导疼痛性周围神经病变<sup>[14]</sup>。BDNF 与 NGF 均具有脑神经营养作用, BDNF 与 NGF 的低表达会促进周围神经病变的发生和发展。p75NTR 是 NGF 的低亲和力受体, 具有多种生物学效应, 能诱导神经元凋亡, 抑制轴突生长, 并调控细胞周期。NGF 水平下降, p75NTR 受抑制程度减弱, 进一步会导致神经元生长收到抑制, 诱导神经元凋亡, 继而出现周围神经病变。在一项周围神经病变的临床治疗研究中发现, 经治疗后患者 BDNF 水平、NGF 蛋白表达升高<sup>[15-16]</sup>。

本研究结果也证实,PN组血清BDNF、NGF水平高于非PN组,提示在BiPN患者中,血清BDNF、NGF水平相对较高。ROC曲线分析发现,上述指标联合检测的曲下面积为0.987,提示这上述指标联合检测对BIPN有较好预测意义。

综上所述,MM患者BiPN的危险因素较多,外周血NF- $\kappa$ B mRNA、血清P75NTR、BDNF、NGF联合检测对BIPN有一定预测价值。

### 参考文献

- [1] Ghandili S, Alihodzic D, Wiessner C, et al. VTd-PACE and VTd-PACE-like regimens are effective salvage therapies in difficult-to-treat relapsed/refractory multiple myeloma: a single-center experience[J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(1):117-124.
- [2] 祁薇,王涛,李媛媛,等.郑州地区不同类型血液病患者特征及预后比较研究[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(1):79-82.
- [3] 高欣,解海谊,王慧涵,等.国产与进口硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的真实世界疗效、安全性及经济学对比[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(10):1821-1825.
- [4] 陈绿云,殷佳慧,杨岚寓,等. SUDOSCAN检测快速有效评估硼替佐米致周围神经病变[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(8):398-402.
- [5] 马延娟,赵建芹,李春睿.非布司他辅助治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对外周血中NLRP3炎症小体及血清IL-1 $\beta$ 、IL-18的调控作用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(12):2055-2058+2063.
- [6] 傅少雄,刘荣国,吴晓丹,等.周围神经脉冲射频缓解大鼠神经病理性痛的机制:下调脊髓BDNF表达[J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(12):1475-1479.
- [7] 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2020(5):341-346.
- [8] 衣利磊,刘壮盛,谢乐,等.骨原发假肌源性(上皮样肉瘤样)血管内皮瘤的临床病理及影像学特征[J]. *放射学实践*, 2018, 33(4):417-422.
- [9] 多发性骨髓瘤周围神经病变诊疗中国专家共识(2015年)[J]. *全科医学临床与教育*, 2015, 13(6):603-606.
- [10] Qu J, Hou Y, Chen Q, et al. RNA demethylase ALKBH5 promotes tumorigenesis in multiple myeloma via TRAF1-mediated activation of NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways[J]. *Oncogene*, 2022, 41(3):400-413.
- [11] Szudy-Szczyrek A, Mlak R, Bury-Kamińska M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration predicts polyneuropathy and overall survival in multiple myeloma patients[J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(1):77-89.
- [12] Balayssac D, Durif J, Lambert C, et al. Exploring Serum Biomarkers for Neuropathic Pain in Rat Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Comparative Pilot Study with Oxaliplatin, Paclitaxel, Bortezomib, and Vincristine[J]. *Toxics*, 2023, 8, 11(12):1004.
- [13] Cai DF, Sun L. Clinical Study of Bortezomib in the Treatment of Multiple Myeloma at Different Dose - frequency Schedule[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2019, 50(4):615-618.
- [14] Suo J, Wang M, Zhang P, et al. Siwei Jianbu decoction improves painful paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mouse model by modulating the NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways[J]. *Regen Med Res*, 2020, 8:2.
- [15] 熊啸,徐天舒.电针“后三里”结合四君子汤对奥沙利铂致周围神经病变大鼠坐骨神经传导速度及NGF的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2023, 39(11):80-86.
- [16] 付永奇,赵庚水,周玲,等.降糖祛瘀汤联合 $\alpha$ -硫辛酸治疗颅脑创伤合并糖尿病周围神经病变的疗效及对血清Hcy和BDNF水平影响[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(9):239-242.

(上接第677页)

- [10] 周迎生,苏申慧,汤雅迪,等.经皮冠状动脉介入治疗术后发生支架内再狭窄的冠心病患者心血管危险因素分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(4):386-390.
- [11] 崔耀刚,吕小宁,庞然.冠心病PCI术后SICAM-1、RDW及vWF水平与支架内再狭窄的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(3):426-429.
- [12] 张院,任小慧,李红梅,等.冠心病患者血栓前状态分子、血清CTR1水平与PCI术后预后的关系研究[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(3):350-353.
- [13] Zhang Y, Shao T, Yao L, et al. Effects of tirofiban on stent thrombosis, Hs-CRP, IL-6 and sICAM-1 after PCI of acute myocardial infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4):3383-3388.
- [14] Moriya S, Wada H, Iwata H, et al. Red cell distribution width predicts long-term cardiovascular outcomes in patients with chronic coronary syndrome[J]. *Int Heart J*, 2022, 63(6):1041-1047.
- [15] 庄建芬,陈小丽,邵晨辉,等.脂蛋白相关磷脂酶A2和红细胞分布宽度与冠状动脉支架内再狭窄的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(22):4194-4196.

# 外周血 EOS、IL-21、CCL4 与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者术后复发的相关性

徐蓉<sup>1</sup> 刘甜甜<sup>2</sup> 陈晓宇<sup>3\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探究外周血嗜酸性粒细胞数(EOS)、白细胞介素-21(IL-21)、趋化因子4(CCL4)与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者术后复发的相关性。**方法** 回顾性选取青岛市第八人民医院2020年1月至2022年6月收治的86例行慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉切除术患者,收集所有患者的一般资料,对患者进行外周血EOS、IL-21、CCL4检测;并对患者进行随访1年,统计其复发情况,根据患者的术后复发情况将患者分为复发组( $n=34$ )与正常组( $n=52$ )。比较两组的临床资料和外周血EOS、IL-21、CCL4水平;采用Pearson相关性分析探讨外周血EOS、IL-21、CCL4与CRSwNP患者鼻窦CT Lund-Mackay评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估CRSwNP患者术后复发的预测价值。**结果** 随访期间共记录到术后复发患者34例,占比39.53%,未复发患者52例,占比60.47%。两组患者的嗜酸性粒细胞型鼻息肉例数、鼻窦CT Lund-Mackay评分、外周血EOS、IL-21、CCL4水平进行比较,差异有统计学意义( $t=4.250, 5.300, 3.890, 3.089, 3.499, P<0.05$ )。多因素logistic回归分析结果显示外周血EOS、IL-21、CCL4水平均是CRSwNP患者术后复发的独立危险因素( $P<0.05$ )。Pearson相关性分析结果显示,外周血EOS、IL-21、CCL4水平与CRSwNP患者鼻窦CT Lund-Mackay评分具有相关性( $r=0.433, 0.681, 0.547, P<0.05$ )。ROC曲线结果显示,外周血EOS、IL-21、CCL4及三者联合对预测CRSwNP患者术后复发的AUC面积分别为:0.725、0.686、0.709、0.834,且联合预测的灵敏度和特异度最高,效果最好( $P<0.05$ )。**结论** 外周血EOS、IL-21、CCL4与CRSwNP患者病情程度具有相关性,通过外周血EOS、IL-21、CCL4预测慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者术后复发具有一定的预测价值。

**[关键词]** 嗜酸性粒细胞数;白细胞介素-21;趋化因子4;慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉

## Correlation between peripheral blood EOS, IL-21, CCL4 and postoperative recurrence in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps

XU Rong<sup>1</sup>, LIU Tiantian<sup>2</sup>, CHEN Xiaoyu<sup>3\*</sup>

(1. Department of Otolaryngology, the Eighth People's Hospital of Qingdao, Qingdao, Shandong, China, 266100; 2. Department of Ophthalmology, Otolaryngology, the Eighth People's Hospital of Qingdao, Qingdao, Shandong, China, 266100; 3. Department of Otolaryngology, Qingdao Haici Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao, Shandong, China, 250014)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the correlation between peripheral blood eosinophil count (EOS), interleukin-21 (IL-21), chemokine 4 (CCL4) and postoperative recurrence in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). **Methods** A total of 86 patients with chronic rhinosinusitis who underwent nasal polypectomy were admitted to the Eighth People's Hospital of Qingdao from January 2020 to June 2022. General data for all patients were collected, and levels of peripheral blood EOS, IL-21 and CCL4 were measured. The patients were followed up for one year to track recurrence. Based on recurrence status, patients

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202007020149)

作者单位:1. 山东省青岛市第八人民医院耳鼻喉科,山东,青岛266100

2. 山东省青岛市第八人民医院眼耳鼻喉科,山东,青岛266100

3. 青岛大学附属青岛市海慈医院(青岛市中医医院)耳鼻喉科,山东,青岛250014

\*通信作者:陈晓宇, E-mail: chenxiaoyu2@163.com

were divided into a recurrence group ( $n=34$ ) and a normal group ( $n=52$ ). Clinical data and peripheral blood levels of EOS, IL-21 and CCL4 were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to explore the relationship between peripheral blood EOS, IL-21, CCL4 and sinus CT Lund-Mackay scores in patients with CRSwNP. The predictive value of postoperative recurrence in patients with CRSwNP was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** During the follow-up period, 34 patients with recurrence were recorded, accounting for 39.53%, and 52 patients without recurrence, accounting for 60.47%. Patients were divided into two groups: the relapse group ( $n=34$ ) and the normal group ( $n=52$ ) based on their postoperative recurrence. The number of eosinophilic nasal polyps, sinus CT Lund-Mackay score, EOS, IL-21 and CCL4 levels in peripheral blood were compared between the two groups, and the differences were statistically significant ( $t=4.250, 5.300, 3.890, 3.089, 3.499, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that EOS, IL-21 and CCL4 levels in peripheral blood were independent risk factors for postoperative recurrence in patients with CRSwNP ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis indicated that peripheral blood EOS, IL-21 and CCL4 levels were correlated with sinus CT Lund-Mackay scores in patients with CRSwNP ( $r=0.433, 0.681, 0.547, P<0.05$ ). ROC curve results showed that the AUC area of peripheral blood EOS, IL-21, CCL4 and their combination in predicting postoperative recurrence in patients with CRSwNP was 0.725, 0.686, 0.709 and 0.834, respectively, with the combined prediction showing the highest sensitivity and specificity and the best effect ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Peripheral blood EOS, IL-21 and CCL4 levels are correlated with the severity of disease in patients with CRSwNP. These markers also have predictive value in anticipating postoperative recurrence in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

[KEY WORDS] EOS; IL-21; CCL4; CRSwNP

慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是慢性鼻窦炎中的一类鼻窦黏膜慢性炎症,目前相关指南对于CRSwNP的治疗手段通常采用鼻内镜手术切除,同时使用糖皮质激素进行治疗,但其术后复发情况仍较为严重,是目前临床上CRSwNP治疗的一大棘手问题<sup>[1]</sup>。国外的一项调查显示,CRSwNP患者在经鼻内镜手术切除后,复发率最高可达60%,在12年后的复发率接近80%<sup>[2]</sup>。既往研究指出CRSwNP的复发与半变态反应、哮喘、炎症细胞及相关炎症因子水平有关,可通过该类指标来对CRSwNP患者术后复发情况进行预测<sup>[3]</sup>。目前的研究较为倾向于是否伴有嗜酸细胞(eosinophils, Eos)浸润以及Eos浸润程度作为预测的首选指标<sup>[4]</sup>。由于Eos还与地区和人种有关,因此目前对于外周血Eos预测CRSwNP患者术后复发还存在一些争议<sup>[5]</sup>。白细胞介素-21(Interleukin-21, IL-21)是一种四螺旋束细胞因子,可由活化的免疫T细胞CD4<sup>+</sup>产生,参与机体的免疫反应。趋化因子4(CCL4 Protein, CCL4)又称巨噬细胞炎症蛋白(Macrophage inflammatory proteins-1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ )由17号染色体上的CCL4基因编码的蛋白质,是CC趋化因子家族中的一员。有研究显示CCL4可在炎症反应中进行自然杀伤细胞等免疫反应的化学引诱剂<sup>[6]</sup>。本研究通过回顾性分析86例

行慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉切除术患者的术后复发情况,分析外周血EOS、IL-21、CCL4与CRSwNP患者术后复发的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取青岛市第八人民医院2020年1月至2022年6月收治的86例行慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉切除术患者为研究对象。纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②符合《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》<sup>[7]</sup>中所述的相关诊断标准,并经临床检查确诊为CRSwNP者<sup>[8]</sup>;③所有患者均行慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉切除术;④术后接受统一药物治疗;⑤临床资料完整;⑥本人或其家属对本研究知情且同意。排除标准:①属于真菌性鼻窦炎;②不符合手术指征;③依从性较差者;④中途退出者;⑤合并血液疾病、自身免疫疾病等;⑥合并癌症;⑦严重心、肝、肾功能不全者;⑧处于妊娠、哺乳期等特殊时期的女性群体。本次研究已通过青岛市第八人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集所有患者的临床资料,包括性别、年龄、病程、体质指数(Body Mass Index, BMI)、是否为嗜酸

性粒细胞型鼻息肉、吸烟史、饮酒史、哮喘史、高血压史、糖尿病史、嗅觉功能评分<sup>[9]</sup>(该评分包括正常、轻微减退、中度减退、严重减退及嗅觉丧失5个层级,总分5分,分数越高代表患者嗅觉功能越差)及鼻窦CT Lund-Mackay评分<sup>[10]</sup>(两侧鼻道复合体总分共0~24分,每侧0~12分;鼻窦全部浑浊计2分,部分浑浊计1分,无浑浊计0分;窦口鼻道复合体阻塞计2分,无阻塞计0分,分值越高表示患者病情越严重)。

### 1.2.2 血清学指标

所有患者于入院第二天清晨采集空腹外周血3 mL,经离心半径10 cm,离心速度3 000 r/min进行离心10 min后,取其上层清液进行血清学检测。采用血细胞自动分析仪对外周血EOS细胞进行计数;采用酶联免疫吸附法(试剂盒分别由美国R&D公司、北京百奥莱博科技有限公司提供)检测患者的IL-21水平、CCL4水平。

### 1.2.3 随访情况

对已行切除术的患者进行随访1年,统计其复发情况,根据患者的术后复发情况将患者分为复发组与正常组,比较两组患者的临床资料和血清学指标水平。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行数据处理分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 $t$ 检验。采用Pearson相关性分析探讨外周血EOS、IL-21、CCL4与CRSwNP患者术后复发的相关性;采用多因素logistic回顾分析影响CRSwNP患者的术后复发的独立因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估CRSwNP患者术后复发的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CRSwNP患者的术后复发情况

本次研究共对86例CRSwNP患者进行随访,随访期间共记录到术后复发患者34例,占比39.53%,男女构成比例为1:1.13;未复发患者52例,占比60.47%,男女构成比例为1:1。两组的性别进行比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.076, P > 0.05$ )。

### 2.2 CRSwNP患者的术后复发的单、多因素分析

两组患者的年龄、病程、BMI、吸烟史、饮酒史、哮喘史、高血压史、糖尿病史、嗅觉功能评分进行比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者的嗜酸性粒细胞型鼻息肉、外周血EOS、IL-21、CCL4水

平进行比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素logistic回归分析结果显示外周血EOS、IL-21、CCL4水平均是CRSwNP患者术后复发的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表1、表2。

表1 CRSwNP患者的术后复发的单因素分析  
[ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

项目	复发组 ( $n=34$ )	正常组 ( $n=52$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	40.69±2.13	41.28±2.08	1.274	0.206
病程(年)	3.10±0.76	3.04±0.81	0.344	0.732
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	21.20±1.47	20.76±1.29	1.463	0.147
嗜酸性粒细胞型鼻息肉(例)	24(70.59)	25(48.08)	4.250	0.039
吸烟史(例)	16(47.06)	26(50.00)	0.071	0.790
饮酒史(例)	11(32.35)	24(46.15)	1.622	0.203
哮喘史(例)	15(44.12)	32(61.54)	2.517	0.113
高血压史(例)	13(38.24)	29(55.77)	2.530	0.112
糖尿病史(例)	17(50.00)	32(61.54)	1.117	0.291
嗅觉功能评分(分)	3.70±0.76	3.52±0.81	1.032	0.305
Lund-Mackay评分(分)	20.82±3.73	17.18±2.64	5.300	<0.001
EOS( $\times 10^9/\text{L}$ )	0.62±0.14	0.51±0.12	3.890	<0.001
IL-21( $\text{pg}/\text{mL}$ )	77.13±20.06	65.47±15.04	3.089	0.003
CCL4( $\text{pg}/\text{mL}$ )	223.2±46.74	189.56±41.42	3.499	0.001

表2 多因素logistic回归分析

指标	$\beta$ 值	SE值	WALD	OR值	95% CI	$P$ 值
嗜酸性粒细胞型鼻息肉	0.072	0.043	2.804	1.075	0.988~1.169	0.094
Lund-Mackay评分	0.313	0.114	7.538	1.368	1.094~1.710	0.006
EOS	0.082	0.031	6.997	1.085	1.021~1.153	0.008
IL-21	0.132	0.063	4.390	1.141	1.009~1.291	0.036
CCL4	0.308	0.146	4.450	1.361	1.022~1.812	0.035

### 2.3 EOS、IL-21、CCL4与CRSwNP患者Lund-Mackay评分的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,外周血EOS、IL-21、CCL4水平与CRSwNP患者Lund-Mackay评分具有相关性( $r=0.433, 0.681, 0.547, P < 0.05$ )。

### 2.4 外周血EOS、IL-21、CCL4评估CRSwNP患者术后复发的预测价值

以CRSwNP患者术后复发情况(0=正常,1=复发)为状态变量,外周血EOS、IL-21、CCL4水平为检验变量,进行ROC曲线分析。外周血EOS、IL-21、CCL4三者联合对预测CRSwNP患者术后复发的灵敏度和特异度最高,效果最好( $P < 0.05$ )。见表3、图1。

表3 外周血EOS、IL-21、CCL4评估CRSwNP患者术后复发的预测价值

Table 3 The predictive value of peripheral blood EOS, IL-21 and CCL4 in evaluating postoperative recurrence in patients with CRSwNP

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度 (%)	敏感度 (%)	P 值
EOS	0.725	0.612-0.839	$0.525 \times 10^9/L$	76.5	61.5	<0.001
IL-21	0.686	0.567-0.805	69.67 pg/mL	67.6	67.3	0.001
CCL4	0.709	0.596-0.822	216.485 pg/mL	61.8	75.0	0.004
联合	0.834	0.739-0.929		70.6	94.2	<0.001

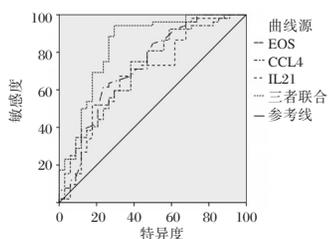


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

### 3 讨论

CRSwNP的症状较为严重,其术后复发率过高,临床需高度重视。然而,目前CRSwNP术后复发的相关机制尚未明确,陈玉洁等<sup>[11]</sup>认为Th2细胞介导的炎症反应是最主要的原因,且与机体的变态反应存在一定的联系。本研究结果显示:86例患者切除术后复发占比为39.53%,低于徐开睿等<sup>[12]</sup>报道的44.2%,这可能和地区不同有关。有研究指出<sup>[13]</sup>,中国不同地区的CRSwNP患者病理组织中的EOS水平不同,如中国西部CRSwNP患者的EOS要高于其他地区。EOS是一类嗜酸细胞,当机体受到感染时,体内的EOS水平上升并加速活化,大量合成、分泌嗜酸性粒细胞阳离子蛋白,从而趋化EOS、T淋巴细胞等免疫细胞,导致炎症反应加剧,EOS不但会加速恶化鼻黏膜的炎症反应,还会通过过量释放免疫蛋白分子促进鼻息肉的形成和增大,从而引起患者的术后预后不良结局<sup>[14]</sup>。

EOS在Th2细胞介导的趋化下,在炎症组织中聚集,同时释放大量相关炎症细胞因子,使得更多炎性细胞浸润。除EOS以外,部分免疫性因子也参与了慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉术后复发的发病过程<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,外周血EOS、IL-21、CCL4水平与CRSwNP患者的病情严重程度具有一定的相关性。IL-21是CD<sub>4</sub><sup>+</sup>Th<sub>17</sub>细胞产生的细胞因子,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>Th<sub>17</sub>细胞是近些年研究较为热门的辅助

型T细胞,在自身免疫性疾病和炎症反应中起到促进作用,通过IL-21的释放,可有效对气道炎症进行抑制,从而减少EOS细胞、肥大细胞等免疫细胞的激活和细胞因子的释放,调节机体的免疫功能<sup>[16]</sup>。王帅等<sup>[17]</sup>的研究显示过敏性鼻炎患者的外周血CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T细胞及IL-21水平要高于正常人,二者均在炎症中起着重要作用。CCL4是一级结构相似的小分子蛋白,可作用于单核细胞和淋巴细胞,促进白介素-5对EOS细胞的趋化,从而加重炎症反应,诱导鼻息肉的发生<sup>[18]</sup>。罗茜等<sup>[19]</sup>研究显示,CCL4是慢性鼻窦炎合并鼻息肉患者行切除术后复发的独立危险因素。

经ROC曲线分析发现,外周血EOS、IL-21、CCL4水平三者联合预测的AUC面积0.834,提示三者均具有预测CRSwNP患者的术后复发的价值,且三者联合预测的效果最好。

综上所述,CRSwNP患者的术后具有较高的复发率,当患者外周血EOS、IL-21、CCL4水平呈现高水平表达状态,表示患者术后复发的风险较高。因此,监测外周血EOS、IL-21、CCL4水平,可预测患者的术后复发风险,具有较高的预测价值,能帮助医师及时调整治疗策略。由于本研究所选的样本量较小,研究结果存在一定的局限性,今后可扩大样本量继续深入研究,为临床提供更好的指导价值。

### 参考文献

- [1] 董春花,张英,岳光浩. CRSwNP患者YKL-40、TLR4基因表达及嗜酸性粒细胞水平与复发的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(11): 1561-1564+1569.
- [2] Rosati D, Rosato C, Pagliuca G, et al. Predictive markers of long term recurrence in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Am J Otolaryngol, 2020, 41(1): 102286.
- [3] 白洁,张之逊,康朋朋,等. IL-13、IL-35在老年慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者组织中表达及其检测价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(9): 2121-2124.
- [4] Staudacher AG, Peters AT, Kato A, et al. Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020, 124(4): 318-325.
- [5] 刘文,戴秋芳,吴雁. 醒鼻凝胶滴鼻剂对于变应性鼻炎豚鼠鼻腔、支气管肺泡灌洗液IL-4、IL-13、TGF- $\beta$ 和鼻黏膜及肺组织XBP1的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(10): 191-194+226.
- [6] 陈东平,罗茜,黄佩,等. 趋化因子CCL3、CCL4在儿童免疫性血小板减少症中的表达及临床意义[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(2): 95-100.

(下转第691页)

# AFP、PLR、ILF3 水平变化评估胃癌术后早期复发转移的应用价值

徐文博<sup>1</sup> 张相安<sup>2</sup> 齐德军<sup>1\*</sup>

**[摘要]** 目的 探究甲胎蛋白(AFP)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、白介素增强子结合因子3(ILF3)蛋白水平变化早评估胃癌术后复发转移的应用价值。方法 选取安阳市中医院2018年4月至2021年4月收治的162例行胃癌根治术的患者临床资料,所有患者在术前进行AFP、PLR、ILF3检测,并在患者术后随访2年,根据患者术后早期复发转移情况将患者分为正常组( $n=94$ )和转移组( $n=68$ )。比较两组患者的一般资料和AFP、PLR、ILF3水平,采用多因素logistic回归分析影响胃癌患者术后早期复发转移的影响因素,并通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估AFP、PLR、ILF3水平变化对胃癌患者术后早期复发转移的预测价值。结果 两组的TNM分期、Borrmann分型、淋巴脉管侵袭、年龄、肿瘤直径、CEA、AFP、PLR、ILF3水平进行比较,差异有统计学意义( $\chi^2=52.438, 54.035, 12.635, t=3.097, 2.619, 2.667, 4.885, 4.059, 4.226, P<0.05$ )。多因素logistic回归分析结果显示,TNM分期、Borrmann分型、年龄、肿瘤直径、肿瘤浸润深度、CEA、AFP、PLR、ILF3水平均是影响胃癌患者术后早期复发转移的因素( $P<0.05$ )。ROC曲线结果显示,AFP、PLR、ILF3水平及三者联合预测的AUC面积分别为0.725、0.696、0.713、0.857,提示三者均具有一定的预测价值,且三者联合效果最优( $P<0.05$ )。结论 胃癌术后早期复发转移患者术前血清中AFP、PLR、ILF3水平均呈现高水平表达状态,三者对于胃癌术后早期复发转移预测具有一定的应用价值。

**[关键词]** 甲胎蛋白;血小板与淋巴细胞比率;白介素增强子结合因子3;术后早期复发转移

## The changes of AFP, PLR and ILF3 levels in the assessment of early postoperative recurrence and metastasis of gastric cancer

XU Wenbo<sup>1</sup>, ZHANG Xiangan<sup>2</sup>, QI Dejun<sup>1\*</sup>

(1. Department 1, Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anyang, China, 455000; 2. Center of Anorectal Disease, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Anyang, Henan, China, 455000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the value of alpha-fetoprotein (AFP), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and interleukin enhancer binding factor 3 (ILF3) in early assessment of postoperative recurrence and metastasis of gastric cancer. **Methods** Clinical data of 162 patients undergoing radical gastrectomy admitted to Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2018 to April 2021 were retrospectively selected. AFP, PLR and ILF3 were detected in all patients before surgery, and the patients were followed up for 2 years after surgery. The patients were divided into normal group ( $n=94$ ) and metastatic group ( $n=68$ ) according to their early recurrence and metastasis. General data and AFP, PLR and ILF3 levels of patients in the two groups were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the factors affecting the early postoperative recurrence and metastasis of patients with gastric cancer, and the predictive value of changes in AFP, PLR and ILF3 levels in the early postoperative recurrence and metastasis of patients with gastric cancer

基金项目:河南省医学教育研究项目(wjlx2020475)

作者单位:1.河南省安阳市中医院外一科,河南,安阳455000

2.河南中医药大学第一附属医院肛肠病中心,河南,安阳455000

\*通信作者:齐德军, E-mail: ayqj@163.com

was evaluated by drawing receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** TNM stage, Borrmann classification, lymphatic vessel invasion, age, tumor diameter, CEA, AFP, PLR and ILF3 levels were compared between the two groups, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=52.438, 54.035, 12.635, t=3.097, 2.619, 2.667, 4.885, 4.059, 4.226, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that TNM stage, Borrmann classification, age, tumor diameter, tumor invasion depth, CEA, AFP, PLR and ILF3 levels were all factors that affected early postoperative recurrence and metastasis in gastric cancer patients ( $P<0.05$ ). ROC curve results showed that the levels of AFP, PLR, ILF3 and AUC area predicted by the three were 0.725, 0.696, 0.713 and 0.857, respectively, suggesting that all three had certain prediction value and the combined effect of the three was the best ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of AFP, PLR and ILF3 in the serum of patients with early postoperative recurrence and metastasis of gastric cancer showed high levels of expression before operation, which has certain application value for the prediction of early postoperative recurrence and metastasis of gastric cancer.

[KEY WORDS] AFP; PLR; ILF3; Gastric cancer; Early postoperative recurrence and metastasis

胃癌是癌症中常见的胃部恶性肿瘤,其病灶起源通常位于胃肠黏膜上皮细胞病变,近年来由于经济的发展,饮食习惯改变带来的变化使得胃癌的发生率逐年升高<sup>[1]</sup>。早诊断、早治疗是胃癌最好的治疗方法,但在病变早期多数患者不存在典型临床症状,当确诊时已经处于胃癌中晚期,其治疗难度加大,即使行根治术后也存在较高的复发风险<sup>[2]</sup>。2021年一项外国调查<sup>[3]</sup>结果显示,经行胃癌根治术术后的患者中,有30~80%的比例会出现术后早期复发转移,成为危害患者生命、引起死亡的主要原因。通过相应手段来对胃癌患者的术后复发转移风险的进行预测评估,对于治疗方案的改进、改善其预后及延长患者生存时间具有重要的作用<sup>[4]</sup>。血清学指标是临床常用的病情预测和评估手段,本研究通过甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein, AFP)、血小板与淋巴细胞比值(Platelet to lymphocyte ratio, PLR)、白介素增强子结合因子3(Interleukin enhancer binding factor 3, ILF3)三种指标来评估胃癌患者术后早期复发转移的应用效果及预测价值,为相关临床预测胃癌术后早期复发转移方案提供一定的经验。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取安阳市中医院2018年4月至2021年4月收治的162例行胃癌根治术的患者临床资料为研究对象。纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②符合《胃癌HER2检测指南(2016版)》<sup>[5]</sup>中所述的胃癌诊断标准,并经临床病理学检查确诊为胃腺癌者;③符合胃癌根治术临床手术指征者<sup>[6]</sup>;④均行胃癌根治

术;⑤预估生存时间 $>6$ 个月者;⑦病历资料完整者;⑧对本研究知情且同意者。排除标准:①合并心、肝、肾功能严重不全者;②合并其他部位肿瘤或出现转移者;③严重血液感染者;④依从性较差者;⑤妊娠及哺乳期女性。本研究经安阳市中医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

所有患者在术前进行5 mL空腹静脉血采集,通过离心速率3 000 r/min,离心半径10 cm离心15 min后分离其血清进行癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、AFP、PLR、ILF3检测。采用酶联免疫吸附法(试剂盒分别由上海抚生实业有限公司、上海一研生物科技有限公司、天津优铭生物技术有限公司提供)检测患者的CEA、AFP、ILF3水平,采用流式细胞仪检测患者的血小板(platelet, PLT)与淋巴细胞(lymphocyte, Lym),通过计算得出其比值PLR。所有患者均行胃癌根治术,通过调阅其临床资料收集患者的年龄、性别、BMI、TNM分期<sup>[5]</sup>、Berman分型<sup>[5]</sup>、肿瘤位置、淋巴管侵袭情况以及肿瘤直径。并在患者术后随访2年,根据患者术后早期复发转移情况将患者分为正常组( $n=94$ )和转移组( $n=68$ )。

### 1.3 统计学方法

所得数据采用SPSS 26.0软件进行分析处理,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 $t$ 检验。采用多因素logistic回归分析影响胃癌患者术后早期复发转移的因素;采用Pearson相关性分析AFP、PLR、ILF3水平变化与胃癌患者术后早期复发转移的相关性;并通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估AFP、PLR、

ILF3水平变化对胃癌患者术后早期复发转移的预测价值。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的一般资料比较

两组的BMI、性别、肿瘤位置进行比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组的年龄、TNM分期、Borrmann分型、淋巴管管侵袭、肿瘤直径、CEA、AFP、PLR、ILF3水平进行比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

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

项目	转移组(n=68)	正常组(n=94)	$t/\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	56.91±1.52	56.24±1.23	3.097	0.002
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.47±2.08	21.06±1.85	1.321	0.188
性别(例)			1.570	0.210
男	36(52.94)	59(62.77)		
女	32(47.06)	35(37.23)		
TNM分期			52.438	<0.001
I期	13(19.12)	66(70.21)		
II期	23(33.82)	23(24.47)		
III期	32(47.06)	5(5.32)		
Borrmann分型			54.035	<0.001
结节型	4(5.88)	25(26.60)		
溃疡局限型	9(13.24)	47(50.00)		
浸润溃疡型	33(48.53)	17(18.09)		
弥漫浸润型	22(32.35)	5(5.32)		
肿瘤位置			0.216	0.898
上胃1/3	17(25.00)	23(24.47)		
中胃1/3	28(41.18)	36(38.30)		
下胃1/3	22(33.82)	35(37.23)		
淋巴管管侵袭			12.635	<0.001
有	46(67.65)	37(39.36)		
无	22(32.35)	57(60.64)		
肿瘤直径(cm)	3.36±0.78	3.02±0.84	2.619	0.010
CEA( $\mu$ g/L)	56.24±10.03	52.06±9.71	2.667	0.008
AFP(ng/mL)	63.62±12.14	54.31±11.85	4.885	<0.001
PLR	176.52±23.29	162.03±21.78	4.059	<0.001
ILF3(pg/mL)	507.46±65.10	465.69±59.83	4.226	<0.001

### 2.2 影响胃癌患者术后早期复发转移的多因素分析

多因素 logistic 回归分析结果显示, TNM分期、Borrmann分型、年龄、肿瘤直径、肿瘤浸润深度、CEA、AFP、PLR、ILF3水平均是影响胃癌患者术后早期复发转移的因素( $P<0.05$ )。见表2、表3。

### 2.3 AFP、PLR、ILF3水平变化对胃癌患者术后早期复发转移的预测价值

ROC曲线结果显示, AFP、PLR、ILF3水平三者联合预测价值优于单一检测( $P<0.05$ )。见表4、图1。

表2 影响胃癌患者术后早期复发转移的多因素分析赋值表  
Table 2 Assignment table of multi-factor analysis affecting early postoperative recurrence and metastasis in patients with gastric cancer

变量	赋值说明
TNM分期	0=I期, 1=II期, 2=III期
Borrmann分型	0=结节型, 1=溃疡局限型, 2=浸润溃疡型, 3=弥漫浸润型
淋巴管管侵袭	0=无, 1=有
年龄	连续变量
肿瘤直径	连续变量
CEA	连续变量
AFP	连续变量
PLR	连续变量
ILF3	连续变量

表3 影响胃癌患者术后早期复发转移的多因素分析

Table 3 Multi-factor analysis of early postoperative recurrence and metastasis in patients with gastric cancer

指标	$\beta$ 值	SE值	WALD	OR值	95% CI	P值
TNM分期						
I期(参考)	0.145	0.098	2.189	1.156	0.954~1.401	0.139
II期	0.177	0.082	4.659	1.194	1.016~1.402	0.031
III期	0.239	0.100	5.712	1.270	1.044~1.545	0.017
Borrmann分型						
结节型(参考)	0.192	0.065	8.725	1.212	1.067~1.376	0.003
溃疡局限型	0.147	0.069	4.539	1.158	1.012~1.326	0.033
浸润溃疡型	0.153	0.072	4.516	1.165	1.012~1.342	0.034
弥漫浸润型	0.160	0.064	6.250	1.174	1.035~1.330	0.012
年龄	0.108	0.053	4.152	1.114	1.004~1.236	0.042
肿瘤直径	0.154	0.067	5.283	1.166	1.023~1.330	0.022
淋巴管管侵袭	0.205	0.084	5.956	1.228	1.041~1.447	0.015
CEA	0.309	0.142	4.735	1.362	1.031~1.799	0.030
AFP	0.230	0.096	5.740	1.259	1.043~1.519	0.017
PLR	0.255	0.110	5.374	1.290	1.040~1.601	0.020
ILF3	0.186	0.077	5.835	1.204	1.036~1.401	0.016

表4 AFP、PLR、ILF3水平变化对胃癌患者术后早期复发转移的预测价值

Table 4 Predictive value of changes in AFP, PLR and ILF3 levels for early postoperative recurrence and metastasis in patients with gastric cancer

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度 (%)	敏感度 (%)	约登指数	P值
AFP	0.725	0.645~0.805	57.9 ng/mL	67.0	76.5	0.435	<0.001
PLR	0.696	0.613~0.779	170.8	72.3	67.6	0.399	<0.001
ILF3	0.713	0.631~0.795	501.02 pg/mL	75.5	66.2	0.417	<0.001
三者联合	0.857	0.801~0.913		71.3	89.7	0.610	<0.001

## 3 讨论

胃癌的死亡率较高,患者即使经根治术治疗后仍有较高的死亡率,而术后早期复发是导致大

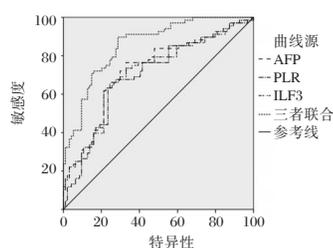


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

多数恶性肿瘤患者预后较差、生存期较短的原因之一,但目前胃癌的术后早期复发转移定义还未能临床上得到统一,目前术后2年内复发为常见的评估标准<sup>[7]</sup>。胃癌的进展、分化程度、淋巴脉管侵袭等因素,是影响患者治疗方案及预后评估的重要因素。本研究中复发组患者的TNM分期、Borrmann分型、年龄、肿瘤直径、肿瘤浸润深度与正常组相比均有较大的差异,与临床多数研究<sup>[8]</sup>结果接近。随着临床研究的深入,越来越多的研究指出血清学指标如炎症因子、肿瘤细胞因子等指标的异常表达与胃癌术后的复发存在着密不可分的关系<sup>[9]</sup>。胃癌术后复发的影响因素较为复杂多样,若能寻找到灵敏度强、特异性高的血清学指标来预测患者术后复发转移风险,有助于提高患者的预后情况,降低术后复发率,提高患者的生存率。

本研究结果显示,CEA、AFP、PLR、ILF3水平均是胃癌患者术后早期复发转移的影响因素,胃癌术后早期复发转移患者的术前血清CEA、AFP、PLR、ILF3水平均呈过度表达状态。陆俊等<sup>[10]</sup>的研究结果显示,治疗直径、肿瘤浸润深度和术前CEA水平均是老年病人行胃癌根治术后复发的危险因素,与本研究结果一致。肿瘤直径、肿瘤浸润深度、CEA高水平表达则与肿瘤的发展进程和浸润程度有关,肿瘤的浸润程度越高,越容易发生癌细胞通过血行播散转移,进而增加复发的风险<sup>[11]</sup>。PLR也是影响肿瘤的发展进程和浸润程度的因素之一,刘苗等<sup>[12]</sup>的研究指出PLR是影响肠型胃癌术后早期复发的危险因素,且早期复发的风险随着PLR水平的升高而增加。通过PLR指标可以准确有效、综合全面地评估患者体内的炎症情况和免疫反应状态,可对胃癌患者术后早期复发转移有着较显著的预测作用<sup>[13]</sup>。郭英等<sup>[14]</sup>的研究结果显示,术前PLR每增加1个单位,胃癌患者在术后3年内的复发转移风险可增加65%,其

对于胃癌术后早期复发转移的预测具有较高的临床价值。

本次研究ROC曲线显示,AFP、PLR、ILF3水平及三者联合预测对胃癌患者术后早期复发转移均具有一定的预测价值,且三者联合效果最优。AFP是一种在染色体4q11~4q22编码区合成的糖蛋白,主要存在于胎儿体内,在成人血清中含量较低<sup>[15]</sup>。AFP具有促进血管内皮生长因子C (Vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)表达的能力,提高胃癌细胞的增殖和侵袭<sup>[16]</sup>;Chen DS<sup>[17]</sup>等人的研究发现,AFP的高水平表达会促进Wnt信号通路的激活,增加癌细胞的侵袭性和恶性潜能;Wang等<sup>[18]</sup>的研究显示AFP可通过激活磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)来参与mTOR信号的传导,从而抑制干细胞的自噬,降低机体对癌细胞的清除能力。AFP的异常升高机制目前仍未有统一共识,但AFP对于预测胃癌患者术后早期复发转移仍具有重要的作用<sup>[19]</sup>。ILF3是近年较为热门的炎症反应因子,其可能通过调控机体的炎症反应来参与胃癌的发生和转移。ILF3是激活白细胞介素在T细胞中表达的转录因子,可直接调控白细胞介素在体内的表达,间接参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移过程<sup>[20]</sup>。目前的研究认为ILF3蛋白的表达与胃癌患者的肿瘤淋巴结转移有关,但其相关机制还未明确。

综上所述,胃癌术后复发转移患者术前血清AFP、PLR、ILF3存在高水平表达现象,且AFP、PLR、ILF3变化水平对于胃癌患者术后复发转移风险的预测均具有一定的价值。由于本研究是回顾性研究,样本容量较小,研究结果存在一定的局限,今后仍需要扩大样本容量,进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] Lin C. [Epidemiological characteristics and inducing factors of gastric stump cancer]. [J]. Zhonghua wei chang wai ke za zhi, 2018, 21(5): 498-501.
- [2] 董洁,冯晓青,霍宏,等. 北京地区胃癌高危人群早发现早诊治认知情况调查及影响因素[J]. 华南预防医学, 2022, 48(6): 674-678.
- [3] Lee IS, Lee H, Hur H, et al. Transcriptomic Profiling Identifies a Risk Stratification Signature for Predicting Peritoneal Recurrence and Micrometastasis in Gastric Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(8): 2292-2300.
- [4] 王童博,李峥,赵东兵. 胃癌腹腔分子残留病灶的诊断方法[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(5): 419-422.

- [5] 《胃癌HER2检测指南(2016版)》专家组. 胃癌HER2检测指南(2016版)[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(8): 528-532.
- [6] 李健. 腹腔镜下胃癌根治术对进展期胃癌的疗效[J]. 河南医学研究, 2021, 30(5): 854-856.
- [7] 王治帮, 何宽, 谢彝忠. 胃癌根治术前患者C反应蛋白-白蛋白比对于早期复发的预测价值[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(1): 58-61.
- [8] 郑南翔, 单廷. 胃癌根治术患者术后早期复发转移的相关危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4301-4303.
- [9] 邓海连, 康春博, 李彩菊, 等. 不同阶段胃癌血清PGI、PGII、CA50和CA724的表达水平与短期预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3): 438-441.
- [10] 陆俊, 吴栋, 郑朝辉, 等. 老年病人行胃癌根治术后复发危险因素分析[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 926-931.
- [11] 许建洪. 血清学指标水平对胃癌根治术后患者复发转移的预测价值[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(14): 102-105.
- [12] 刘苗, 王英南, 张韶辰, 等. 影响胃癌根治术后早期复发的危险因素分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(10): 905-910.
- [13] 杨宁, 张伟, 钱峰, 等. 外周血PLR和NLR与Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者化疗后预后相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(1): 52-55.
- [14] 郭英, 田勃, 邹长鹏, 等. 外周血血小板与淋巴细胞比值和微量元素评估胃癌术后复发转移的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(14): 2571-2575.
- [15] Joanna G, Marcin S, Agata K, et al. Role of Alpha-Fetoprotein (AFP) in Diagnosing Childhood Cancers and Genetic-Related Chronic Diseases.[J]. Cancers, 2023, 15(17): 4302.
- [16] 卢顺利, 李洪涛, 于建平, 等. 血清甲胎蛋白阳性胃癌患者临床病理特征与预后关系的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(1): 30-36.
- [17] 李梅, 孙海凤, 程媛, 等. 血清AFP-L3、VEGF表达与原发肝癌患者TACE治疗预后的相关性[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(2): 237-240.
- [18] Wang S, Zhu M, Wang Q, et al. Alpha-fetoprotein inhibits autophagy to promote malignant behaviour in hepatocellular carcinoma cells by activating PI3K/AKT/mTOR signalling[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(10): 1027-41.
- [19] 罗东明, 陈德伦, 汪志华, 等. 血清中AFP、FGA、PG、PSA在预测早期胃癌患者淋巴结转移和手术疗效监测中的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(5): 1081-1084.
- [20] 吕春燕, 彭捷, 龚啟斌, 等. 胃癌患者血清S100P、ILF3和PARP1水平与肿瘤病理特征的相关性分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(2): 292-296.

(上接第686页)

- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019(2): 81-100.
- [8] 张倩, 季俊峰, 张婷, 等. 慢性鼻-鼻窦炎伴双侧鼻息肉患者不同表型的临床特征[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(23): 1774-1778.
- [9] Hosoya K, Komachi T, Maeda Y, et al. Evaluation of odor recognition threshold measurement methods in T&T olfactometry: A survey study.[J]. Auris, Nasus, Larynx, 2023(23): S0385-8146.
- [10] 杨焕焕, 方红, 尤权杰, 等. 组织嗜酸粒细胞及鼻窦CT对慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉术后复发的预测研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(11): 842-846.
- [11] 陈玉洁, 朱真真, 王晓巍, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉合并哮喘患者临床特征及转录组分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2021, 28(4): 245-249.
- [12] 徐开睿. 免疫炎症指标预测慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者术后复发风险价值研究[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(7): 631-634.
- [13] 黄雪琨, 杨钦泰, 王涛, 等. 血清变应原sIgE和外周血嗜酸粒细胞在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉中的临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(22): 1750-1753.
- [14] 孙燕, 罗志强. 嗜酸性粒细胞与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的相关性研究进展. 中国耳鼻咽喉颅底外科, 2019, 25(1): 104-108.
- [15] Gevaert P, Han JK, Smith SG, et al. The roles of eosinophils and interleukin-5 in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. International forum of allergy & rhinology, 2022, 12(11): 1413-1423.
- [16] 张江霖. 西罗莫司对支气管哮喘患者血清神经生长因子及IL-21的影响[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(12): 221-222.
- [17] 王帅, 徐子琴, 汪墨, 等. 过敏性鼻炎患者外周血Tfh<sub>s</sub>中ICOS的表达及ICOS阻断剂对Tfh<sub>s</sub> IL-21表达的影响[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(7): 619-623+644.
- [18] 黄远, 巴罗, 李波, 等. 慢性鼻窦炎鼻息肉中转录因子NKX2-1调控嗜酸性炎症反应的作用[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2018, 32(4): 17-23.
- [19] 罗茜, 黄定强. 免疫炎症标志物水平预测慢性鼻窦炎合并鼻息肉患者术后复发风险的价值[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(3): 106-109.

# NLR、UA 联合 PNI 对急性缺血性脑卒中患者溶栓近期预后的预测价值分析

张茜<sup>1,2</sup> 陈偶英<sup>1\*</sup> 张占伟<sup>2</sup> 许时来<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的 探究中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)、尿酸(UA)联合预后营养指数(PNI)对急性缺血性脑卒中(AIS)患者溶栓近期预后的预测价值。方法 选取湖南中医药大学附属第一医院于2021年9月至2022年12月收治的124例AIS患者为研究对象,根据患者治疗后3个月的预后情况将其分为良好组( $n=83$ )和不良组( $n=41$ )。比较两组患者的一般资料、NLR、UA及PNI水平;采用多因素logistic回归分析判断影响AIS患者溶栓近期预后的因素;采用受试者特征曲线(ROC)分析NLR、UA和PNI水平对AIS患者溶栓近期预后的预测价值。结果 好组的年龄、发病至溶栓时间、血清Hcy、LDL-C、TC、NLR水平均低于不良组,UA水平和PNI得分均高于不良组,差异有统计学意义( $t=3.038$ 、 $4.258$ 、 $4.624$ 、 $5.702$ 、 $4.759$ 、 $3.681$ 、 $3.684$ ,  $P$ 均 $<0.05$ );多因素logistic回归分析结果显示,年龄小、发病至溶栓时间短、低血清Hcy、LDL-C、TC、NLR水平和高UA、PNI水平是AIS患者溶栓近期预后的保护因素( $P$ 均 $<0.05$ );ROC曲线显示,NLR、UA、PNI及三者联合对预测AIS患者溶栓近期预后的AUC面积分别为:0.737、0.657、0.703、0.893,三者联合的预测价值较高( $P$ 均 $<0.05$ )。结论 NLR、UA、PNI均可预测AIS患者的溶栓近期预后,且三者联合的预测价值最高,具有一定的临床预测价值。

**[关键词]** 中性粒细胞与淋巴细胞计数比值;尿酸;预后营养指数;急性缺血性脑卒中;溶栓近期预后

## Analysis of the predictive value of NLR and UA combined PNI on short-term prognosis of thrombolysis in patients with acute ischemic stroke

ZHANG Qian<sup>1,2</sup>, CHEN Ouying<sup>1\*</sup>, ZHANG Zhanwei<sup>2</sup>, XU Shilai<sup>2</sup>

(1. School of nursing, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, China, 410000; 2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, China, 410000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the predictive value of neutrophil to lymphocyte count ratio (NLR), uric acid (UA) combined with prognostic nutrition index (PNI) in the short-term prognosis of patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 124 AIS patients admitted to the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from September 2021 to December 2022 were retrospectively selected as the study subjects. They were divided into two groups: a good group ( $n=83$ ) and a poor group ( $n=41$ ) based on their prognosis 3 months after treatment. General data and Levels of NLR, UA and PNI in both groups were compared. Multivariate logistic regression analysis was used to determine the factors influencing the short-term prognosis of AIS patients undergoing thrombolysis. Receiver characteristic curve (ROC) analysis was used to assess the predictive value of NLR, UA and PNI levels for the short-term prognosis of AIS patients undergoing thrombolysis. **Results** The age, onset to thrombolytic time, serum levels of Hcy, LDL-C, TC and NLR in the good group were lower than those in the poor group. The UA level and PNI score were higher in the good

基金项目:湖南省教育厅科学研究项目(22A0248)

作者单位:1. 湖南中医药大学护理学院,湖南,长沙 410000

2. 湖南中医药大学第一附属医院神经外科,湖南,长沙 410000

\*通信作者:陈偶英, E-mail: 1577554027@qq.com

group compared to the poor group, with statistical significance ( $t=3.038, 4.258, 4.624, 5.702, 4.759, 3.681, 3.684, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that young age, short time from onset to thrombolysis, low serum Hcy, LDL-C, TC and NLR levels, as well as high UA and PNI levels, were protective factors for the short-term prognosis of AIS patients undergoing thrombolysis ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that the AUC area of NLR, UA, PNI and their combination in predicting the short-term prognosis of AIS patients was 0.737, 0.657, 0.703 and 0.893, respectively. The combined value of the three was significantly high ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** NLR, UA and PNI can predict the short-term prognosis of AIS patients. The combination of NLR, UA and PNI has the highest predictive value, making it clinically valuable for predicting outcomes.

**[KEY WORDS]** NLR; UA; AIS

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是由于大脑供血动脉因为粥样硬化而引起动脉狭窄闭塞,脑供血不足而导致脑组织坏死,该疾病在老年群体中的发病率较高,且呈年轻化趋势,若不及时治疗,可引起多种棘手的并发症<sup>[1-2]</sup>。目前临床上治疗 AIS 通常采用静脉溶栓,该法可迅速对缺血病灶进行再灌注,恢复脑内的稳定供血,已在临床上取得良好的疗效<sup>[3]</sup>。但由于 AIS 的发生较为复杂,经静脉溶栓治疗后,患者的预后过程中依然会受到一些因素的影响使得卒中复发,这对患者的生命安全产生巨大的威胁<sup>[4]</sup>。故在进行静脉溶栓治疗的同时,应采取有效的检测手段,来确保患者治疗的有效性,提高患者的安全程度。中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(Neutrophil to lymphocyte count ratio, NLR)、尿酸(Uric acid, UA)水平及预后营养指数(Prognostic nutritional index, PNI)是临床常用的检测指标,本研究通过分析 NLR、UA 水平联合 PNI 对 AIS 患者的溶栓近期预后的预测价值,旨在为临床预测 AIS 患者的溶栓近期预后情况提供一定的经验。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取湖南中医药大学附属第一医院于 2021 年 9 月至 2022 年 12 月收治的 124 例 AIS 患者为研究对象。纳入标准:①年龄分布 18~75 岁;②符合《急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识 2018 版》<sup>[5]</sup>中所述诊断标准,且经临床检查确诊者;③发病时长 $\leq 4.5$  h;④患者或其家属对本研究知情;⑤采用阿替普酶进行溶栓治疗。排除标准:①3 个月曾进行过颅内手术或有头部创伤史;②存在既往颅内出血史;③长期进行抗凝血治疗或近期曾进行抗凝治疗;④合并凝血功能障碍;⑤合并癌症;⑥心、肝、肾功能严重不全者。本研究已通过

湖南中医药大学附属第一医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

所有患者均使用阿替普酶进行静脉溶栓,并收集所有患者的以下数据。

#### 1.2.1 一般资料

收集所有患者的一般资料,包括性别、年龄、体质指数(Body mass index, BMI)、吸烟史、糖尿病史、高血压史、发病至溶栓时间等;

#### 1.2.2 血清学指标

所有患者均在溶栓前,取其外周静脉血液 5 mL,经离心速度 3 000 r/min,离心半径 10 cm 离心 15 min 后,取其上层清液进行 Hcy、LDL-C、TC、TG、NLR、UA、中性粒细胞总数(Total neutrophil count, TNC)、淋巴细胞总数(Total lymphocyte count, TLC)、血清白蛋白(Serum albumin, ALB)等血清学指标检测。采用血细胞分析仪检测患者的 TNC、TLC、ALB 等血细胞指标,由公式  $NLR = \text{中性粒细胞绝对值} / \text{淋巴细胞绝对值}$  求出 NLR 值;由公式  $PNI = 10 * ALB (\text{g/dL}) + 0.005 * TLC (/\text{mm}^3)$  计算得到 PNI。采用比色法(试剂盒由上海抚生实业有限公司提供)检测患者的 UA。

#### 1.2.3 随访情况

经静脉溶栓治疗后,对患者进行 3 个月随访,采用改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS)<sup>[6]</sup>对患者进行近期预后评估,该量表共 6 分,0 分表示患者预后无任何症状;1~2 分代表患者存在单侧肢体麻木,但可独立完成日常活动;3~4 分代表患者上肢和下肢存在无力感,无法自行进行日常活动,需要依赖他人;5~6 分为患者卧床并存在尿失禁情况或死亡。当 mRS 评分 $>2$ 分时,说明患者中、重度残疾或死亡,为预后不良;mRS 评分 $\leq 2$ 分时,说明患者可在无他人帮助的情况下进行活动,为预后良好,并根据随访期间患者的预后情况,将患者分为预后良好组( $n=83$ )和预后不良组( $n=41$ )。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。计数资料采用  $n(\%)$  表示,用  $\chi^2$  检验,计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,用  $t$  检验。采用多因素 logistic 回归分析判断影响 AIS 患者溶栓近期预后的影响因素;采用受试者特征曲线(ROC)分析 NLR、UA 和 PNI 水平对 AIS 患者溶栓近期预后的预测价值。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的临床资料和血清学指标比较

两组患者的性别、吸烟史、糖尿病史、高血压史、BMI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );良好组的年龄、发病至溶栓时间、血清 Hcy、LDL-C、TC、NLR 水平均低于不良组,UA 和 PNI 水平均高于不良组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者的临床资料和血清学指标比较  
[ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

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

项目	良好组 ( $n=83$ )	不良组 ( $n=41$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别 男/女	34(40.96)/ 49(59.04)	18(43.90)/ 23(56.10)	0.097	0.755
吸烟史	46(55.42)	21(51.22)	0.195	0.659
糖尿病史	26(31.33)	16(39.02)	0.726	0.394
高血压史	31(37.35)	19(46.34)	0.922	0.337
年龄(岁)	56.71 $\pm$ 2.07	57.96 $\pm$ 2.32	3.038	0.003
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	21.67 $\pm$ 2.58	21.32 $\pm$ 2.50	0.718	0.474
发病至溶栓时间(h)	3.68 $\pm$ 0.42	4.61 $\pm$ 0.38	11.961	<0.001
Hcy( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	26.38 $\pm$ 5.96	31.24 $\pm$ 6.02	4.258	<0.001
LDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ )	8.86 $\pm$ 0.52	9.38 $\pm$ 0.71	4.624	<0.001
TC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.72 $\pm$ 0.84	5.66 $\pm$ 0.91	5.702	<0.001
TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.46 $\pm$ 0.45	1.52 $\pm$ 0.64	0.605	0.547
NLR	6.06 $\pm$ 1.03	7.10 $\pm$ 1.35	4.759	<0.001
UA( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	464.92 $\pm$ 87.89	413.65 $\pm$ 85.73	3.681	<0.001
PNI(分)	57.25 $\pm$ 7.44	52.17 $\pm$ 6.76	3.684	<0.001

### 2.2 影响 AIS 患者溶栓近期预后的多因素 logistic 回归分析

以 AIS 患者溶栓近期预后的良好情况(0=良好,1=不良)为因变量,年龄小(0=否,1=是)、发病至溶栓时间(0=短,1=长)、血清 Hcy、LDL-C、TC、NLR、UA 和 PNI 水平为自变量,进行多因素 logistic 回归分析。多因素 logistic 回归分析结果显示,年龄、发病至溶栓时间、血清 Hcy、LDL-C、TC、NLR 和 UA、PNI 水平均是 AIS 患者溶栓近期预后的影响因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 影响 AIS 患者溶栓近期预后的多因素 logistic 回归分析  
Table 2 logistic regression analysis of multiple factors affecting the short-term prognosis of AIS patients with thrombolysis

指标	$\beta$ 值	SE 值	WALD	OR 值	95% CI	$P$ 值
年龄	0.225	0.071	10.043	1.252	1.090~1.439	0.002
发病至溶栓时间	0.476	0.094	25.642	1.610	1.339~1.935	<0.001
Hcy	0.262	0.109	5.778	1.300	1.050~1.609	0.016
LDL-C	0.123	0.048	6.566	1.131	1.029~1.242	0.010
TC	0.159	0.063	6.370	1.172	1.036~1.326	0.012
NLR	0.425	0.151	7.922	1.530	1.138~2.056	0.005
UA	-0.006	0.003	4.000	0.994	0.988~1.000	0.046
PNI	-0.236	0.061	14.968	0.790	0.701~0.890	<0.001

### 2.3 NLR、UA 和 PNI 对 AIS 患者溶栓近期预后的预测价值

ROC 曲线显示,NLR、UA、PNI 及三者联合对预测 AIS 患者溶栓近期预后检测效果高于单一检测( $P < 0.05$ )。见表 3、图 1。

表 3 NLR、UA 和 PNI 对 AIS 患者溶栓近期预后的预测价值  
Table 3 The predictive value of NLR, UA and PNI in the short-term prognosis of AIS patients with thrombolysis

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度 (%)	敏感度 (%)	约登指数	$P$ 值
NLR	0.737	0.635~0.838	6.54	73.2	71.1	0.44	<0.05
UA	0.657	0.557~0.758	414.36	51.2	74.7	0.26	<0.05
PNI	0.703	0.609~0.796	54.13	71.7	68.3	0.39	<0.05
三者联合	0.893	0.834~0.952		80.7	92.7	0.73	<0.05

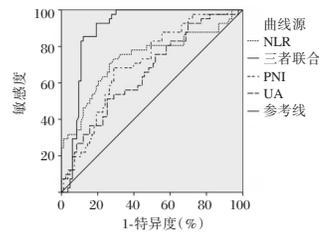


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

脑卒中是临床常见的疾病,而急性缺血性脑卒中(AIS)是脑卒中中最常见的类型,具有高致残、高死亡、高复发的风险,已成为现代老年群体生活质量和生命健康安全的重大隐患<sup>[7]</sup>。AIS 的发生涉及到许多复杂的病理过程,其中包括炎症反应、高血压、高血糖、高血脂等危险因素,从而促进动脉粥样硬化及血栓的形成。目前已有许多研究<sup>[8]</sup>显示,血小板在 AIS 的发生中起着巨大的作用,血小板可收到相关信号的刺激,被激活并且参

与凝血酶介导的信号传导过程,诱发一系列生物化学反应形成血栓。由于阿替普酶可以结合血栓中的纤维蛋白以及纤溶酶蛋白原,促进合成纤溶酶来溶解血栓,目前已被广泛应用于临床 AIS 患者的治疗,但有研究显示,患者静脉溶栓的预后受到多种因素的影响,危害着患者的恢复<sup>[9-10]</sup>。因此,本研究通过观察 NLR、UA、PNI 三种临床常见的诊断指标对 AIS 患者溶栓预后情况的预测价值,加强相关措施从而提高患者预后效果。

多数研究<sup>[11]</sup>指出 AIS 患者的溶栓近期预后受到血脂、炎症因子、梗死面积和时间等多个因素的影响。本研究结果显示,预后良好组患者的年龄、发病至溶栓时间、血清 Hcy、LDL-C、TC、NLR 水平均低于不良组,UA 和 PNI 水平均高于不良组;且多因素 logistic 回归分析结果显示 NLR、UA、PNI 均是 AIS 患者溶栓近期预后的影响因素,差异有统计学意义。有研究显示<sup>[12]</sup>,白细胞与血小板之间的相互作用可影响炎症反应的调控,从而参与动脉粥样硬化的发生,且影响脑卒中病情发展过程中的整个免疫病理过程。AIS 早期发展过程中,动脉闭塞引起部分脑组织出现缺血死亡,产生大量的炎症因子和损伤相关因子,这些因子会通过激活中枢神经系统常驻细胞,从而诱导炎症细胞转移、浸润缺血区域,大量的炎症细胞可破坏血脑屏障,使神经组织出现免疫暴露,促进了脑组织的损伤<sup>[13]</sup>。在张洁等<sup>[14]</sup>的研究结果表明,中性粒细胞的富集可加大 AIS 患者脑梗死面积,而淋巴细胞则会释放抗炎因子和组织修复因子来保护缺血的脑组织,从而缓解 AIS 的发展;因此 NLR 对于 AIS 的预后预测具有一定的作用,且 NLR 越大代表 AIS 患者的溶栓短期预后效果越差,与本研究结果接近。PNI 是通过联合白蛋白和淋巴细胞计算得到的数值,目前主要用于外科手术患者的预后评估和癌症患者的营养预测,有研究显示<sup>[15]</sup>PNI 也可在一定程度上反映 AIS 患者溶栓后的免疫细胞富集情况,且还可从营养状况方面判断患者的治疗效果,从而评估患者的溶栓短期预后。

尿酸是常见的血检指标,目前的共识均认为高尿酸血症会引发一系列机体代谢过程异常,从而促进脑梗死的发生,但近年来的研究发现,血尿酸保持一定水平的升高有助于 AIS 早期神经功能的恢复,且维持适当的高尿酸水平有利于 AIS 患者的溶栓预后,其机理可能与尿酸可抑制机体炎

症反应引起的血管和血脑屏障的损伤有关<sup>[16]</sup>。本研究结果还显示,通过 NLR、UA、PNI 三者来预测 AIS 患者溶栓近期预后均具有一定的价值,当三者联合预测时,其特异度和敏感度最好,且三种指标数据在临床上较易获取,可有效辅助医师对 AIS 患者溶栓近期预后进行判断并加以干涉,保障患者的生命安全。

综上所述,NLR、UA、PNI 均是 AIS 患者溶栓近期预后情况的影响因素,三者在 AIS 的预后中各自发挥着重要的作用,可用于预测 AIS 患者溶栓后的近期预后,且三者联合的效果最优。由于本研究样本容量有效,研究结果存在一定的局限,未来还需要进一步扩大样本量的纳入,使研究结果更加严谨。

## 参考文献

- [1] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136-144.
- [2] Gutierrez SAS, Co COC, COC, et al. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis Administration in an Acute Ischemic Stroke Patient with Chronic Pontine Microbleeds, a Case Report [J]. Interdisciplinary Neurosurg, 2021, 23: 100964.
- [3] 汪国宏,朱幼玲,吴建贤,等.急性缺血性脑卒中伴有 H 型高血压患者血 HCY 与颈动脉风险指标的相关研究[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(2): 173-177.
- [4] 卢志杰,尹泽钢,谢馨,等.两种评分用于识别急性缺血性脑卒中患者中类卒中的有效性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(10): 1073-1075.
- [5] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(11): 897-901.
- [6] Jin T, Chen D, Chen Z, et al. Post-Thrombolytic D-Dimer Elevation Predicts Symptomatic Intracranial Hemorrhage and Poor Functional Outcome After Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients [J]. Neuropsych Dis Treatm, 2022, 2022(18): 2737-2745.
- [7] 姚涛,田柏淋,湛彦强,等.急性缺血性脑卒中患者体质量指数与临床预后及病死率的相关性[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(20): 3188-3192.
- [8] 司峥,陈栋肖,汪敬业. Dickkopf-1 联合血小板-纤维蛋白凝块强度对急性缺血性脑卒中患者复发的风险评估价值[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(11): 1319-1322.
- [9] Sofia O, Ignacio R, Lucas L, et al. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress. [J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(34): 4246-4260.
- [10] 柳雅洁,李自如,袁军.急性缺血性脑卒中血管内治疗预后影响因素的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(11): 637-640.

# 孕中期血清甲胎蛋白、游离-β亚基-促绒毛膜性腺激素在胎儿开放性神经管缺陷诊断中的作用研究

戴秀丽 吴英\*

**[摘要]** **目的** 探讨孕中期血清甲胎蛋白(AFP)、游离-β亚基-促绒毛膜性腺激素(free-β-HCG)在胎儿开放性神经管缺陷(ONTD)诊断中的作用。**方法** 选取2019年7月至2022年7月苏州市中西医结合医院(木渎人民医院)收治的150例疑似胎儿ONTD的孕妇,以引产或分娩结果为金标准,分析孕妇血清AFP、free-β-HCG检测结果。根据金标准分为发生组( $n=33$ )和未发生组( $n=117$ ),分析血清AFP、free-β-HCG水平及二者联合检测ONTD的诊断效能。分析血清AFP、free-β-HCG水平单独及二者联合检测对不同类型ONTD的诊断符合率。**结果** 通过引产或分娩结果显示,共有33例ONTD胎儿;经血清AFP水平检查显示,共有26例ONTD胎儿;经血清free-β-HCG水平检查显示,共有27例ONTD胎儿;血清AFP、free-β-HCG水平联合检查显示,共有32例ONTD胎儿。与血清AFP、free-β-HCG单独检查比较,联合检查有较高的灵敏度90.91%和准确率96.67%,较低的漏诊率9.10%。与血清AFP、free-β-HCG单独检查相比,联合检查对于脊柱裂胎儿检出率较高( $P<0.05$ )。**结论** 联合检测孕中期血清AFP、free-β-HCG水平可提高ONTD诊断的准确率,可为孕中期胎儿ONTD的筛查提供一种新的有效手段。

**[关键词]** 开放性神经管缺陷;甲胎蛋白;游离-β亚基-促绒毛膜性腺激素

## The role of serum alpha - fetoprotein, free - β subunit - chorionic gonadotropin in the diagnosis of fetal open neural tube defects in the second trimester of pregnancy

DAI Xiuli, WU Ying\*

(Ultrasound Department, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Mudu People's Hospital), Suzhou, Jiangsu, China, 215101)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the role of serum alpha-fetoprotein (AFP) and free-β-human chorionic gonadotropin (free-β-HCG) in fetal open neural tube defects (ONTD). **Methods** A total of 150 pregnant women with suspected fetal ONTD admitted to Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Mudu People's Hospital) from July 2019 to July 2022 were selected. The results of serum AFP and free-β-HCG in pregnant women were analyzed using induced labor or delivery as the gold standard. Based on the gold standard, they were divided into the occurrence group ( $n=33$ ) and the non-occurrence group ( $n=117$ ). The diagnostic efficacy of serum AFP, free-β-HCG levels, and their combined detection for ONTD were analyzed. The diagnostic coincidence rates of serum AFP, free-β-HCG levels alone and their combined detection for different types of ONTD were also analyzed. **Results** The results of induced labor or delivery showed that there were 33 ONTD fetuses. A total of 26 ONTD fetuses were detected by serum AFP levels, while 27 were detected by serum free-β-HCG levels. In 32 cases of ONTD fetuses a combined detection of serum AFP and free-β-HCG levels were conducted. Compared to using serum AFP and free-β-HCG levels alone, the combined examination showed a higher sensitivity of 90.91% and accuracy of 96.67%, with a lower missed diagnosis rate of 9.10%. Additionally, the combined examination had a higher detection rate for spina bifida fetuses compared to using serum AFP and free-β-HCG levels alone, and this difference was statistically signifi-

基金项目:苏州市科技发展计划(民生科技-医疗卫生应用基础研究[第二批])项目(SYSD2018047)

作者单位:苏州市中西医结合医院(木渎人民医院)超声科,江苏,苏州 215101

\*通信作者:吴英, E-mail:59690396@qq.com

cant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combined detection of serum AFP and free- $\beta$ -HCG levels in the second trimester can enhance the accuracy of ONTD diagnosis and offer a new and effective method for screening fetal ONTD in the second trimester.

**[KEY WORDS]** Open neural tube defect; Alpha fetoprotein; Free  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin

目前,我国新生儿出生缺陷的发生率约为5.6%,近年来我国新生儿出生缺陷率居高不下,产前筛查能够有效预防以及降低新生儿出生缺陷率<sup>[1]</sup>。血清学筛查是最常用的产前筛查方法,孕中期血清学筛查不仅有开放性神经管缺陷(open neural tube defect, ONTD),还包括唐氏综合征(down syndrome, DS)、18-三体综合征,以上的先天性缺陷很难通过人为干预改善症状<sup>[2]</sup>。孕中期血清学筛查包括检测孕妇血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、游离- $\beta$ 亚基-促绒毛膜性腺激素(free- $\beta$  subunits-promoting human chorionic gonadotropin, free- $\beta$ -HCG)等指标水平,结合孕妇的年龄、BMI、孕周等信息进行综合风险的评估,计算出胎儿患 ONTD、DS 和 18-三体综合征的风险值,方法简便、无创、价格便宜,能够在早期筛查和诊断严重的出生缺陷,进行产前干预从而提升人口质量<sup>[3]</sup>。目前,已有血清 AFP 在筛查胎儿开放性神经管缺陷中的研究,本研究通过检测孕中期孕妇血清 AFP、free- $\beta$ -HCG 水平筛查胎儿 ONTD,以期对 ONTD 的筛查诊断提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月至 2022 年 7 月苏州市中西医结合医院(木渎人民医院)收治的 150 例产前检查显示存在高风险 ONTD 的孕妇<sup>[4]</sup>作为研究对象,平均年龄( $28.24\pm 5.58$ )岁,孕周平均( $17\pm 1.21$ )周。该研究经本院伦理委员会批准后实施,所有研究对象或其家属签署知情同意书。

纳入标准:①所有研究对象经 B 超检查均为单胎妊娠;②临床资料完整。排除标准:①不良妊娠史者;②辅助生育者;③患有妇科疾病者,如子宫肌瘤等;④患有心肝肾等慢性疾病者;⑤有妇科疾病治疗史者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 样品采集和保存

所有研究对象入院当日空腹抽取静脉血 5 mL,室温静置 30 min 后,3 000 rpm 离心 15 min,

(离心半径 200 px),取上层血清,密封放置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待用。

#### 1.2.2 血清 AFP、free- $\beta$ -HCG 水平检测

采用放射免疫法检测血清 AFP(货号:ml092666)、free- $\beta$ -HCG(货号:ml022674)水平,所有试剂盒采购自上海酶联生物科技有限公司,严格按照仪器或试剂盒说明书进行操作。分析 AFP、free- $\beta$ -HCG 指标对应的中位数倍数(MOM 值),使用产前筛查风险软件计算风险率。血清 AFP、free- $\beta$ -HCG 正常范围分别是(0.5~2.5) MOM、(0.5~2.5) MOM,超出该范围则视为异常<sup>[5]</sup>。

#### 1.2.3 观察指标

以引产结果为“金标准”,引产后观察胎儿头颅、脊柱、腹腔、四肢、胎盘、脐带等是否存在畸形,观察胎儿是否有神经管畸形,检查脊柱切面和颅脑面,根据相关标准进行诊断<sup>[4]</sup>。比较血清 AFP、free- $\beta$ -HCG 水平及二者联合对 ONTD 胎儿检查的诊断价值,包括灵敏度、特异度、准确率、漏诊率、误诊率、阳性预测值和阴性预测值;灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性) $\times 100\%$ ,特异度=真阴性/(真阴性+假阳性) $\times 100\%$ ,准确率=(真阴性+真阳性)/(真阳性+真阴性+假阳性+假阴性) $\times 100\%$ ,漏诊率=假阴性/(真阳性+假阴性) $\times 100\%$ ,误诊率=假阳性/(真阴性+假阳性) $\times 100\%$ ,阳性预测值=真阳性/(真阳性+假阳性) $\times 100\%$ ,阴性预测值=真阴性/(真阴性+假阴性) $\times 100\%$ <sup>[6]</sup>。比较血清 AFP、free- $\beta$ -HCG 水平及二者联合检查对不同类型的 ONTD 胎儿的检出率。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件进行统计学分析,计数资料用  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验; $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 引产或产后检查结果

通过引产或分娩结果证实,150 例孕中期疑似胎儿 ONTD 中,33 例为胎儿 ONTD,发生率为 22.00%(33/150)。其中,无脑畸形 6 例,脑积水 8 例,脊柱裂 12 例,脑及脑膜膨出 7 例。

## 2.2 血清 AFP、free-β-HCG 单独及联合诊断

经血清 AFP 水平检查显示,共 26 例 ONTD 胎儿;经血清 free-β-HCG 水平检查显示,共 27 例 ONTD 胎儿;经血清 AFP、free-β-HCG 水平联合检查显示,共 32 例 ONTD 胎儿。见表 1。

表 1 血清 AFP、free-β-HCG 水平单独及联合诊断结果

引产或分娩结果	血清 AFP		血清 free-β-HCG		联合检查		总计
	+	-	+	-	+	-	
+	20	13	20	13	30	3	33
-	6	111	7	110	2	115	117
总计	26	124	27	123	32	118	150

## 2.3 血清 AFP、free-β-HCG 单独及联合诊断效能

与血清 AFP、血清 free-β-HCG 单独检查相比,联合检查灵敏度 90.91%、准确率 96.67% 较高,漏诊率 9.10% 较低 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

## 2.4 不同类型神经管畸形胎儿的检出率

与血清 AFP、free-β-HCG 单独检查相比,联合检查对于脊柱裂胎儿检出率较高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同类型神经管畸形胎儿的检出率 [ $n(\%)$ ]

检查方法	无脑畸形 ( $n=6$ )	脑积水 ( $n=8$ )	脊柱裂 ( $n=12$ )	脑及脑膜膨出 ( $n=7$ )
血清 AFP	4(66.67)	7(87.50)	4(33.33)	5(71.43)
血清 free-β-HCG	4(66.67)	5(62.50)	5(41.67)	6(85.71)
联合检查	5(83.33)	7(87.50)	11(91.67)	7(100)
$\chi^2$ 值	0.069	0.568	7.003	0.875
$P$ 值	0.966	0.753	0.030	0.646

## 3 讨论

ONTD 是一种胎儿常见的严重先天性疾病,由于神经管无法闭合而造成这种缺陷。ONTD 通常发生在怀孕 4 周之前,有多种形式,包括无脑畸形、脊髓脊膜膨出、脊柱裂等。ONTD 可导致堕胎、婴

儿死亡或死产。产前筛查是我国目前减少出生人口缺陷的主要方法<sup>[7]</sup>。相关研究发现<sup>[8]</sup>,ONTD 的发生率占先天缺陷的 20%~25%,目前该疾病无有效的治疗方法,患儿出生后不仅会加重社会与家庭负担,还会对患儿家属造成严重的影响。因此进行产前血清学筛查,对提高人口质量有积极作用。相关研究发现<sup>[9]</sup>,在 1 848 例孕中期高风险产妇产妇检查中发现无脑儿 11 例、脊柱裂 36 例、脑膨出 9 例、NTD 91 例,检出率为 7.95% (147/1848),本研究中检出率为 22.00% (33/150),本研究的检出率较高可能和纳入病例的自身情况有关。

胎儿 ONTD 是一种先天性疾病,孕妇血清 AFP 水平升高提示胎儿患 ONTD 风险较高,孕中期产前检查可以及时发现 ONTD 胎儿,从而对孕妇终止妊娠,提高优生率及人口质量。目前,血清 AFP 水平检测是孕期筛查疾病胎儿的重要方法,血清 AFP 水平与胎儿的生长发育有关<sup>[10]</sup>。有研究证明<sup>[11]</sup>,孕妇高 AFP 水平与不良妊娠结局相关,AFP 可以作为预测不良妊娠结局的血清标志物。相关研究证明<sup>[12]</sup>,AFP 是筛查 ONTD 胎儿的生物标志物,并且 AFP 的风险模型的敏感性和特异性较高。本研究中,通过血清 AFP 检测出 26 例 ONTD 胎儿,但单独检测诊断的灵敏度、准确率均不高,并且漏诊率较高。

free-β-HCG 是一种糖蛋白,在孕妇怀孕早期时胎盘发育合成大量 freeβ-hCG,到孕中期胎盘发育逐渐成熟,free-β-HCG 合成量降低。有研究表明,在胎儿患有唐氏综合症的孕妇中,free-β-HCG 的水平比同时期的正常孕妇高 2 倍以上<sup>[13]</sup>。还有研究表明<sup>[14]</sup>,母体血清 free-β-HCG 水平较高,胎儿出现非整倍体的风险越高。本研究中,通过血清 freeβ-hCG 检测出 27 例 ONTD 胎儿,单独检测诊断的灵敏度、准确率不高。相关研究证明<sup>[15]</sup>,孕中期孕妇血清 free-β-HCG 和 AFP 指标对筛查 ONTD 胎儿表现出较高的敏感性和特异性,使用 AFP 和 free-β-HCG 构建的风险模型表现出更好的筛选效率。还有研究证明<sup>[16]</sup>,检测血清 free-β-HCG 和

表 2 血清 AFP、free-β-HCG 单独及联合诊断效能 (%)

检查方法	灵敏度	特异度	准确率	漏诊率	误诊率	阳性预测值	阴性预测值
血清 AFP	60.61 (20/33)	94.87 (111/117)	87.33 (131/150)	39.39 (13/33)	5.13 (6/117)	76.92 (20/26)	89.52 (111/124)
血清 free-β-HCG	60.61 (20/33)	94.02 (110/117)	86.67 (130/150)	39.39 (13/33)	5.98 (7/117)	74.07 (20/27)	89.43 (110/123)
联合检查	90.91 (30/33)	98.29 (115/117)	96.67 (145/150)	9.10 (3/33)	1.71 (2/117)	93.75 (30/32)	97.46 (115/118)
$\chi^2$ 值	7.913	1.828	10.630	7.913	1.828	3.117	5.600
$P$ 值	0.019	0.401	0.005	0.019	0.401	0.210	0.061

AFP对孕中期孕妇的产前唐氏综合征筛查具有较高的可靠性,对产妇出现ONTD评估有较好的预测价值。本研究发现,采用血清AFP、free- $\beta$ -HCG水平联合检测的灵敏度、准确率显著升高,漏诊率显著降低,诊断效能提高,与上述文献报道结果趋势相一致,可为孕中期检查胎儿ONTD提供了参考。张彦春等<sup>[17]</sup>研究结果表明,对孕中期孕妇进行血清AFP、free- $\beta$ -HCG水平联合产前检查对胎儿DS的效果较好,检出率和特异度较高。

相关研究发现,NT超声、血清AFP水平联合检查对隐性脊柱裂以及脑膨出胎儿的检出率较高<sup>[5]</sup>,本研究结果与这一研究结果相一致。对于脊柱裂胎儿,血清AFP、free- $\beta$ -HCG水平联合检查的检出率均显著高于二者单独检测,说明二者联合检测的效能较好,联合检查能够更加准确地对胎儿ONTD进行诊断,有较高的临床应用价值。

综上所述,血清AFP、free- $\beta$ -HCG水平联合检查对孕中期孕妇胎儿ONTD检查诊断效能较高,能够有效提高灵敏度、准确率,可为临床诊断ONTD提供更多的参考依据。

## 参考文献

- [1] 魏娜,张俊梅,郝超,等.聊城地区孕中期母血清学筛查标志物中位数的建立及应用[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(3):94-96+112.
- [2] 叶和义,王琼,刘金平,等.安庆市9030例孕中期血清学筛查结果分析[J].中国妇幼保健,2021,36(18):4184-4186.
- [3] 段争芳,黄金艺,张艳红,等.孕中期母血清学产前筛查高风险率评价筛查质量方法探索[J].中国卫生标准管理,2023,14(2):26-31.
- [4] 胎儿常见染色体异常与开放性神经管缺陷的产前筛查与诊断技术标准第一部分:中孕期母血清学产前筛查[J].中国产前诊断杂志(电子版),2011,3(3):42-47.
- [5] 马晓梅,杨美霞.高龄孕妇血清AFP、F- $\beta$ -hCG及uE3水平与不良妊娠结局的相关性[J].中国计划生育学杂志,2021,29(8):1749-1752.
- [6] 齐凤娇,常利娜.NT超声联合血清AFP水平检测在接受产前筛查胎儿神经管畸形诊断中的应用[J].广州医药,2023,54(1):84-86+98.
- [7] 邹旷妮,姜春蓉,张素蓉.孕中期子宫动脉多普勒超声血流参数联合血清学指标预测不良妊娠结局的价值[J].发育医学电子杂志,2022,10(3):189-195.
- [8] 叶盛,张华.中孕期产前血清学筛查在产前诊断及指导妊娠结局中的应用效果观察[J].中国实用医药,2020,15(14):68-70.
- [9] 王永栋,刘彦强,王莹,等.产妇产中期检测血清AFP筛查胎儿神经管缺陷的价值评价[J].河北医药,2021,43(12):1898-1900.
- [10] Dong N, Gu H, Liu D, et al. Complement factors and alpha-fetoprotein as biomarkers for noninvasive prenatal diagnosis of neural tube defects[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1478(1):75-91.
- [11] Głowska-Ciemny J, Pankiewicz J, Malewski Z, et al. Alpha-fetoprotein (AFP) - new aspects of a well-known marker in perinatology[J]. Ginekol Pol, 2022, 93(1):70-75.
- [12] Chen Y, Wang X, Lu S, et al. The diagnostic accuracy of maternal serum alpha-fetoprotein variants (AFP-L2 and AFP-L3) in predicting fetal open neural tube defects and abdominal wall defects[J]. Clin Chim Acta, 2020, 507(1):125-131.
- [13] 陈卫青.早孕期血清游离人绒毛膜促性腺激素、妊娠相关血浆蛋白A检测预测21-三体综合征的临床意义[J].中国卫生检验杂志,2021,31(11):1347-1350.
- [14] Ghoshal I, Bolar Suryakanth V, Belle V S, et al. Role of Maternal Serum Human Placental Lactogen in First Trimester Screening[J]. Indian J Clin Biochem, 2019, 34(3):318-323.
- [15] Chen Y, Wang X, Chen Y, et al. Construction and predictive value of risk models of maternal serum alpha-fetoprotein variants and fetal open neural tube defects[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2022, 247(10):822-831.
- [16] Chen Y, Wang X, Li L, et al. New cut-off values for screening of trisomy 21, 18 and open neural tube defects (ONTD) during the second trimester in pregnant women with advanced maternal age[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1):776.
- [17] 张彦春,刘凯波,张雯,等.中孕期血清学筛查联合无创产前检测在唐氏综合征产前筛查与诊断中的应用[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2020,16(6):709-713.
- [11] 徐伟,李辉萍,王振,等.80岁及以上急性脑梗死患者静脉溶栓的预后影响因素分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(5):507-511.
- [12] Schrottmaier CW, Mussbacher M, Salzmann M, et al. Platelet-leukocyte interplay during vascular disease[J]. Atherosclerosis, 2020,307(prepublish):109-120.
- [13] Hwa YC, Collin L, Martin H, et al. Molecular Mechanisms of Neuroimmune Crosstalk in the Pathogenesis of Stroke[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(17):9486.
- [14] 张洁,黄云苑,宋凤卿,等.血小板参数和中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性缺血性脑卒中患者早期诊断及溶栓患者短期预后的评估[J].中国急救医学,2021,41(11):949-953.
- [15] 徐日.预后营养指数对胶质瘤患者预后的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(2):203-206.
- [16] 李博,李晓贝,胡冬青,等.阜阳太和县脑梗死患者复发情况及危险因素分析[J].华南预防医学,2021,47(5):638-641.

(上接第695页)

# 血清CYFRA21-1、CA125联合HPV DNA检测在宫颈癌早期筛查中的价值及病理特征研究

李彦英\* 黄平 张玲 苏梦亚 李玲玲 张纪妍

**[摘要]** 目的 分析血清细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、糖类抗原125(CA125)联合HPV DNA检测在宫颈癌早期筛查中的价值及病理特征。方法 选取2019年8月至2023年6月沧州市中心医院收治的宫颈癌患者152例为观察组,另选取同期在本院行体检且各项正常女性80名为对照组;对比两组血清CYFRA21-1、CA125水平以及HPV DNA检测结果;对比观察组不同手术病理结果及血清CYFRA21-1、CA125表达水平以及HPV DNA检测结果;以病理学检查为金标准,分析血清CYFRA21-1、CA125水平以及HPV DNA检测单独以及联合诊断宫颈癌的一致性;绘制ROC曲线,分析血清CYFRA21-1、CA125联合HPV DNA单独检测及联合检测宫颈癌的效能。结果 152例患者中,鳞状细胞癌104例,腺癌患者48例;其中轻度不典型增生66例、中度不典型增生57例、重度不典型增生29例。观察组血清CYFRA21-1、CA125水平以及HPV DNA阳性率均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );血清CYFRA21-1、CA125水平:鳞状细胞癌<腺癌,轻度不典型增生<中度不典型增生<重度不典型增生,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组不同分期、不同肿瘤增生类型的HPV DNA阳性率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );血清CYFRA21-1、CA125水平、HPV DNA检测单独以及联合诊断宫颈癌与病理学检查结果的一致性Kappa值分别为0.677、0.731、0.756、0.902;CA125+CYFRA21-1+HPV DNA联合检测的AUC为0.894,高于CA125、CYFRA21-1、HPV DNA单独检测( $P > 0.05$ )。结论 血清CYFRA21-1、CA125联合HPV DNA检测的诊断效能高于单一检测,提示三指标联合检测可显著提高宫颈癌早期筛查的诊断价值,可为制定临床治疗方案提供参考资料。

**[关键词]** CYFRA21-1; CA125; HPV DNA检测; 宫颈癌

## The value and pathological characteristics of serum CYFRA21-1 and CA125 combined with HPV DNA detection in early screening of cervical cancer

LI Yanying\*, HUANG Ping, ZHANG Ling, SU Mengya, LI Lingling, ZHANG Jiyan

(Department of Gynecology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 060000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the value and pathological characters of serum cytokeratin-19-fragment (CYFRA21-1), carbohydrate antigen 125(CA125) combined with HPV DNA detection in the early clinical diagnosis of cervical cancer. **Methods** 152 patients with cervical cancer admitted to Cangzhou Central Hospital from August 2019 to June 2023 were selected as the observation group. Another 80 normal women who underwent physical examinations in our hospital during the same period were chosen as the control group. The serum levels of CYFRA21-1 and CA125, as well as the detection results of HPV DNA were compared between the two groups. Furthermore, the different surgical pathological results, the expression levels of serum CYFRA21-1 and CA125, and the detection results of HPV DNA were compared within the observation group. Pathological examination served as the gold standard, and the consistency of serum CYFRA21-1, CA125 levels, HPV DNA detection, and combined detection in the diagnosis of cervical cancer were analyzed. Finally, ROC

基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(183302053)

作者单位:沧州市中心医院盆底诊疗科,河北,沧州 060000

\*通信作者:李彦英, E-mail:liyanying213@163.com

curves were used to analyze the value of serum CYFRA21-1, CA125 combined with HPV DNA detection for diagnosing cervical cancer. **Results** Among the 152 patients, 104 cases of squamous cell carcinoma and 48 cases of adenocarcinoma were found; There were 66 cases of mild dysplasia, 57 cases of moderate dysplasia and 29 cases of severe dysplasia. Among the 152 cases, 121 cases (80.13%) were positive for HPV DNA, of which 53 cases (43.80%) were positive for HPV16, 39 cases (32.23%) were positive for HPV18 and 88 cases (72.73%) were positive for other 12 samples. The serum CYFRA21-1, CA125 levels and HPV DNA positive rate in the observation group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). Serum CYFRA21-1 and CA125 levels: squamous cell carcinoma <adenocarcinoma, mild atypical hyperplasia <moderate atypical hyperplasia <severe atypical hyperplasia, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the HPV DNA positive rate between the observation group and different stages and types of tumor hyperplasia ( $P>0.05$ ). The consistency Kappa values for serum CYFRA21-1, CA125 levels, and HPV DNA detection alone and combined in the diagnosis of cervical cancer and pathological examination results were 0.677, 0.731, 0.756, and 0.902 respectively. The AUC of the combined detection of CA125 + CYFRA21-1 + HPV DNA was 0.894, which was higher than the separate detection of CA125, CYFRA21-1, and HPV DNA ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The diagnostic efficiency of serum CYFRA21-1, CA125 combined with HPV DNA detection is higher than that of single detection. This suggests that the combined detection of three indicators can significantly improve the diagnostic value of early screening for cervical cancer. This is not only beneficial for cervical cancer disease control, but also provides valuable information for the formulation of clinical treatment plans.

[KEY WORDS] CYFRA21-1; CA125; HPV DNA detection; Cervical cancer

宫颈癌是常见的女性恶性肿瘤,其发病率位居于女性恶性肿瘤的第二位,其死亡率极高,严重影响女性的身体健康<sup>[1]</sup>。近年来其发病率具有年轻化的趋势,我国每年有超过10万的新增病例。早期宫颈癌若得到积极、有效的治疗,其治愈率可达100%,且5年存活率可达80%~90%,因此宫颈癌的早期筛查备受重视<sup>[2]</sup>。有研究指出,对于宫颈癌患者进行早期诊断及治疗可有效提高患者的治愈率以及降低病死率<sup>[3]</sup>。宫颈癌患者无明显早期症状,一般在确诊时大多患者已为癌症中晚期,增加了疾病的治疗难度及复发率,因此如何实现疾病的早期诊断具有重要意义。血清细胞角蛋白19片、糖类抗原125(Carbohydrate antigen 125, CA125)等肿瘤标志物与HPV DNA检测方法不断应用于临床,使宫颈癌早期临床筛查取得了较大突破<sup>[4]</sup>。本文旨在分析血清CYFRA21-1、CA125联合HPV DNA检测在宫颈癌早期筛查中的价值及病理特征。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年8月至2023年6月沧州市中心医院收治的宫颈癌患者152例为观察组。纳入标准:①均符合宫颈癌的诊断标准<sup>[5]</sup>;②临床资料完整;③既往无手术治疗史;排除标准:①合并器官衰竭

者;②认知功能异常,无法正常交流者。③合并其他部位恶性肿瘤者。其中,平均年龄( $40.14\pm 4.51$ )岁;平均BMI( $18.51\pm 1.42$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。另选取同期在本院行体检各项正常女性80名为对照组,其中平均年龄( $40.73\pm 4.75$ )岁;平均BMI( $18.57\pm 1.36$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。两组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准同意。受试者或家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 CYFRA21-1、CA125检测

抽取两组研究对象5 mL空腹静脉血,所有样本均在室温下放置30 min,使用血型血清学离心机HT12MM,以3 500 r/min的转速离心8 min(离心半径为8 cm),提取血清,于4℃保存。采用磁微粒化学发光法检测CYFRA21-1(试剂由泰州泽成生物技术有限公司提供)。采用电化学发光法检测CA125[试剂由瑞博奥(广州)生物科技股份有限公司提供]。严格按照试剂盒说明书执行。

#### 1.2.2 HPV DNA检测

采用PCR-反向斑点杂交法检测HPV,其中包括HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、61、68、73、82等16种中高危型HPV以及HPV6、11、43等3种低危型HPV。将样本上的细胞洗脱于1 mL生理盐水中,洗脱液转至1.5 mL离心管中,使用台式高速离心机12 000 rpm离心5 min(离

心半径为 10 cm), 留取上清, 加 50  $\mu$ L DNA 提取液打匀, 于 100 $^{\circ}$ C 孵育 10 min 左右, 再使用台式高速离心机 12 000 rpm 离心 5 min (离心半径为 10 cm), 放置 4 $^{\circ}$ C 冰箱内待用。使用广州达安基因股份有限公司人乳头瘤病毒 (Human papillomavirus, HPV) 反向点杂交基因分型试剂盒 (国药准字 3401298) 进行检测。根据试剂盒说明书进行判断, 阳性: 杂交膜上相应位点呈边缘清晰的蓝色圆点, 并根据膜条中的 HPV 分布图, 判断 HPV 的基因亚型。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析, 计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 多组间采用  $F$  检验; 计数资料通过  $n(\%)$  表示, 并采用  $\chi^2$  检验; 采用 Kappa 一致性分析血清 CYFRA21-1、CA125 水平以及 HPV DNA 检测单独以及联合诊断宫颈癌的一致性; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 CYFRA21-1、CA125 联合 HPV DNA 单独检测及联合诊断宫颈癌的价值, 均以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 手术病理结果

152 例患者中, 鳞状细胞癌 103 例, 腺癌患者 49 例; 其中轻度不典型增生 66 例、中度不典型增生 57 例、重度不典型增生 29 例。

### 2.2 HPV DNA 检测结果

152 例患者中, 单纯 HPV DNA 检测阳性 121 例 (80.13%), 其中 HPV16 型阳性检出 53 例 (43.80%), HPV18 型阳性检出 39 例 (32.23%), 其他 12 种标本阳性检出 88 例 (72.73%)。

### 2.3 两组血清 CYFRA21-1、CA125 水平以及 HPV DNA 阳性表达

观察组血清 CYFRA21-1、CA125 水平以及 HPV DNA 阳性率均高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.4 观察组不同手术病理结果血清 CYFRA21-1、CA125 水平以及 HPV DNA 阳性表达

血清 CYFRA21-1、CA125 水平: 鳞状细胞癌 < 腺癌, 轻度不典型增生 < 中度不典型增生 < 重度不典型增生, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组不同分期、不同肿瘤增生类型的 HPV DNA 阳性率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组血清 CYFRA21-1、CA125 水平以及 HPV DNA 阳性表达比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of serum CYFRA21-1, CA125 levels and HPV DNA positive expression between the two groups [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

组别	$n$	CYFRA21-1 (ng/mL)	CA125 ( $\mu$ g/mL)	HPV DNA 阳性表达
对照组	80	1.17 $\pm$ 0.31	17.53 $\pm$ 4.16	20(25.00)
观察组	152	5.46 $\pm$ 1.97	53.32 $\pm$ 12.27	121(80.13)
$t/\chi^2$ 值		19.315	25.312	62.570
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 观察组不同手术病理结果血清 CYFRA21-1、CA125 水平以及 HPV DNA 阳性表达比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

Table 2 Comparison of serum CYFRA21-1, CA125 levels and HPV DNA positive expression in the observation group with different surgical and pathological results [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

组别	$n$	CYFRA21-1 (ng/mL)	CA125 ( $\mu$ g/mL)	HPV DNA 阳性表达
鳞状细胞癌	103	5.03 $\pm$ 2.14	48.35 $\pm$ 7.84	85(82.52)
腺癌	49	6.36 $\pm$ 1.52	63.77 $\pm$ 5.37	36(73.47)
$\chi^2/t$ 值		3.904	17.641	0.727
$P$ 值		<0.001	<0.001	0.394
不典型增生 轻度	66	4.51 $\pm$ 2.14	43.63 $\pm$ 8.72	50(75.76)
中度	57	5.65 $\pm$ 1.82 <sup>a</sup>	52.59 $\pm$ 7.33 <sup>a</sup>	45(78.95) <sup>a</sup>
重度	29	7.24 $\pm$ 0.93 <sup>ab</sup>	76.81 $\pm$ 4.74 <sup>ab</sup>	26(89.65) <sup>ab</sup>
$F/\chi^2$ 值		21.38	193.01	2.421
$P$ 值		<0.001	<0.001	0.298

注: 与轻度相比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。与中度相比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 血清 CYFRA21-1、CA125 水平及 HPV DNA 检测单独以及联合诊断的一致性分析

血清 CYFRA21-1、CA125 水平、HPV DNA 检测单独以及联合诊断宫颈癌与病理学检查结果的一致。见表 3。

表 3 血清 CYFRA21-1、CA125 水平及 HPV DNA 检测单独以及联合诊断的一致性分析

Table 3 Consistency analysis of serum CYFRA21-1, CA125 levels, and HPV DNA detection for individual and combined diagnosis

检查方式	Kappa 系数	一致性(程度)
CA125	0.677	中度
CYFRA21-1	0.731	高度
HPV DNA	0.756	高度
三者联合	0.902	极强

### 2.6 各指标对宫颈癌的诊断价值

CA125+CYFRA21-1+HPV DNA 联合检测的 AUC 为 0.894, 高于 CA125、CYFRA21-1、HPV DNA 单独检测 ( $P < 0.05$ )。见表 4、图 1。

表4 ROC分析结果

Table 4 ROC analysis results

预测因子	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P 值
CA125	80.71	71.17	0.591	0.512~0.669	<0.001
CYFRA21-1	81.93	73.48	0.605	0.528~0.683	<0.001
HPV DNA	85.62	78.82	0.650	0.573~0.727	<0.001
三者联合	92.38	90.85	0.894	0.842~0.947	<0.001

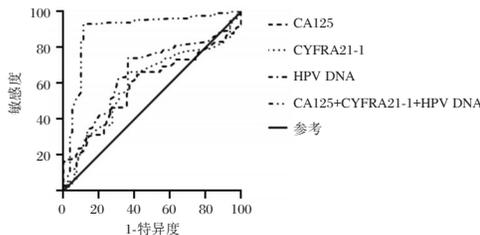


图1 各指标诊断宫颈癌的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of various indicators for diagnosing cervical cancer

### 3 讨论

宫颈癌是最常见的女性恶性肿瘤,在全球范围内,每年至少有20万女性死于宫颈癌<sup>[6]</sup>。早期宫颈癌通常没有明显症状,多数通过常规的妇科检查发现,当病灶扩散至宫颈周围组织,但未扩散到骨盆壁或下段阴道时,患者可能会感觉到骨盆区域的不适感和压迫感。据统计,由癌前病变发展成浸润癌需10年以上,因此早期筛查、诊断宫颈癌至关重要,可有效降低宫颈癌的发生概率以及死亡率<sup>[7]</sup>。

在本次结果说明血清CYFRA21-1、CA125可作为早期筛查宫颈癌的指标。CYFRA21-1为血清肿瘤标志物之一,也是角蛋白家族成员之一,其大量存在于人体正常组织表面,当发生宫颈癌前病变时,蛋白酶被充分激活,加快细胞降解速度,从而造成细胞角蛋白片段大量进入血液,导致血清CYFRA21-1浓度明显升高<sup>[8]</sup>。CYFRA21-1常被用于肺癌的早期诊断,对鳞癌的检出率可达70%,其特异性较高,是临床上皮细胞癌的首选肿瘤标志物。宫颈癌患者宫颈上皮细胞出现坏死或降解时,会使血液中CYFRA21-1水平明显升高,可联合其他肿瘤标志物对该疾病进行综合判断<sup>[9]</sup>。CA125是一种在胚胎发育过程中分泌的糖类蛋白,在正常机体中的表达量极低,当机体器官组织发生癌变时,细胞大量合成CA125,并将其释放入血,从而导致血液中CA125水平升高<sup>[10]</sup>。田祎等<sup>[11]</sup>指出,患宫颈癌患者比未患宫颈癌患者的CA125水平要明显升高,是由于患者在发生相应的炎症时,相应的CA125会

产生在子宫内膜的上皮细胞上。总之,血清肿瘤标志物可准确反映肿瘤的发展进程,且其操作简便,可对病情发展有一个较为详细的了解,但是其单独用于检测的价值不高,易被干扰<sup>[12]</sup>。

有研究报道,采用血清肿瘤标志物与HPV DNA联合检测可显著提高早期诊断宫颈癌的准确性<sup>[13]</sup>。HPV持续性感染是导致发生宫颈癌的重要因素之一,随着医学的深入研究,HPV DNA检验已逐渐成为筛选宫颈癌的重要方法之一。国内外大量文献均记载了HPV DNA分型检验的方法,该方法具有准确性、灵敏度高等优点,常被用于筛查宫颈癌<sup>[14]</sup>。也有学者指出,不同的HPV感染亚型对于宫颈癌的检出率不同,相较于其他HPV感染亚型而言,HPV52的感染率较高;同时HPV16的感染率会随着宫颈癌的病变程度逐渐增多,HPV16的致癌率极高,在检出后需特别注意进行一定的治疗预防<sup>[15]</sup>。HPV DNA可作为宫颈癌的筛查方法,但不能作为唯一的标准,需配合相应的肿瘤标志物检测,以获得患者病情的发展情况。

综上所述,血清CYFRA21-1、CA125联合HPV DNA检测的诊断效能高于单一检测,提示三指标联合检测可显著提高宫颈癌早期筛查的诊断价值,可为制定临床治疗方案提供参考资料。

### 参考文献

- [1] 高辉,曲冬颖. FTO调控FBXW7的m6A甲基化修饰促进宫颈癌放疗抵抗的机制研究[J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 20(3): 232-236.
- [2] 付芳华. 血清miR-32-5p、miR-409-3p表达在宫颈癌诊断和预后中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(21): 3084-3088.
- [3] 黑欢欢,冯忠波,张高飞,等. MRI多模态磁共振图像特征在宫颈癌早期诊断及疗效评估中的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(4): 140-142.
- [4] 刘永强,汪小玲. 肿瘤标志物和HPV检测在宫颈癌诊断中的价值及相互关系[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(8): 956-958.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 宫颈癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(3): 33-43.
- [6] 高跃丽,耿欣,张静亚,等. MRI评估宫颈术前临床分期与病理诊断的一致性及其预测预后的价值[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(5): 59-63.
- [7] 王瑜,康婉英,王光明,等. 3D-CRT、IMRT和VMAT放疗技术在早期宫颈癌根治术后辅助放疗中的应用[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(6): 56-60.

# 肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗后 APTT、PT、FIB 水平变化及其与预后的关系

赵洪飞<sup>1</sup> 刘金瑞<sup>2\*</sup> 马凤莲<sup>1</sup> 马幸<sup>3</sup> 刘卫永<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 分析肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗后活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (FIB) 水平变化及其与预后的关系。方法 选取 2018 年 2 月至 2023 年 1 月期间于郑州市第七人民医院接受输血治疗的 122 例肝硬化上消化道出血患者的病例资料,根据患者预后情况分为生存组 ( $n=102$ ) 与死亡组 ( $n=20$ )。收集患者一般资料以及输血治疗前及治疗 1 d 后血浆 APTT、PT、FIB 水平,分析 APTT、PT、FIB 水平变化与患者预后的关系。结果 生存组血制品总输注量、输注比例 (血浆、冷沉淀)、Child-pugh 分级 C 级比例、休克比例、腹水比例、肝性脑病比例、C 反应蛋白水平均低于死亡组,消化道首次出血比例、平均动脉压、白蛋白水平均高于死亡组,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 治疗后,两组 APTT、PT 水平均较治疗前高, FIB 水平均较治疗前低,但生存组 APTT、PT 水平较死亡组低, FIB 水平较死亡组高,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 经 Logistic 回归分析显示, Child-pugh 分级为 C 级、消化道非首次出血、休克、腹水、肝性脑病以及 APTT、PT 异常升高为肝硬化上消化道出血异体输血治疗患者不良预后的危险因素,平均动脉压、FIB 异常升高为患者不良预后的保护因素 ( $P<0.05$ ); 经 Pearson 相关性分析显示,患者消化道非首次出血以及输血治疗后 APTT、PT 水平与其不良预后成正相关,平均动脉压、FIB 水平与其不良预后成负相关 ( $P<0.05$ )。结论 肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗预后受其消化道出血次数及治疗后 APTT、PT、FIB 水平影响,上述指标变化可为患者的预后评估提供重要参考价值。

**[关键词]** 肝硬化; 上消化道出血; 异体输血; APTT; PT; FIB

## Changes of APTT, PT and FIB levels in patients with liver cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding following allogeneic blood transfusion and their relationship with the prognosis

ZHAO Hongfei<sup>1</sup>, LIU Jinrui<sup>2\*</sup>, MA Fenglian<sup>1</sup>, MA Xing<sup>3</sup>, LIU Weiyong<sup>1</sup>

(1. Department of Blood Transfusion, 2. Renal Transplantation and Kidney Disease Diagnosis and Treatment Center; 3. Department of Digestive Medicine, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450016)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the changes of activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and fibrinogen (FIB) levels in patients with liver cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding after allogeneic transfusion, and their relationship with the prognosis. **Methods** The medical records of 122 patients with liver cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding who received blood transfusions in the hospital from February 2021 to December 2023 were collected retrospectively. Based on prognosis, the patients were divided into two groups: the survival group ( $n=102$ ) and the death group ( $n=20$ ). General patient information, and plasma APTT, PT and FIB levels before blood transfusion and after 1 day of treatment were collected.

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20231322)

作者单位:1. 郑州市第七人民医院输血科,河南,郑州 450016

2. 郑州市第七人民医院肾移植肾脏病诊疗中心,河南,郑州 450016

3. 郑州市第七人民医院消化内科,河南,郑州 450016

\*通信作者:刘金瑞, E-mail: zhfljr@163.com

The relationship between changes in APTT, PT and FIB levels and the prognosis was analyzed. **Results** The proportions of total transfusion of blood products, blood transfusion (plasma, cryoprecipitate), Child-Pugh grade C, shock, ascites, hepatic encephalopathy, and C-reactive protein level in the survival group were lower than those in the death group. The proportion of first gastrointestinal bleeding, mean arterial pressure and albumin level in the survival group were higher than in the death group ( $P<0.05$ ). After treatment, APTT and PT in both groups were longer than before treatment, and FIB levels were lower than before treatment. However, APTT and PT in the survival group were shorter than those in the death group, and FIB level was higher than in the death group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis found that Child-Pugh grade C, non-first gastrointestinal bleeding, shock, ascites, hepatic encephalopathy, and abnormal APTT and PT were risk factors for poor prognosis in patients with liver cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding allogeneic transfusion, while abnormal elevated mean arterial pressure and FIB were protective factors for poor prognosis ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis found that the levels of APTT and PT in patients with non-first gastrointestinal bleeding and after blood transfusion treatment are positively correlated with their poor prognosis, while mean arterial pressure and FIB level were negatively correlated with poor prognosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The prognosis of allogeneic blood transfusion in patients with upper gastrointestinal bleeding and liver cirrhosis is influenced by the frequency of gastrointestinal bleeding and the levels of APTT, PT and FIB after treatment. Changes of the above indicators can offer valuable insight for evaluating the prognosis of patients.

**[KEY WORDS]** Liver cirrhosis; Upper gastrointestinal bleeding; Allogeneic blood transfusion; APTT; PT; FIB

肝硬化为肝脏常见的弥漫性损伤性病变,而上消化道出血是最常见的并发症之一,其可进一步加重肝功能受损程度,并引发腹水、肝性脑病等并发症,严重者可导致死亡<sup>[1-2]</sup>。肝硬化上消化道出血病情发展较快,预后较差,因此需及时予以有效的抢救措施<sup>[3-4]</sup>。输血是上消化道出血的重要治疗措施之一,其可帮助改善微循环,稳定生命体征<sup>[5]</sup>。但随着病情进展,肝硬化患者体内血小板计数、凝血因子等均可出现下降趋势,在输注血液制品、晶体、胶体等溶液治疗后可被进一步稀释,从而加重凝血功能障碍,并且输血治疗还可引发酸中毒、低体温等并发症,使患者的预后受到影响。因此分析患者治疗后凝血功能及纤溶系统指标的水平变化,探讨其与患者预后的关系具有重要临床意义。本研究主要探讨肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗后活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平变化及其与预后的关系,以期改善患者预后提供更多参考指标。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年2月至2023年1月期间于郑州市第七人民医院接受输血治疗的122例肝硬化上消化

道出血患者的病例资料,根据患者预后情况分为生存组( $n=102$ )与死亡组( $n=20$ ),其中死亡组患者包括患者住院期间死亡以及疗效不明显自动出院后死亡。纳入标准:①符合临床肝硬化上消化道出血相关诊疗指南中诊断标准<sup>[6-7]</sup>;②符合输血治疗指征,且已获取患者与家属的知情同意;③病历资料完整。排除标准:①入院后24 h内死亡;②合并肝癌等其他恶性病变;③先天性凝血功能障碍;④入院前1周内存在抗凝药物服用史;⑤入院时存在严重感染、心脑血管意外;⑥心、肝、肾等重要脏器功能障碍或衰竭;⑦由消化性溃疡等其它原因导致的上消化道出血。本研究已经本院伦理会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 干预措施

患者入院后均予以降低门静脉压力、止血以及预防感染等治疗措施,若药物止血效果不佳,采用内镜治疗或肝内门体分流术等介入治疗进行干预,若效果仍不佳,则立即进行急诊外科手术治疗。在此基础上,患者均接受输血治疗,治疗前先完成交叉配血工作,然后根据患者具体病情输入悬浮红细胞、冰冻血浆、冷沉淀、血小板等血制品,改善微循环。

#### 1.2.2 资料收集

收集患者入院后性别、年龄、身体质量指数

(BMI)、肝硬化病程、Child-pugh 分级、合并症、输血量、平均动脉压以及实验室指标(C 反应蛋白、白蛋白、胆红素等)等基础资料。

### 1.2.3 APTT、PT、FIB 水平检测

先准备柠檬酸钠真空负压采血管,管内含有 0.1 mol/L 的柠檬酸钠 0.3 mL,然后于输血治疗前及输血治疗 1 d 后分别采集患者外周静脉血 2 mL 置入管内,充分摇匀,确保抗凝剂与血液样本已充分混合,然后以 3 000 r/min 的转速离心 10 min (离心半径为 10 cm),提取血浆,经全自动血凝仪(深圳优迪生物技术有限公司,型号:UD-C2000)检测 APTT、PT、FIB 水平。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据,计数数据以  $n(\%)$  表示,并使用卡方检验;符合正态分布的计量数据通过  $(\bar{x} \pm s)$  表示,并使用  $t$  检验;通过 Logistic 回归方程分析影响肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗预后的相关因素;通过 Pearson 相关性系数分析患者输血治疗后 APTT、PT、FIB 水平变化与其不良预后的关系。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

生存组血制品总输注量、输注比例(血浆、冷沉淀)、Child-pugh 分级 C 级比例、休克比例、腹水比例、肝性脑病比例、C 反应蛋白水平均低于死亡组,消化道首次出血比例、平均动脉压、白蛋白水平均高于死亡组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组治疗前后 APTT、PT、FIB 水平比较

治疗后,两组 APTT、PT 水平均较治疗前升高,FIB 水平均较治疗前降低,但生存组 APTT、PT 水平显著低于死亡组,FIB 水平显著高于死亡组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

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

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

一般资料	生存组 ( $n=102$ )	死亡组 ( $n=20$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别			0.188	0.665
男	77(75.49)	16(80.00)		
女	25(24.51)	4(20.00)		
年龄(岁)	57.13 $\pm$ 8.29	58.31 $\pm$ 9.05	-0.573	0.567
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.11 $\pm$ 0.65	24.17 $\pm$ 0.81	-0.362	0.718
Child-pugh 分级			21.104	<0.001
B 级	67(65.69)	2(10.00)		
C 级	35(34.31)	18(90.00)		
肝硬化病程(年)	6.13 $\pm$ 0.42	6.17 $\pm$ 0.51	0.376	0.708
消化道首次出血			22.841	<0.001
是	69(67.65)	2(10.00)		
否	33(32.35)	18(90.00)		
平均动脉压(mmHg)	73.15 $\pm$ 5.61	63.11 $\pm$ 5.08	7.425	<0.01
休克			13.665	<0.01
有	36(35.29)	16(80.00)		
无	66(64.71)	4(20.00)		
腹水			7.817	0.005
有	58(56.86)	18(90.00)		
无	44(43.14)	2(10.00)		
肝性脑病			7.464	0.006
有	53(51.96)	17(85.00)		
无	49(48.04)	3(15.00)		
内镜/介入治疗			1.225	0.268
是	81(79.41)	18(90.00)		
无	21(20.59)	2(10.00)		
手术治疗			2.527	0.112
是	57(55.88)	15(75.00)		
无	45(44.12)	5(25.00)		
输入血制品类型			0.603	0.437
悬浮红细胞	99(97.10)	20(100.00)		
普通冰冻血浆	25(24.5)	13(65.00)	12.783	<0.01
冷沉淀	12(11.7)	6(30.00)	4.421	0.036
血小板	5(4.9)	3(15.00)	2.785	0.097
血制品总输注量(L)	1.09 $\pm$ 0.45	2.45 $\pm$ 1.02	9.606	<0.001
C 反应蛋白(mg/L)	33.47 $\pm$ 10.13	51.26 $\pm$ 11.15	-7.064	<0.001
白蛋白(g/L)	26.51 $\pm$ 3.49	22.38 $\pm$ 4.03	4.716	<0.001
血小板计数( $\times 10^9$ )	63.79 $\pm$ 16.35	59.31 $\pm$ 18.16	1.100	0.273
白细胞计数( $\times 10^9$ )	9.06 $\pm$ 3.42	9.12 $\pm$ 3.17	-0.073	0.942

表 2 两组治疗前后 APTT、PT、FIB 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of APTT, PT and FIB level between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$n$	APTT(s)		PT(s)		FIB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生存组	102	41.39 $\pm$ 5.41	53.05 $\pm$ 4.36	15.43 $\pm$ 2.36	18.33 $\pm$ 2.06	2.31 $\pm$ 0.55	1.56 $\pm$ 0.22
死亡组	20	42.16 $\pm$ 6.31	58.02 $\pm$ 4.31	15.67 $\pm$ 2.45	22.41 $\pm$ 2.62	2.29 $\pm$ 0.47	1.28 $\pm$ 0.19
$t$ 值		-0.566	-4.670	-0.413	-7.730	0.152	5.312
$P$ 值		0.572	<0.001	0.680	<0.001	0.880	<0.001

### 2.3 影响肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗预后的多因素分析

经 Logistic 回归分析显示,Child-pugh 分级为 C 级、消化道非首次出血、休克、腹水、肝性脑病以及

输血后 APTT、PT 异常升高为肝硬化上消化道出血异体输血治疗患者不良预后的危险因素,平均动脉压、FIB 升高为患者不良预后的保护因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 影响肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗预后的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of factors influencing the prognosis of allogeneic blood transfusion in patients with liver cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding

因素	赋值	$\beta$ 值	SE 值	wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI	P 值
Child-pugh 分级	C 级=1, B 级=0	1.035	0.342	9.159	2.815	1.440~5.503	0.002
消化道首次出血	否=1, 是=0	1.021	0.385	7.033	2.776	1.305~5.904	0.008
平均动脉压	根据实际值分析	-0.250	0.085	8.651	0.779	0.659~0.920	0.003
休克	有=1, 无=0	1.131	0.408	7.684	3.009	1.393~6.894	0.006
腹水	有=1, 无=0	1.122	0.413	7.380	3.071	1.367~6.900	0.007
肝性脑病	有=1, 无=0	1.115	0.407	7.505	3.050	1.373~6.771	0.006
输血后 APTT	根据实际值分析	1.118	0.427	6.855	3.059	1.325~7.063	0.009
输血后 PT	根据实际值分析	1.131	0.403	7.876	3.099	1.407~6.827	0.005
输血后 FIB	根据实际值分析	-0.232	0.071	10.677	0.793	0.690~0.911	0.001

### 2.4 肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗后 APTT、PT、FIB 水平变化与其不良预后的相关性分析

经 Pearson 相关性分析显示,患者消化道非首次出血及输血治疗后 APTT、PT 水平与其不良预后成正相关,平均动脉压、FIB 水平与其不良预后成负相关( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗后 APTT、PT、FIB 水平变化与其不良预后的关系分析

Table 4 Relationship between the changes in APTT, PT and FIB level and poor prognosis in patients with liver cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding after allogeneic blood transfusion

指标	r 值	P 值
消化道非首次出血	0.515	<0.05
平均动脉压	-0.516	<0.05
APTT	0.533	<0.05
PT	0.507	<0.05
FIB	-0.541	<0.05

## 3 讨论

肝硬化可造成凝血功能障碍,故合并上消化道出血后常存在止血困难,导致死亡风险较高<sup>[8-9]</sup>。本研究中,生存组血制品总输注量、输注比例、Child-pugh 分级 C 级比例、休克比例、腹水比例、肝性脑病比例、C 反应蛋白水平均低于死亡组,消化道首次出血比例、平均动脉压、白蛋白水平均高于死亡组;治疗后,两组 APTT、PT 水平均较治疗前升高,FIB 水平均较治疗前低,但生存组 APTT、PT 水平低于

死亡组,FIB 水平高于死亡组,提示肝硬化上消化道出血患者输血治疗预后与上述指标存在一定关联。Child-pugh 分级越高、消化道反复出血以及休克、腹水、肝性脑病等合并症均可提示患者病情严重。白蛋白是改善肝脏再生能力以及防御功能的重要物质之一,其水平下降可提示肝功能受损加重<sup>[10]</sup>。平均动脉压是反映心脏泵血功能的重要指标,其水平过低可提示器官供血不足,易引发多器官功能障碍,导致预后不良<sup>[11]</sup>。肝硬化可导致蛋白质合成受阻、维生素 K 摄入不足,从而影响凝血因子的合成<sup>[12-13]</sup>。而上消化道出血可因过量失血导致患者的凝血因子以及血小板等物质进一步流失,同时血液制品、晶体、胶体溶液输注亦可导致凝血因子及血小板等物质被稀释,使患者的凝血功能进一步受到影响。APTT、PT 水平是目前临床评估患者血凝情况的主要指标,其水平越高,提示患者凝血功能越差<sup>[14]</sup>。FIB 由肝脏合成,被转化为纤维蛋白后可促使血小板聚集、血栓形成,在凝血级联反应中发挥重要作用,其水平越低,对上消化出血情况患者预后越不利<sup>[15]</sup>。

本研究 Logistic 回归分析显示,Child-pugh 分级为 C 级、消化道非首次出血、休克、腹水、肝性脑病以及 APTT、PT 异常升高为肝硬化上消化道出血异体输血治疗患者不良预后的危险因素,平均动脉压、FIB 异常升高为患者不良预后的保护因素;Pearson 相关性分析显示,患者消化道非首次出血以及输血治疗后 APTT、PT 水平与其不良预后

成正相关,平均动脉压、FIB水平与其不良预后成负相关。结果进一步表明通过检测肝硬化上消化道出血患者 APTT、PT、FIB 水平对于评估和预测输血治疗预后具有重要意义。患者输血治疗后 APTT、PT 水平越高, FIB 越低均可提示患者凝血功能相对越差,从而越不利于患者上消化道止血效果以及功能恢复。因此为促进肝硬化上消化道出血患者输血治疗后的病情恢复效果,临床应对患者治疗后的凝血因子水平进行监测,及时实施干预措施,改善预后。

综上所述,肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗预后受其消化道出血次数及治疗后 APTT、PT、FIB 水平影响,上述指标变化可为患者的预后评估提供重要参考价值。

### 参考文献

- [1] Jordi Gratacós-Ginès, Pose E. Defining recompensation of alcohol-related liver disease: A? step beyond decompensated cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2023, 43(10):2060-2061.
- [2] 李海霞,徐梦达.生长抑素辅助治疗老年肝硬化上消化道出血的疗效及对患者脾静脉血流的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(19):4681-4684.
- [3] 汪伟,温巧生.凝血功能指标与肝硬化患者肝储备功能及上消化道大出血的关系[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(4):388-393.
- [4] 高绍,王宏亮,聂春晖,等.对比 TIPS 联合胃冠状静脉栓塞术与单独 TIPS 治疗肝硬化门静脉高压伴上消化道出血的中远期疗效:Meta 分析[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2022, 19(11):673-677.
- [5] 高向阳,杨忠思.急性上消化道出血患者临床输血策略研究进展[J]. *山东医药*, 2023, 63(28):91-94.
- [6] 中华医学会肝病学分会.肝硬化诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11):846-865.
- [7] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组.肝硬化门静脉高压食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(2):1087-1093.
- [8] Karnam RS, Azhie A, Yang C, et al. Impact of living donor liver transplantation on long-term cardiometabolic and graft outcomes in cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(9):15008.
- [9] 钟玉福,林明强,冯奇桃,等.肝硬化并发上消化道出血的危险因素及其 Hp 感染基因型与 Foxp3 和 ROR $\gamma$ t 基因表达水平[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(12):1814-1818.
- [10] 杨金艳,李飞飞,谢元元,等.肝硬化上消化道出血患者预后营养指数与病情严重程度和短期预后相关性研究[J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(11):1530-1534.
- [11] 李萍,袁春辉,朱长明,等.肝硬化合并上消化道出血患者预后的影响因素及 mNUTRIC 评分, PALBI 评分和预后营养指数的预测价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(3):545-550.
- [12] 梁忆佳,李金洋,赵氩.肝硬化患者凝血酶原时间及血小板指标检验的临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(22):5458-5460.
- [13] 张文军,李雪琳.肝硬化门静脉高压术后血栓风险与术前超声血流参数及凝血功能指标的关系[J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(5):725-727+731.
- [14] 苗秀英,张长征,宋来成.肝硬化患者中医辨证分型与凝血功能及激素水平的相关性分析[J]. *四川中医*, 2023, 41(4):58-62.
- [15] 刘亚楠,王大刚,周淳,等.肝硬化消化道出血患者凝血指标临床价值分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(11):1817-1823+1827.
- [8] Hamesch K, Guldiken N, Aly M, et al. Serum keratin 19 (CYFRA21-1) links ductular reaction with portal hypertension and outcome of various advanced liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2020, 73:S780-S781.
- [9] 刘亚红,邱育红,王欣.血清鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和 HE4 联合检测在宫颈癌诊断中的临床价值[J]. *贵州医药*, 2022, 46(6):843-844+847.
- [10] Liao Y, Li Y, Yu H, et al. Diagnostic value of endometrial volume and flow parameters under 3D ultrasound acquisition in combination with serum CA125 in endometrial lesions.[J]. *Taiw J Obstetr Gynecol*, 2021, 60(3):492-497.
- [11] 田祎,高静,林琳,等.紫杉醇脂质体联合铂类化疗同步放疗在宫颈癌中的应用及对 CA125, TA4, SCC 水平及预后的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(12):2184-2187.
- [12] 周晶,吴梦.新型肿瘤标志物在肿瘤早期诊断中的研究进展[J]. *现代医学*, 2023, 51(2):269-274.
- [13] 王小杰,张梦.血清标志物水平、HPV-DNA 分型对早期宫颈癌的诊断价值[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(4):675-678.
- [14] Jose E, Surim W, Bezerra J, et al. Liquid-based cytology and HPV DNA test in anal specimens from women with cervical cancer[J]. *Diagn Cytopathol*, 2022, 50(3):99-104.
- [15] 杨飞翔,江俊青,罗克镨,等. HPV-DNA 及 TCT 检测在宫颈癌早期诊断中的应用[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(11):87-90+103.

(上接第 703 页)

# 血清 cTnI、CK-MB 及 Mb 在急性心肌梗死冠脉支架介入患者中的临床意义

贾慧宝<sup>1\*</sup> 潘博<sup>2</sup> 王丽媛<sup>1</sup> 陈兴华<sup>1</sup> 魏博<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 分析急性心肌梗死(AMI)冠脉支架介入(PCI)患者肌钙蛋白(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及肌红蛋白(Mb)水平变化及临床意义。方法 选取2020年4月至2023年6月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的135例AMI患者(观察组)作为研究对象,另选取同期进行体检的健康人群100名为对照组。对比对照组与观察组术前、术后血清cTnI、CK-MB、Mb水平;分析影响AMI患者PCI手术成功的单因素;采用多元Logistic回归分析影响AMI患者PCI手术成功的危险因素;采用Pearson分析AMI患者PCI手术成功率与血清cTnI、CK-MB、Mb水平关系。结果 对照组血清cTnI、CK-MB、Mb水平均低于观察组,观察组术前血清cTnI、CK-MB、Mb水平均低于术后,差异有统计学意义( $P<0.05$ );经影像学检查,有112例患者手术成功(82.96%,手术成功组),有23例患者手术未成功(17.04%,手术未成功组);两组年龄、性别、心功能、高血压病史、糖尿病病史、心绞痛病史、PCI术用时等比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组发病至入院时间、发病至PCI术时间、血清cTnI、CK-MB、Mb水平等比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );多元Logistic回归分析显示:发病至入院时间 $>3$  h、发病至PCI术时间 $\geq 6$  h、cTnI $\geq 0.04$  ng/mL、CK-MB $>5$  ng/mL、Mb $>50$   $\mu$ g/L是影响AMI患者PCI手术成功的危险因素( $P<0.05$ );根据Pearson相关性分析可得:cTnI、CK-MB、Mb水平与AMI患者PCI手术成功率呈负相关( $P<0.05$ )。结论 在AMI患者PCI手术前后血清cTnI、CK-MB、Mb水平变化可反映PCI治疗的治疗疗效,同时可预判患者的预后,检测三指标具有重要的临床意义。

**[关键词]** 急性心肌梗死;冠脉支架介入;cTnI;CK-MB;Mb

## Clinical significance of serum cTnI, CK-MB and Mb in patients with acute myocardial infarction after coronary stent intervention

JIA Huibao<sup>1\*</sup>, PAN Bo<sup>2</sup>, WANG Liyuan<sup>1</sup>, CHEN Xinghua<sup>1</sup>, WEI Bo<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 100038; 2. Vascular Surgery Department of Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 10003)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the changes and clinical significance of serum Cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase-MB (CK-MB) and myoglobin (Mb) levels in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 135 patients with AMI admitted to Beijing Millennium Temple Hospital affiliated with Capital Medical University from April 2020 to June 2023 (observation group) were selected as the study subjects. Additionally, 100 healthy people who underwent physical examinations during the same period were chosen as the control group. The levels of serum cTnI, CK-MB and Mb were compared between the control group and observation group before and after the operation. The single factors that affect the success of PCI in AMI patients were analyzed. Multiple logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the success of PCI sur-

基金项目:北京市自然科学基金(NO.2020-C27)

作者单位:1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院心外科,北京 100038

2. 首都医科大学附属北京世纪坛医院血管外科,北京 100038

\*通信作者:贾慧宝, E-mail:jiahuibao8804@bjsjth.cn

gery in AMI patients. The relationship between the PCI success rate and serum cTnI, CK-MB and Mb levels in AMI patients was analyzed using Pearson's correlation. **Results** The levels of serum cTnI, CK-MB and Mb in the control group were lower than those in the observation group, the levels of serum cTnI, CK-MB and Mb in the observation group before surgery were lower than after surgery, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). Following imaging examination, 112 patients were successfully operated on (82.96%), while 23 patients were unsuccessful (17.04%). The levels of serum cTnI, CK-MB and Mb in the observation group before operation were higher than after operation, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in age, sex, heart function, history of hypertension, diabetes, angina pectoris, and PCI time between the two groups ( $P > 0.05$ ). Comparisons between the two groups included the time from onset to admission, time from onset to PCI, and serum cTnI, CK-MB and Mb levels, all of which showed statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Multiple logistic regression analysis revealed that a time from onset to admission  $> 3$  h, time from onset to PCI  $\geq 6$  h, cTnI  $\geq 0.04$  ng/mL, CK-MB  $> 5$  ng/mL, and Mb  $> 50$   $\mu$ g/L were risk factors affecting the success of PCI surgery in AMI patients ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis indicated that cTnI, CK-MB and Mb levels were negatively correlated with the success rate of PCI surgery in AMI patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The changes in serum cTnI, CK-MB and Mb levels in AMI patients before and after undergoing PCI can indicate the efficacy of PCI treatment and help predict patient prognosis. This holds significant clinical importance.

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Coronary stent intervention; cTnI; CK-MB; Mb

急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 是指患者部分心肌细胞发生急性、缺血性坏死, 一旦发现需及时进行治疗。目前冠状动脉支架介入治疗 (Percutaneous coronary intervention, PCI) 已成为急性心肌梗死患者主要的治疗方法, PCI 可有效提高心肌灌注情况, 限制心肌梗死面积, 拯救濒死心肌细胞, 从而改善心脏功能, 提高患者术后的预后情况<sup>[1]</sup>。PCI 术具有操作简单、对患者造成的伤害小以及预后良好等优势, 在临床治疗中得到广泛应用。但是支架作为异物进入到血管内, 会对血管内膜造成一定程度的伤害, 同时 AMI 患者机体内的单核细胞、粒细胞聚集以及血小板反应会导致血栓的产生, 这两者均会对血管平滑肌的增殖、迁移产生影响<sup>[2]</sup>。肌钙蛋白 (Cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同功酶 (Creatine kinase-MB, CK-MB) 水平是反映心肌功能的主要生物学指标, 当 AMI 发病时, 血清 CK-MB、cTnI 水平快速变化, 是 AMI 临床诊断以及评估预后的重要指标<sup>[3-4]</sup>。肌红蛋白 (Myoglobin, Mb) 是与心肌损伤、感染有关的细胞因子<sup>[5]</sup>。本文旨在分析 AMI 患者 PCI 术后 cTnI、CK-MB 及 Mb 水平变化及临床意义, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 4 月至 2023 年 6 月首都医科大学

附属北京世纪坛医院收治的 135 例 AMI 患者 (观察组) 作为研究对象。其中性别男 75 例, 女 60 例; 平均年龄 (63.73 $\pm$ 5.37) 岁; 心功能: II 级 45 例, III 级 61 例, IV 级 29 例。另选取同期进行体检的健康人群 100 名为对照组, 其中男 64 例, 女 36 例; 平均年龄 (64.07 $\pm$ 5.73) 岁。两组研究对象基本情况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。研究对象已签署知情同意书。

观察组纳入标准: ①符合《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》<sup>[6]</sup> 中 AMI 的诊断标准; ②均进行 PCI 手术; ③均无手术禁忌症; ④临床资料无缺乏; ⑤为初次发病, 且初次进行 PCI 手术; ⑥无精神障碍。排除标准: ①合并患有其他部位感染; ②患有自身免疫系统疾病; ③伴有恶性肿瘤者; ④严重肝肾功能衰竭; ⑤心脏病患者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清 cTnI、CK-MB、Mb 检测

抽取静脉血 5 mL, 置于室温中, 待其凝固后, 使用离心半径为 8 cm 的血型血清学离心机 HT12MM 以 2 000 r/min 的转速离心 15 min, 分离血清。采用贝克曼 AU 5800 型全自动生化分析仪检测 CK-MB (试剂与仪器均由由美国贝克曼库尔特公司提供), 采用贝克曼 ACCESS 800 型微粒子全自动化学发光免疫分析仪检测 cTnI (试剂与仪

器均由由美国贝克曼库尔特公司提供)。采用酶联免疫法检测 Mb(试剂由上海西塘生物科技有限公司提供)。

### 1.2.2 PCI手术成功标准<sup>[7]</sup>

术后1周后,支架置入扩张后充分贴在血管壁上,且病变的冠状动脉残余狭窄<5%,前向血流TIMI3级,且术中无任何并发症出现。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 $\chi^2$ 检验;采用多元Logistic回归分析影响PCI手术成功率的独立危险因素;采用Pearson相关性分析AMI患者PCI手术成功率与血清cTnI、CK-MB、Mb水平的关系;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清cTnI、CK-MB、Mb水平

对照组血清cTnI、CK-MB、Mb水平均低于观察组,观察组术前血清cTnI、CK-MB、Mb水平均低于术后,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组血清cTnI、CK-MB、Mb水平对比 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of serum cTnI, CK-MB, and Mb levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	cTnI(ng/mL)	CK-MB(ng/mL)	Mb( $\mu$ g/L)
对照组	100	0.02±0.01	3.62±1.14	45.74±3.17
观察组	术前	0.56±0.42 <sup>a</sup>	18.72±9.36 <sup>a</sup>	64.39±13.66 <sup>a</sup>
	术后	0.28±0.21 <sup>ab</sup>	9.84±7.27 <sup>ab</sup>	55.42±5.85 <sup>ab</sup>
F值		105.34	131.83	120.43
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与观察组术前相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 影响AMI患者PCI手术成功的单因素

经影像学检查,有112例患者手术成功(82.96%),有23例患者手术未成功(17.04%)。手术成功组与手术未成功组的年龄、性别、心功能、高血压病史、糖尿病病史、心绞痛病史、PCI术用时

等比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );手术成功组与手术未成功组的发病至入院时间、发病至PCI术时间、血清cTnI、CK-MB、Mb水平等比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 影响AMI患者PCI手术成功的单因素

$[n(\%),(\bar{x} \pm s)]$

Table 3 Single factor influencing the success of PCI surgery in AMI patients $[n(\%),(\bar{x} \pm s)]$

项目	手术成功组 (n=112)	手术未成功组 (n=23)	$\chi^2/t$ 值	P值
年龄	63.17±5.24	63.95±5.56	0.643	0.521
男/女	62/60	13/10	0.252	0.615
心功能			1.317	0.251
II~III级	90(80.36)	16(69.56)		
IV级	22(19.64)	7(30.44)		
高血压病史	27(24.11)	8(34.78)	1.132	0.287
糖尿病病史	22(19.64)	4(17.39)	0.062	0.803
心绞痛病史	42(37.50)	6(26.09)	1.085	0.297
发病至入院时间			5.848	0.015
≤3 h	74(66.07)	9(39.13)		
>3 h	38(33.93)	14(60.87)		
发病至PCI术时间(h)	4.39±1.07	7.18±1.63	10.318	<0.001
PCI术用时(min)	26.33±3.27	25.61±3.12	1.192	0.235
cTnI(ng/mL)	0.22±0.08	0.57±0.29	11.018	0.002
CK-MB(ng/mL)	8.62±2.84	15.78±6.37	8.530	<0.001
Mb( $\mu$ g/L)	53.92±2.38	62.72±4.66	13.327	<0.001

### 2.3 影响AMI患者PCI手术成功的多因素

经多元Logistic回归分析显示:发病至入院时间>3 h、发病至PCI术时间≥6 h、cTnI≥0.04 ng/mL、CK-MB >5 ng/mL、Mb >50  $\mu$ g/L是影响AMI患者PCI手术成功的危险因素( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 AMI患者PCI手术成功率与血清cTnI、CK-MB、Mb水平关系

根据Pearson相关性分析可得:cTnI( $r=-0.524$ )、CK-MB( $r=-0.617$ )、Mb( $r=-0.559$ )水平与AMI患者PCI手术成功率呈负相关( $P<0.05$ )。

表3 影响AMI患者PCI手术成功的多因素logistic回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis on the success of PCI surgery in AMI patients

因素	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR(95% CI)值
发病至入院时间	0=≤3 h; 1=>3 h	2.476	0.267	5.349	0.007	1.697(1.005-2.864)
发病至PCI术时间	0=≤6 h; 1=>6 h	4.073	0.328	4.819	0.138	1.617(0.851-3.076)
cTnI	0=<0.04 ng/mL; 1=≥0.04 ng/mL	3.240	0.384	5.229	0.029	1.685(0.794-3.577)
CK-MB	0=≤5 ng/mL; 1=>5 ng/mL	0.674	0.265	1.147	0.049	2.016(1.152-3.487)
Mb	0=≤50 $\mu$ g/L; 1=>50 $\mu$ g/L	0.754	0.373	6.238	0.015	2.624(1.333-7.523)

### 3 讨论

AMI患者出现冠状动脉粥样硬化时,血栓的发生风险会升高,进而诱发心脏不良事件,这同时也是导致患者心肌坏死的重要原因<sup>[8]</sup>。因此,加强对AMI患者的病因预防以及临床治疗至关重要。针对AMI的临床治疗研究正在不断推进,尤其是在介入治疗领域。近年来,PCI在临床治疗中的应用愈加广泛,大量学者认为其能有效改善患者心肌坏死,提高冠状动脉灌注量<sup>[9]</sup>。

心脏标志物在AMI患者的临床诊断、临床治疗、疾病控制以及预后评估等方面都具有重要的价值,但是目前在临床研究中并无特定的心脏标志物作为诊断AMI的标准。诊断心脏标志物需要具备较高的灵敏度及特异性,因此,临床往往选择使用多种标志物联合进行检测,预防单个血清指标对心肌坏死检测的灵敏度或特异度不高的情况,这种检测方式在心肌梗死早期患者的诊断方面具有较高的临床应用价值<sup>[10]</sup>。cTnI、CK-MB、Mb主要分布在心肌细胞内,当心肌细胞出现损伤时,心肌细胞的细胞膜通透性、完整性均受到一定程度的影响,梗死部位的心肌细胞会释放大量特有物质进入外周血液中,如cTnI、CK-MB、Mb等。相关文献报道,cTnI是近年来发现的判断心肌损伤灵敏度、特异度较高的血清检测指标<sup>[11]</sup>。cTnI与其它心脏标志物相比,其特异性更高,且诊断微小心肌坏死的敏感度也更高。有研究指出<sup>[12]</sup>,cTnI水平变化与心肌缺血缺氧有一定的关系,当患者出现房颤、心衰、心肌炎以及心包炎等疾病时,均会导致cTnI水平上升。在过去的肌坏死诊断临床生化指标中,CK-MB被认为是心肌梗死诊断的“金标准”,但随着对心肌梗死研究的不断推进,发现CK-MB的特异性、敏感度均低于cTnI<sup>[13]</sup>。Mb在心肌梗死症状出现后,会迅速显示为阳性,是早期监测AMI的最敏感指标之一<sup>[14]</sup>。Mb主要分布在心肌中,是心肌损伤高敏感非酶类蛋白标志物,在受到损伤6~7h后,血液中的Mb水平到达顶峰,等到病因消除后1d,慢慢恢复至正常水平<sup>[15]</sup>。此外,Mb的半衰期短,可被用来评估梗死再发生的风险<sup>[16]</sup>。本次研究结果说明血清cTnI、CK-MB、Mb水平对PCI术的成功率具有一定的预测能力。

综上所述,AMI患者PCI手术前后血清cTnI、CK-MB、Mb水平变化可反映PCI治疗的治疗疗

效,同时也可以预判患者的预后,检测三指标具有重要的临床意义。

### 参考文献

- [1] 王京坡,岳龙,张静,等.阿托伐他汀对急性心肌梗死PCI术患者心肌灌注的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(17):1866-1867.
- [2] 李娟霞,白灵彦,李晓旭,等.补阳还五汤加味对急性心肌梗死PCI术后患者血清EMPs、MMP-9及心功能和生活质量的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(11):1221-1224+1240.
- [3] 刘宇娜,张丽,赵蕾,等.NT-proBNP、MYO、cTnI对急性心肌梗死PCI后预后评估中的价值[J].中华保健医学杂志,2022,24(1):4-6.
- [4] Zinellu A, Sotgia S, Fois AG, et al. Serum CK-MB, COVID-19 severity and mortality: An updated systematic review and meta-analysis with meta-regression [J]. Adv Medi Sci, 2021,66(2):304-314.
- [5] 刘金艳,段云鹏,刘建伟,等.急性心肌梗死PCI术后肺部感染患者外周血Ang-2及肌红蛋白和降钙素原与心肌酶谱的相关性[J].中华医院感染学杂志,2020,30(19):2965-2969.
- [6] 陈可冀,张敏州,霍勇.急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014(6):641-645.
- [7] 李敏,丁念.五参汤加减联合常规治疗对急性心肌梗死PCI介入术后患者的临床疗效[J].中成药,2021,43(7):1968-1970.
- [8] 张攀,汪明慧.氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性心肌梗死的疗效研究[J].现代预防医学,2011,38(6):1177-1178.
- [9] 韩拓,王丽霞,王怡雯,等.急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后冠脉无复流研究进展[J].心脏杂志,2023,35(2):218-223+228.
- [10] 董倩,张梦,张惠雯,等.老年急性心肌梗死患者白细胞计数与心血管病死率的研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(6):589-592.
- [11] 陆晨,冯佳佳,何小宇.血清BNP、cTnI水平与急性心肌梗死患者心肌缺血程度的相关性[J].中华保健医学杂志,2021,23(3):221-223.
- [12] 王玲霞,黄淑田,孙亚召,等.血清cTnI及BNP水平与急性心肌梗死后新发心房颤动的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(4):621-624.
- [13] 杨焕杰,完海平,杨永昌,等.急诊超声心动图联合血清NT-proBNP、cTnI、CK-MB诊断急性心肌梗死的临床价值分析[J].现代生物医学进展,2020,20(21):4084-4087.
- [14] 杜宣莉,牛帅,吴广福,等.床边即时检测技术检测cTnI联合CK-MB、Mb对急性心肌梗死的早期诊断效能分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(7):853-855+868.
- [15] Aimé, Lumaka, Christine VH, Ingele C, et al. Variability in expression of a familial 2.79 Mb microdeletion in chromosome 14q22.1-22.2[J]. Am J med genet, 2020,158(6):1381-1387.
- [16] 冯艳,周晓琴,苏乾丽.肌红蛋白联合SYNTAX-II评分对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后近期预后的预测价值分析[J].贵州医药,2022,46(10):1554-1555.

# 红细胞分布宽度/白蛋白比值对重症社区获得性肺炎不良结局预测价值

李川<sup>1</sup> 唐伟伟<sup>2\*</sup> 方长太<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨红细胞分布宽度/白蛋白(RDW/ALB)比值对重症社区获得性肺炎(sCAP)不良结局的预测价值。**方法** 分析107例sCAP患者的临床资料,根据30d预后情况分为预后不良组和预后良好组。采用单因素和多因素Logistic回归分析,揭示预后的影响因素。采用受试者特征工作(ROC)曲线分析RDW/ALB比值预测预后的能力。**结果** sCAP患者预后不良组RDW/ALB比值的中位数显著高于预后良好组( $P<0.05$ ),RDW/ALB比值越高,30d预后不良发生率越高( $OR=1.155$ , 95%  $CI$ : 1.007~2.430,  $P<0.05$ )。计算RDW/ALB比值曲线下面积(AUC)为0.761(95%  $CI$ : 0.665~0.857),高于肺炎严重程度指数(PSI)评分的0.740(95%  $CI$ : 0.643~0.837)( $P<0.05$ )。当RDW/ALB比值与PSI评分结合时,AUC值增加到0.817(95%  $CI$ : 0.736~0.899),高于PSI评分或单独的RDW/ALB比值( $P<0.05$ )。**结论** RDW/ALB比值具有较好预测重症社区获得性肺炎不良结局的价值。

**【关键词】** 重症社区获得性肺炎;白蛋白;红细胞分布宽度;红细胞分布宽度/白蛋白比值;肺炎严重程度指数

## Analysis of predictive value of red cell distribution width/ albumin ratio on adverse outcome for patients with severe community-acquired pneumonia

LI Chuan<sup>1</sup>, TANG Weiwei<sup>2\*</sup>, FANG Changtai<sup>1</sup>

(1. Department of Intensive Care Unit, Anqing Municipal Hospital, Anqing, Anhui, China, 246003; 2. Emergency Department of Anqing Municipal Hospital, Anqing, Anhui, China, 246003)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the predictive value of red blood cell distribution width/albumin ratio (RDW/ALB) on adverse outcome for patients with severe community-acquired pneumonia (sCAP). **Methods** Clinical data from 107 patients with sCAP were retrospectively analyzed and divided into two groups: a poor prognosis group and a good prognosis group based on their 30-day prognosis. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify the prognostic factors. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the predictive ability of the RDW/ALB ratio for prognosis. **Results** The median RDW/ALB ratio of sCAP patients with a poor prognosis was significantly higher than that of the good prognosis group ( $P<0.05$ ). A higher RDW/ALB ratio was associated with a higher incidence of 30-day poor prognosis ( $OR=1.155$ , 95%  $CI$ : 1.007~2.430,  $P<0.05$ ). Meanwhile, the area under the curve (AUC) of the RDW/ALB ratio was 0.761 (95%  $CI$ : 0.665~0.857), which was higher than the AUC of 0.740 (95%  $CI$ : 0.643~0.837) in the pneumonia severity index (PSI) ( $P<0.05$ ). When the RDW/ALB ratio was combined with the PSI score, the AUC increased to 0.817 (95%  $CI$ : 0.736~0.899), which was higher than either the PSI score or RDW/ALB ratio alone ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The RDW/ALB ratio has great predictive value for postoperative adverse outcomes in patients with severe community-acquired pneumonia.

**【KEY WORDS】** Severe community-acquired pneumonia; Albumin; Red cell distribution width; Red blood cell distribution width/albumin; Pneumonia severity index

基金项目:安徽省医学会急诊医学分会2021年急诊临床研究项目(Ky2021016)

作者单位:1. 安庆市立医院重症医学科,安徽,安庆246003

2. 安庆市立医院急诊科,安徽,安庆246003

\*通信作者:唐伟伟, E-mail: 869389182@qq.com

重症社区获得性肺炎(severe community-acquired pneumonia, sCAP)作为重症监护病房常见急危重症,进展快、不易控制、高病死率是sCAP特点,严重者可在数小时至数日内死亡<sup>[1-3]</sup>。生物标志物是指可以标记系统、器官、组织、细胞及亚细胞结构或功能的改变或可能发生的改变的生化指标,可用于疾病诊断、判断疾病分期或者用来评价新药或新疗法在目标人群中的安全性及有效性。目前在重症肺炎中用于判断预后的标志物有C反应蛋白、降钙素原、白蛋白、乳酸等,但判断预后的性能均较低。因此,寻找新的生物标志物是当下研究的热点。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

病例来源为2019年1月至2021年12月入住安庆市立医院重症医学科的sCAP患者122例,其中9例因经济原因放弃治疗,4例为肿瘤晚期,2例合并妊娠,最终获得107例患者完整病历资料。通过电子病历系统收集患者一般资料和实验室数据。纳入标准:①符合2007年美国传染病学会/美国胸科学会(infectious diseases society of America/American thoracic society, IDSA/ATS)指南<sup>[4]</sup>重症肺炎的诊断标准;②年龄 $\geq 18$ 岁;③重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间 $>24$  h。排除标准:①合并妊娠的患者;②既往有血液系统恶性肿瘤的患者;③近期化疗的患者;④在康复机构、护理机构或医疗机构住院期间获得肺炎的患者。从患者入ICU开始,根据第30 d患者预后情况分为预后良好组和预后不良组。死亡和那些经积极治疗后生命体征仍不能维持而选择自动出院患者被纳入预后不良组。经本院医学科研伦理委员会审核批准。

### 1.2 资料收集

收集患者临床资料,主要包括年龄、性别、烟酒史、并存疾病(糖尿病、高血压、脑血管疾病、慢性肾脏疾病、慢性阻塞性肺病、冠心病)、有创通气、呼吸频率(respiratory rate, RR) $\geq 30$ 次/分、低血压、实验室数据[白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、白蛋白(albumin, ALB)、红细胞分布宽度(red cell distribution, RDW)、C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、降钙素原、D-二聚体(D-dimer)、肌酐、乳酸]、RDW/ALB比值,以及肺炎严重程度(pneumonia severity index, PSI)评分<sup>[5]</sup>。数据均取患者入ICU未进行任何干预措施前的数据。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0进行统计分析。计数资料采用 $n(\%)$ 描述,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,用 $t$ 检验。偏态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。使用单因素和多因素Logistic回归分析,以评估RDW/ALB比值等各变量与预后这一因变量之间的关系。以sCAP患者30 d预后独立影响因素为检验变量,以预后为状态变量,绘制ROC曲线,同时计算曲线下面积。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床资料比较

本研究最终纳入107例sCAP患者,其中男69例,女38例,预后良好组67例,预后不良组40例,不良预后发生率为37.38%。预后不良组ALB低于预后良好组,而RDW、乳酸、PSI评分比预后良好组高得多( $P < 0.05$ )。两组在年龄、性别、烟酒史、合并症、血小板计数等方面的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。预后不良组RDW/ALB比值的中位数显著高于预后良好组,两组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 预后影响因素的单因素分析

对潜在的影响因素进行单因素分析,发现低血压、ALB、RDW、PSI评分、RDW/ALB比值为30 d不良预后的影响因素( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 预后影响因素的多因素分析

对上述单因素分析中 $P < 0.1$ 的因素,进行多因素Logistic回归分析,结果显示ALB、RDW、PSI评分、RDW/ALB比值为sCAP患者30 d预后的独立影响因素( $P < 0.05$ )。RDW/ALB比值越高,30 d不良预后发生率越高( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 RDW/ALB比值对预后的预测价值

当RDW/ALB比值与PSI结合时,AUC值增加到0.841(95%CI:0.763~0.920),高于PSI评分或单独的RDW/ALB比值( $P < 0.05$ )。见表4、图1。

## 3 讨论

本研究纳入107例重症社区获得性肺炎患者,30 d不良预后发生率为37.38%,与既往文献报道病死率30%~50%相一致<sup>[6-7]</sup>。通过Logistic回归筛选出ALB和RDW这两个独立指标,与重症社区获得性肺炎不良预后相关,这与之前报道的结果

表1 两组患者临床资料比较 [n(%), (x̄±s)]  
Table 1 Comparison of clinical data between the two group [n(%), (x̄±s)]

临床特征	预后良好组(n=67)	不良预后组(n=40)	Z/χ <sup>2</sup> /t值	P值	
年龄(岁)	66(56,76)	64(54,76)	-0.106	0.915 <sup>a</sup>	
男性	44(65.7)	25(62.5)	44.615	0.716 <sup>b</sup>	
吸烟	18(26.9)	11(27.5)	0.005	0.943 <sup>b</sup>	
饮酒	11(16.4)	6(15)	0.038	0.846 <sup>b</sup>	
有创通气	31(46.3)	37(92.5)	23.111	<0.05 <sup>b</sup>	
呼吸≥30次/分	42(62.7)	27(67.5)	0.253	0.065 <sup>b</sup>	
并存疾病	糖尿病	10(14.9)	4(10)	0.534	0.465 <sup>b</sup>
	高血压	24(35.8)	17(42.5)	0.473	0.492 <sup>b</sup>
	脑血管疾病	12(17.9)	5(12.5)	0.549	0.459 <sup>b</sup>
	慢性阻塞性肺病	8(11.9)	6(15)	0.206	0.650 <sup>b</sup>
	慢性肾脏疾病	2(3.0)	3(7.5)	1.146	0.284 <sup>b</sup>
	冠心病	4(6.0)	1(2.5)	0.677	0.411 <sup>b</sup>
	实验室数据	白细胞(×10 <sup>9</sup> /L)	10.00(6.90,14.80)	10.95(5.30,18.87)	-0.431
中性粒细胞(×10 <sup>9</sup> /L)		9.10(5.60,12.90)	10.05(5.00,17.72)	-0.908	0.364 <sup>a</sup>
血小板(×10 <sup>9</sup> /L)		172(98,264)	138(95,207)	-1.330	0.184 <sup>a</sup>
C反应蛋白(mg/L)		221.00(117.00,310.00)	169.50(88.75,281.25)	-1.275	0.052 <sup>a</sup>
降钙素原(ng/ml)		2.20(0.60,5.60)	4.95(0.93,28.13)	-1.830	0.167 <sup>a</sup>
D-二聚体(μg/mL)		3.00(2.30,4.50)	2.90(1.73,5.85)	-0.374	0.709 <sup>a</sup>
肌酐(μmol/L)		83.00(57.00,156.00)	131.00(65.00,274.50)	-1.400	0.161 <sup>a</sup>
乳酸(mmol/L)		2.36(1.50,3.60)	4.00(3.38,6.65)	-4.476	<0.05 <sup>a</sup>
ALB(g/L)		29.40±4.48	28.73±5.29	3.074	<0.05 <sup>c</sup>
RDW(%)		14.09±1.16	15.39±1.81	-4.532	<0.05 <sup>c</sup>
PSI(分)		121.28±21.64	144.13±22.71	-5.186	<0.05 <sup>c</sup>
RDW/ALB		0.45(0.42,0.52)	0.55(0.52,0.63)	-4.852	<0.05 <sup>a</sup>

注:a为两独立样本 Mann-Whitney U 检验; b为两独立样本 χ<sup>2</sup> 检验; c为两独立样本 t 检验。

表2 sCAP患者30d不良预后的单因素 Logistic 回归分析  
Table 2 Single factor logistic regression analysis of 30-day poor prognosis in patients with community-acquired severe pneumonia

指标	β值	S.E	Wald值	OR值	95% CI	P值
年龄	-0.005	0.016	0.114	1.005	0.975~1.037	0.736
性别	-0.138	0.416	0.110	1.148	0.508~2.593	0.740
有创通气	2.662	0.648	16.854	14.323	4.019~51.041	0.231
低血压	2.277	0.538	17.887	9.750	3.394~28.011	<0.001
RR≥30次/分	0.264	0.429	0.379	1.302	0.562~3.019	0.538
白细胞计数	0.012	0.027	0.202	1.012	0.960~1.068	0.653
C反应蛋白	-0.002	0.002	1.220	0.998	0.995~1.001	0.269
乳酸	0.378	0.103	13.466	1.459	1.192~1.785	0.307
ALB	-0.136	0.048	8.129	0.873	0.795~0.958	0.004
RDW	0.730	0.204	12.825	2.075	1.392~3.094	<0.001
PSI	0.048	0.011	17.852	1.050	1.026~1.073	<0.001
RDW/ALB	0.516	0.020	6.664	7.173	6.340~9.015	<0.001

并不完全一致<sup>[8-10]</sup>。Lee等<sup>[8]</sup>使用 logistic 回归分析筛选 CRP 和 ALB 与 30 天死亡风险之间的关系。Guo等<sup>[9]</sup>发现 CRP 和 PCT 是用于预测社区获得性肺炎住院患者预后的有效因素。其他研究<sup>[10]</sup>已经描述了常规指标,如乳酸,是预测死亡风险的有效因素。造成这些差异的原因可能有两个,本研究包含的指标与其他研究中使用的指标不同。此

表3 sCAP患者30d不良预后的多因素 Logistic 回归分析  
Table 3 Multi-factor logistic regression analysis of 30-day poor prognosis in patients with community-acquired severe pneumonia

指标	β值	S.E	Wald值	OR值	95% CI	P值
年龄	-0.021	0.024	0.716	0.980	0.934~1.028	0.397
低血压	1.643	0.645	6.487	0.717	0.476~1.468	0.111
ALB	-0.265	0.280	0.894	0.767	0.443~1.329	0.044
RDW	0.713	0.500	2.036	2.040	0.766~5.432	0.030
PSI	0.039	0.016	6.272	1.040	1.009~1.073	0.012
RDW/ALB	0.144	0.555	3.067	1.155	1.007~2.430	0.005

表4 不同影响因素对患者预后的预测价值  
Table 4 Predictive value of different influencing factors in patient outcomes

指标	截断值	灵敏度	特异度	AUC	95% CI	P值
ALB	27.75	0.517	0.587	0.699	0.626~0.801	<0.05
RDW	14.55	0.545	0.607	0.715	0.636~0.821	<0.05
PSI	130	0.675	0.559	0.761	0.665~0.857	<0.001
RDW/ALB	0.49	0.695	0.701	0.781	0.691~0.871	<0.001
PSI+RDW/ALB		0.725	0.851	0.841	0.763~0.920	<0.001

外,本研究对象为重症社区获得性肺炎,病情较重,易合并其它脏器功能损害,影响了相关指标的合成、分解、代谢。

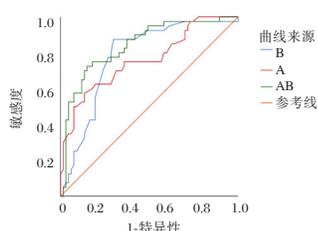


图1 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

重症社区获得性肺炎是常见的下呼吸道疾病,基于炎症反应作为其中主要机制,识别新的炎症标志物或重新利用先前已知的指标对确定其严重程度或预测临床结果是有价值的。本研究结果显示,低蛋白血症和高RDW是sCAP患者30d不良预后的独立危险因素,这一关于ALB、RDW与社区获得性肺炎预后的研究结果与其他研究相似<sup>[11-16]</sup>。虽然各研究的截断值不同,但这些文献均表明,低水平ALB和(或)高水平RDW的CAP患者有较高的死亡风险,尽管目前其中的机制尚不完全明确,炎症反应和氧化应激已被认为参与其中。本研究发现预后不良组RDW/ALB比值的中位数显著高于预后良好组,多因素回归分析显示高RDW/ALB比值是sCAP患者30d不良预后的独立危险因素。此外,在预测不良预后发生率方面,RDW/ALB比值 $>0.49$ 的患者30d预后不良发生率显著高于RDW/ALB $\leq 0.49$ 的患者。以RDW/ALB比值等影响因素为检验变量,以sCAP患者30d预后为状态变量,绘制ROC曲线。结果显示,RDW/ALB比值的AUC值显著高于PSI评分,当RDW/ALB比值与PSI评分结合时,其AUC值高于PSI评分或单独的RDW/ALB比值。这表明RDW/ALB比值能较好地预测sCAP患者30d不良预后,且提高了PSI评分的敏感性。因此,RDW/ALB比值将有可能成为预测sCAP患者不良预后的一个新的指标。

本研究结果未显示年龄、低血压、机械通气与sCAP患者30d不良预后相关,这与之前研究结果有所不同<sup>[11]</sup>。Chen等<sup>[17]</sup>通过多因素logistic回顾分析发现高龄、有创通气是sCAP患者90d死亡风险的独立危险因素。造成差异的原因可能有两个,一是本研究纳入的对象为收入ICU的重症社区获得性肺炎,病情更重,低血压和有创通气在两组患者中均较常见。另外本研究样本量不够大,样本代表性不够好,年龄在两组患者中未见统计学差异也间接证明了这一点。本研究sCAP不良

预后组患者中位年龄为64岁,明显低于其它研究,一些高龄患者因经济、社会风俗等原因而未纳入标准,这可能是其中主要的原因。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究是在单一机构进行的回顾性研究,样本量偏小,一些sCAP患者留在我院其他科室或留在急诊观察室,因此选择偏倚是不可避免的,因此,当应用于其他临床环境时,应谨慎地解释这些结果。期待在今后的工作中开展多中心前瞻性研究,获取更有力的证据。另外,本研究计算的是单个时间点RDW/ALB比值,因此不能排除后期时间点的临床意义。RDW/ALB比值的变化是否会影响sCAP患者的预后还需要进一步的研究。

综上所述,RDW/ALB比值在临床实践中很容易计算出来,在sCAP患者中,高RDW/ALB比值与30d不良预后相关,RDW/ALB比值有可能成为预测sCAP患者的预后的指标。

## 参考文献

- [1] 刘金梁,徐峰.社区获得性肺炎严重程度评估方法的研究进展[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(11):889-893.
- [2] Ito A, Ishida T, Tokumasu H, et al. Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort [J]. BMC Pulm Med, 2017,17(1):78.
- [3] Lee JH, Chung HJ, Kim K, et al. Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia [J]. Am J Emerg Med, 2013,31(1):72-79.
- [4] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. Clin Infect Dis, 2007,44(Suppl 2):S27-72.
- [5] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia [J]. N Engl J Med, 1997,336(4):243-250.
- [6] Nair GB, Niederman MS. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU [J]. Pharmacol Ther, 2021,217:107663.
- [7] Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2018,378(21):1965-1975.
- [8] Lee JH, Kim J, Kim K, et al. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia [J]. J Critical Care, 2011,26(3):287-294.
- [9] Guo S, Mao X, Liang M. The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels for the prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia [J]. Respir Res, 2018,19(1):193.

# 血清CKMB、ALP及AST的表达水平及对高胆红素血症新生儿的临床意义

庄园<sup>1</sup> 杜璐雁<sup>1</sup> 单海霞<sup>2</sup> 陈燕<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 研究血清肌酸激酶同工酶(CKMB)、碱性磷酸酶(ALP)及天冬氨酸氨基转移酶(AST)的表达水平及对高胆红素血症新生儿的临床意义。方法 选取2021年1月至2023年1月上海交通大学医学院附属新华医院住院治疗的高胆红素血症新生儿162例为观察组,通过经皮黄疸测试仪检测总胆红素(STB),按照STB分度分为:轻度组79例,中度组64例,重度组19例;另选取本院同期测量黄疸值(STB<221 μmol/L)正常的健康新生儿159名为对照组。比较对照组和观察组治疗前、后CKMB、ALP及AST水平;比较观察组不同STB程度患者CKMB、ALP及AST水平;采用Pearson相关性分析CKMB、ALP及AST水平与STB水平的关系。结果 CKMB、ALP及AST水平比较:观察组(治疗后)>观察组(治疗前)>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同STB程度患者CKMB、ALP及AST水平比较:轻度组<中度组<重度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Pearson相关分析显示,CKMB、ALP及AST水平与STB水平呈正相关( $P<0.05$ )。结论 血清CKMB、ALP及AST与高胆红素血症新生儿病情严重程度密切相关,三者水平变化可作为评估高胆红素血症新生儿早期诊断的敏感性指标。

**[关键词]** 高胆红素血症;新生儿;肌酸激酶同工酶;碱性磷酸酶;天冬氨酸氨基转移酶

## The expression of serum CKMB, ALP and AST and their clinical significance in neonates with hyperbilirubinemia

ZHUANG Yuan<sup>1</sup>, DU Luyan<sup>1</sup>, SHAN Haixia<sup>2</sup>, CHEN Yan<sup>2\*</sup>

(1. Department of Neonatology and Pediatrics, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China, 200092; 2. Neonatal Intensive Care Unit of Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China, 200092)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate alkaline phosphatase (ALP), creatine kinase isoenzyme (CKMB), and aspartate transaminase (AST) in serum, and the level expression of AST and its clinical significance in neonates with hyperbilirubinemia. **Methods** A total of 162 neonates with hyperbilirubinemia who were hospitalized at Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2021 to January 2023 were selected as the observation group. Total bilirubin (STB) levels were detected using a transcutaneous jaundice tester and divided as follows: 79 cases in the mild group, 64 cases in the moderate group and 19 cases in the severe group. In addition, 159 healthy newborns with normal jaundice values (STB <221 μmol/L) were selected as the control group. The levels of CKMB, ALP and AST before and after treatment were compared between the control group and the observation group. The levels of CKMB, ALP and AST were compared in the observation group with different STB degrees. The levels of CKMB, ALP and AST in the observation group were compared before and after treatment. Pearson correlation was used to analyze the relationship between CKMB, ALP and AST levels and STB levels. **Results** Comparison of CKMB, ALP and AST levels:

基金项目:上海市科学技术项目(20YF1429200)

作者单位:1.上海交通大学医学院附属新华医院新生儿科病区,上海 200092

2.上海交通大学医学院附属新华医院新生儿重症监护室,上海 200092

\*通信作者:陈燕, E-mail:yan502\_201313@163.com

the observation group(after treatment) > the observation group (before treatment)>the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of CKMB, ALP and AST in patients with different STB degrees were compared: mild group <moderate group <severe group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of CKMB, ALP and AST in the observation group were higher before treatment compared to after treatment, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis indicated that CKMB, ALP and AST levels were positively correlated with STB level ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum CKMB, ALP and AST levels are closely related to the severity of neonatal hyperbilirubinemia, Tri-level variation can be used as a sensitive indicator to evaluate the early diagnosis of neonatal hyperbilirubinemia.

[KEY WORDS] Hyperbilirubinemia; A newborn; CKMB; ALP; AST

新生儿高胆红素血症是因新生儿胆红素代谢出现波动,进而使血中胆红素水平升高而表现出的巩膜黄染及皮肤黏膜病症<sup>[1]</sup>。研究报道,新生儿高胆红素血症严重者可损伤其肝、心脏、脑、肾等重要器官,严重危害患儿生命安全<sup>[2]</sup>。故在早期采取可靠、准确指标监测新生儿高胆红素血症患者各脏器功能极其必要。肌酸激酶同工酶(Creatine Kinase-MB, CK-MB)主要存在于心肌细胞,临床已证实其可作为评估心肌受损严重程度的指标<sup>[3]</sup>。碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)主要用于诊断肝胆和骨骼系统相关疾病的指标,相关研究报道新生儿ALP在新生儿高胆红素血症患者中出现高表达水平,且随着新生儿疾病严重程度而上升<sup>[4]</sup>。天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate Transaminase, AST)是临床上用于测试肝功能异常的一个重要指标。本文旨在研究血清CKMB、ALP及AST的表达水平及对高胆红素血症新生儿的临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1月至2023年1月上海交通大学医学院附属新华医院收治的高胆红素血症新生儿162例为观察组,其中男89例,女73例,平均胎龄( $39.59\pm 0.17$ )周,平均体重( $3.16\pm 0.17$ )kg,平均日龄( $5.16\pm 0.47$ )d,按照总胆红素(total bilirubin, STB)分度<sup>[5]</sup>分为:轻度组( $221\ \mu\text{mol/L}\leq\text{STB}\leq 256.5\ \mu\text{mol/L}$ )79例,中度组( $256.5\ \mu\text{mol/L}<\text{STB}\leq 342\ \mu\text{mol/L}$ )64例,重度组( $\text{STB}>342\ \mu\text{mol/L}$ )19例。纳入标准:①诊断标准参考《实用新生儿学》<sup>[6]</sup>;② $\text{STB}\geq 221\ \mu\text{mol/L}$ <sup>[7]</sup>;③临床资料无缺乏;④均为足月新生儿;⑤患儿监护人已签署儿科病情告知书。排除标准:①存在先天性发育畸形;②因其他因素或药物出现的黄疸;③存在重要器官功能严重衰竭。另选取本院同期测量黄疸值

( $\text{STB}<221\ \mu\text{mol/L}$ )正常的健康新生儿159名为对照组,其中男87例,女72例,平均胎龄( $39.51\pm 0.21$ )周,平均体重( $3.23\pm 0.19$ )kg,平均日龄( $5.28\pm 0.49$ )d。两组平均胎龄、体重、日龄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,受试新生儿监护人已签署知情同意书。

### 1.2 方法

抽取对照组新生儿和观察组治疗前、后静脉血3 mL,进行离心( $3\ 500\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 15 min,离心半径8 cm),取上清液。应用多功能免疫检测仪(Beckman,型号:ACCESS 2)通过免疫抑制法测定CKMB水平,应用全自动生化分析仪(HITACHI,型号:008AS)通过生化法测定ALP、AST水平。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0软件分析,计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )描述,两组间采用 $t$ 检验,多组间采用 $F$ 检验;采用Pearson相关性分析CKMB、ALP及AST水平与STB的关系;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 对照组和观察组治疗前、后CKMB、ALP及AST水平

CKMB、ALP及AST水平比较:观察组(治疗后)>观察组(治疗前)>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 观察组不同STB程度患者CKMB、ALP及AST水平

不同STB程度患者CKMB、ALP及AST水平比较:轻度组<中度组<重度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 CKMB、ALP及AST水平与STB水平的相关性

据Pearson相关分析得知,CKMB( $r=0.858$ )、ALP( $r=0.763$ )及AST( $r=0.668$ )水平与STB呈正相关( $P<0.05$ )。

表1 对照组和观察组治疗前、后CKMB、ALP及AST水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of CKMB, ALP, and AST levels before and after treatment between control group and observation group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CKMB(ng/L)	ALP(U/L)	AST(U/L)
对照组	159	4.59±0.74	97.21±14.05	30.72±7.59
观察组 治疗前	162	6.81±1.23 <sup>a</sup>	216.47±16.28 <sup>a</sup>	70.87±14.82 <sup>a</sup>
观察组 治疗后		4.65±1.07 <sup>ab</sup>	184.45±14.75 <sup>ab</sup>	65.18±12.62 <sup>ab</sup>
F值		240.98	2689.18	517.13
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比较,<sup>a</sup>P<0.05;与治疗前相比较,<sup>b</sup>P<0.05。

表2 观察组不同STB程度患者CKMB、ALP及AST水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of CKMB, ALP, and AST levels in patients with different degrees of STB in the observation group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CKMB(ng/L)	ALP(U/L)	AST(U/L)
轻度组	79	5.95±0.47	209.94±14.22	67.41±12.04
中度组	64	7.32±1.09 <sup>a</sup>	217.47±16.16 <sup>a</sup>	71.67±14.23 <sup>a</sup>
重度组	19	8.69±1.13 <sup>ab</sup>	240.27±18.85 <sup>ab</sup>	82.50±16.46 <sup>ab</sup>
F值		98.27	29.22	9.77
P值		<0.001	<0.001	<0.001

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

### 3 讨论

高胆红素血症作为新生儿时期高发疾病,主要是因血液中胆红素水平过高而出现粘膜、皮肤及巩膜黄染等临床表现<sup>[8]</sup>。据报道,高浓度的胆红素是有着潜在毒性的血红素代谢产物,会对新生儿机体较多系统及器官产生损伤,影响患儿成年之后的日常生活,甚至威胁其生命安全<sup>[9]</sup>。

现临床对于高胆红素血症有着具体的诊断标准,但对该疾病引发的多脏器损伤至今无明确判断方法,如心肌及肝肾功能损伤<sup>[10]</sup>。临床常用血清学检查来评估诸多疾病发生、发展,现该检查方法也被逐渐应用于诊断新生儿脏器功能评估中<sup>[11]</sup>。心肌酶分布于全身组织,尤其是肝脏、心脏、肾脏中含量更高,在这些脏器受损时细胞中的心肌酶会大量释放到血液中,使得机体血清中心肌酶含量上升,故对患儿检测心肌酶指标可评估其心肌损伤情况<sup>[12]</sup>。临床证实,若肝细胞发生损伤,肝细胞内的AST可释放到血液中,AST升高提示着机体肝损伤<sup>[13]</sup>。刘翠兰等<sup>[14]</sup>学者认为,血清AST、CKMB可作为高胆红素血症患儿早期出现肝、心肌功能损伤的重要指标,且两者随着总胆红素的上升而上升,

与本次研究AST、CKMB水平与STB呈正相关结果相一致。其次,本次研究结果说明CKMB、ALP及AST可作为诊断高胆红素血症的重要依据。分析原因可能是因为:肝脏是胆红素的主要代谢场所之一,而高胆红素会增加肝脏负担,对肝细胞有毒性作用;其次,临床发现胆红素可以诱导心肌细胞内钙离子过度负载,使得心肌细胞收缩和舒张功能障碍,导致高胆红素血症新生儿出现心肌损伤,故高胆红素血症新生儿CKMB、ALP及AST水平随之升高<sup>[15]</sup>。进一步研究结果说明随着高胆红素血症新生儿病情的加重,CKMB、ALP及AST水平也随之升高,CKMB、ALP及AST水平可有效评估高胆红素血症新生儿病情严重程度。究其原因,CKMB是心肌细胞中特异性的同工酶,其为评估心肌功能的重要指标,临床常用于评估及诊断急性心肌梗塞等疾病;临床证实高胆红素血症新生儿可能伴随心肌或骨骼肌损伤,导致CKMB水平上升,故CKMB水平的升高提示着高胆红素血症与心肌或骨骼肌损伤,患儿病情加重<sup>[16]</sup>。ALP是胆汁淤积的经典标志,当ALP处于高表达时,提示着胆道功能处于异常状态,而肝脏作为胆红素代谢的主要场所,高浓度的血红素会增加肝脏负担,进而超出胆管、肝管系统的排泄能力,影响新生儿肝、胆道功能;诸多研究提示高胆红素血症新生儿随着病情的加重,出现肝脏损伤或胆道梗阻,致ALP水平升高<sup>[17]</sup>。AST是存在于肝脏的酶,可作为评估肝功能的重要指标,健康人群机体血清中的AST水平均较低;高胆红素血症常症新生儿伴随肝脏或心脏损伤,AST水平上升提示着患儿肝脏或心脏疾病加重<sup>[18]</sup>。进一步数据结果分析显示:高胆红素血症新生儿治疗前CKMB、ALP及AST水平均高于治疗后。分析其原因:胆红素在体内蓄积会对心肌细胞造成一定的损伤,导致心肌酶谱升高;CKMB、ALP及AST等心肌酶谱指标是反映心肌损伤的重要指标,当心肌受损时,上述酶的活性会相应升高。

综上所述,血清CKMB、ALP及AST与高胆红素血症新生儿病情严重程度密切相关,三者水平变化可作为评估高胆红素血症新生儿早期诊断的敏感性指标。

### 参考文献

- [1] 王丽琴,王增成,李瑞,等.不同病情高胆红素血症新生儿血清AST、IGF-1、NSE、CysC水平的表达及临床意义[J].现代生物医学进展,2021,21(12):2368-2372.

- [2] 石羽,曹娟,王红怡,等.高胆红素血症新生儿血清 miR-122 水平与肝功能各项指标及葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的相关性研究[J].中西医结合肝病杂志,2022,32(1):23-27.
- [3] Shinozaki T, Shimojo J, Akamatsu H, et al. Effects of the Amount of Mg on the Precipitation Behavior of  $\beta$  Phase and Its Modeling in Al-Mn-Mg Alloys [J]. *Materials Transact*, 2022, 63(6):845-853.
- [4] 王旭荣,刘柳叶,张北宁,等.血清 cTnI、CK-MB 及 IGF-1 在新生儿高胆红素血症中的变化及临床意义[J].现代生物医学进展,2020,20(21):4101-4104.
- [5] 李洁,戴丽凤.血清 AST、CKMB、LDH、BUN 及 TBiL 水平表达及对高胆红素血症新生儿的临床意义[J].中国妇幼保健,2019,34(19):4481-4484.
- [6] Lin F, Xu JX, Wu YH, et al. Red Blood Cell Membrane-Related Gene Variants and Clinical Risk Factors in Chinese Neonates with Hyperbilirubinemia [J]. *Neonatology*, 2023, 120:371-380.
- [7] 段灵,陈萍,胡红兵.直接抗球蛋白试验和总胆红素与白蛋白比值联合检测在 ABO 新生儿溶血病导致的严重高胆红素血症中的临床意义[J].临床输血与检验,2022,24(5):600-604.
- [8] 王敏娜,陈棉.人血白蛋白对新生儿高胆红素血症、低蛋白血症心功能状况及预后的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(10):1849-1851.
- [9] 邓刚,龙礼英,张晓晴,等.胆红素血症新生儿血清 25-(OH)D<sub>3</sub>、RBP、 $\beta$ 2-MG 水平变化及临床意义[J].标记免疫分析与临床,2020,27(2):340-343+355.
- [10] 万军,田忠,姚柏宇,等.肠碱性磷酸酶在肠黏膜屏障中的作用[J].世界华人消化杂志,2019,27(23):1441-1445.
- [11] Duyzend MH. Sequencing identifies underlying genetic etiologies in neonates with unconjugated hyperbilirubinemia [J]. *J Pediatr*, 2022, 243:1-3.
- [12] 杨志梅.血清  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶碱性磷酸酶总胆汁酸与高胆红素血症新生儿总胆红素水平的相关性分析[J].基层医学论坛,2020,24(20):2910-2912.
- [13] 王倩菲,李萍.高胆红素血症新生儿 S-100、B/A、IGF-1 的表达水平及其预测光疗效果的价值[J].海南医学,2023,34(3):360-364.
- [14] 刘翠兰,熊伶俐,唐川婷.高胆红素血症患儿肝肾功能及心肌酶血清学水平表达及临床意义[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(4):163-166.
- [15] 陈玉霞,刘华艳,范倩倩.足月儿高胆红素血症神经元特异性烯醇化酶、经皮小时胆红素、总胆红素/白蛋白水平变化及与远期神经发育的相关性[J].中国儿童保健杂志,2023,31(1):86-90.
- [16] 赵辉,杨薇,刘国春,等.新生儿黄疸患儿血清 TBA、TRF 水平与病情严重程度的关系及临床意义[J].临床误诊误治,2022,35(5):98-101.
- [17] 章梦岚,张旭,马宏榛.湿热型黄疸新生儿血清 S100B 和  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶表达与疾病严重程度的相关性[J].中国妇幼保健,2021,36(7):1561-1563.
- [18] 刘艾朋,郭锐,范忠媛,等.TORCH、G6PD 水平与新生儿高胆红素血症的关系研究[J].中国实验诊断学,2021,25(7):1003-1006.

(上接第 716 页)

- [10] Jo S, Jeong T, Lee JB, et al. Validation of modified early warning score using serum lactate level in community-acquired pneumonia patients. The National Early Warning Score-Lactate score [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(3):536-541.
- [11] Chen L, Lu XY, Zhu CQ. Prognostic value of albumin-red cell distribution width score in patients with severe community-acquired pneumonia [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(3):759-765.
- [12] Zhao LL, Bao J, Shang Y, et al. The prognostic value of serum albumin levels and respiratory rate for community-acquired pneumonia: a prospective, multi-center study [J]. *PLoS One*, 2021, 16(3):e0248002.
- [13] Miyazaki H, Nagata N, Akagi T, et al. Comprehensive analysis of prognostic factors in hospitalized patients with pneumonia occurring outside hospital: Serum albumin is not less important than pneumonia severity assessment scale [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(8):602-609.
- [14] Braun E, Domany E, Kenig Y, et al. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired Pneumonia [J]. *Critical Care*, 2011, 15(4):R194.
- [15] Ge LY, Liu CH, Rana M, et al. Elevated red blood cell distribution width combined white blood cell in peripheral blood routine have a better sensitivity than CURB-65 scores in predicting ICU admission and mortality in adult community-acquired pneumonia patients [J]. *Clin Lab*, 2019, 65(3):379-386.
- [16] Zhang HF, Li LQ, Ge LY, et al. Serum prealbumin improves the sensitivity of pneumonia severity index in predicting 30-day mortality of CAP patients [J]. *Clin Lab*, 2020, 66(5):811-818.
- [17] Chauffard A, Bridevaux PO, Carballo S. Accuracy of a score predicting the presence of an atypical pathogen in hospitalized patients with moderately severe community-acquired pneumonia [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1):424.

# 银杏叶提取物对糖尿病肾病患儿 TGF- $\beta$ 1、HGF 水平的影响

王延鑫<sup>1\*</sup> 吴志全<sup>1</sup> 杜斯斯<sup>1</sup> 魏贯南<sup>2</sup> 吴新爱<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探究银杏叶提取物用于糖尿病肾病患儿对其转化生长因子 TGF- $\beta$ 1、肝细胞生长因子 HGF 水平的影响。**方法** 回顾性选取 2020 年 1 月至 2023 年 2 月期间于石家庄市第六医院接受治疗的糖尿病肾损伤患儿资料 188 份,分为常规组(82 例,常规西医治疗)和研究组(106 例,银杏叶提取物+常规治疗),比较两组临床疗效,治疗前后肾功能相关指标、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、肝细胞生长因子(HGF)水平差异及不良反应发生情况。**结果** 研究组治疗总有效率 92.45%,高于常规组 81.71%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.972, P<0.05$ );治疗后两组血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿白蛋白排泄率(UAER)、24h 尿蛋白定量(24hUP)等肾功能指标及血清 TGF- $\beta$ 1 水平与治疗前比较均降低,而血清 HGF 水平则升高,且研究组上述指标变化幅度均大于常规组,差异有统计学意义( $t=6.024, 7.317, 11.651, 5.486, 8.863, 10.345, P<0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 银杏叶提取物有利于糖尿病肾病患儿治疗,可通过调节患者 TGF- $\beta$ 1、HGF 水平显著改善患者肾功能,提高临床疗效。

**[关键词]** 糖尿病肾病;银杏叶提取物;转化生长因子- $\beta$ 1;肝细胞生长因子

## Effects of Ginkgo biloba extract on TGF- $\beta$ 1 and HGF levels in children with diabetic nephropathy

WANG YanXin<sup>1\*</sup>, WU Zhiquan<sup>1</sup>, DU Sisi<sup>1</sup>, WEI Guannan<sup>2</sup>, WU Xinai<sup>1</sup>

(1. Department of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000; 2. Department of Spleen and Stomach Diseases, Shijiazhuang Ping'an Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effects of Ginkgo biloba extract on TGF- $\beta$ 1 and HGF levels in children with diabetic nephropathy. **Methods** A total of 188 diabetic children with kidney injury who received treatment at Shijiazhuang Sixth Hospital from January 2020 to February 2023 were retrospectively selected. They were divided into two groups: the conventional group (82 cases, treated with conventional Western medicine) and the study group (106 cases, treated with ginkgo biloba extract + conventional treatment). The clinical efficacy of the two groups was compared. The differences in renal function related indexes, levels of transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), hepatocyte growth factor (HGF), and the occurrence of adverse reactions before and after treatment were also compared. **Results** The total effective rate of the study group was 92.45%, which was higher than that of the conventional group at 81.71%. This difference was statistically significant ( $\chi^2=4.972, P<0.05$ ). After treatment, renal function indexes such as blood creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), urinary albumin excretion rate (UAER), 24 h urinary protein quantity (24hUP) and serum TGF- $\beta$ 1 level decreased in both groups compared to before treatment. Additionally, serum HGF level increased. The changes in these indexes in the study group were greater in the study group than in the conventional group, with statistically significant differences ( $t=6.024, 7.317, 11.651, 5.486, 8.863, 10.345, P<0.05$ ). There was no sig-

基金项目:石家庄市科学技术研究与发展计划项目(201460833)

作者单位:1. 石家庄市妇幼保健院中医儿科,河北,石家庄 050000

2. 石家庄平安医院脾胃病科,河北,石家庄 050000

\*通信作者:王延鑫, E-mail: wangyanxin0812@163.com

nificant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Ginkgo biloba extract is beneficial in treating children with diabetic nephropathy. It can significantly improve renal function and clinical efficacy by adjusting TGF- $\beta$ 1 and HGF levels in patients.

**[KEY WORDS]** Diabetic nephropathy; Ginkgo biloba leaf extract; TGF- $\beta$ 1; HGF

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病患者常见微血管性并发症之一,且已成为大多数国家终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的首要病因,严重威胁到人类公共健康及卫生安全<sup>[1]</sup>。DKD发病机制目前仍未完全明确,但众多研究已表明机体糖、脂代谢异常、血流动力学异常、血管活性物质异常及遗传等因素均与DKD发病相关<sup>[2]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 1(Transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)是一种多功能细胞因子,其致纤维化作用极强,对DKD的发生及发展均有重要作用<sup>[3]</sup>。肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)作为一种可刺激肝细胞增殖的细胞因子而被发现,后续研究发现其亦可作用于造血细胞、上皮细胞、血管内皮细胞等,近来还有研究发现HGF在DKD发生发展中有重要作用,HGF检测或可作为辅助诊断指标,提示HGF可能成为DKD治疗的新思路<sup>[4-5]</sup>。银杏叶提取物分离纯化自银杏科植物银杏叶片,具有广泛的药理活性,已广泛用于心血管疾病治疗,也有研究发现其对于DKD治疗有益,但尚未阐明具体作用靶点及机制<sup>[6]</sup>。小儿糖尿病是儿童常见慢性病,病情持续进展同样会诱发微血管病变,损伤患儿肾功能,对儿童健康成长极为不利,故探索有效改善糖尿病患儿肾损伤、延缓其肾衰竭进程的治疗方案对儿科临床意义重大。本研究探究其对于DKD患儿TGF- $\beta$ 1、HGF水平的影响,以期发现更多银杏叶提取物治疗DKD的理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

分析2020年1月至2023年2月期间石家庄市第六医院收治的糖尿病肾损伤患儿资料,共纳入188例,根据治疗方案分为常规组和研究组。常规组:共82例,男女比例为43:39;平均(8.67 $\pm$ 1.06)岁。研究组:共106例,男女比例为52:54;平均(8.83 $\pm$ 1.11)岁。两组患儿基本资料比较,差异不具有统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:①符合中华医学会糖尿病学分会编写的《中国2型糖尿病防治指南》<sup>[7]</sup>、《糖尿病肾脏

疾病临床诊疗中国指南》<sup>[8]</sup>中糖尿病及糖尿病肾病相关诊断标准,临床测定尿白蛋白排泄率 $\geq 30$  mg/24 h;②神志、意识清楚,治疗依从性好,能配合完成研究者;③患儿家属均知情同意。排除标准:①合并有其他并发症或肝肾功能不全患者;②有严重感染或处于外伤手术恢复期患者;③其他原因导致的肾病如IgA肾病、膜性肾病等患者;④哺乳或妊娠期间女性患者,对本研究药物有过敏反映者。

### 1.2 治疗方法

常规组:进行常规基础治疗,积极健康教育、增强运动、控制饮食,根据病情采取降糖、降脂、降血压、平衡水、电解质紊乱,抗血小板聚集等措施。研究组:在常规组基础上加用银杏叶提取物片(德国威玛舒培博士药厂,国药准字HJ20170088,规格:每片含银杏叶提取物40 mg(总黄酮醇苷9.6 mg,萜类内酯2.4 mg),口服,28.8 mg/d,3次/d。两组均治疗6个月。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 临床疗效

疗效标准<sup>[9]</sup>:结合临床症状、肾功能等指标进行疗效评估。显效:临床症状完全消失,肾功能指标改善幅度 $\geq 50\%$ ;有效:临床症状有所改善,肾功能指标改善幅度 $\geq 30\%$ ,但不足50%;无效:治疗后临床症状未见改善,肾功能指标改善幅度不足30%。总有效率=显效率+有效率。

#### 1.3.2 肾功能相关指标及血清TGF- $\beta$ 1、HGF

①尿白蛋白排泄率(Urinary albumin excretion rate, UAER)和24h尿蛋白定量(24h urinary protein quantification, 24hUP)通过放射免疫比浊法测定:于治疗前及治疗6个月后留取尿液标本,叮嘱患儿及其家属于清晨7时排尿一次后起至第二天清晨7时所有排尿均收集于一干净容器中,测量并记录24 h总尿量,混匀后取10 mL测定其尿微量白蛋白,计算UAER、24hUP。②血肌酐(Serum creatinine, Scr)、尿素氮(Urea nitrogen, BUN)、TGF- $\beta$ 1、HGF:同样于治疗前及治疗6个月后采集患儿晨起空腹肘静脉血8 mL,3 500 r/min离心10 min(离心半径13.5 cm),收集上层血清,通过全自动血细胞分

析仪检测 Scr、BUN,酶联免疫吸附试验测定血清 TGF- $\beta$ 1、HGF。

### 1.3.3 不良反应

观察并记录患儿治疗过程中不良反应发生情况。

### 1.4 统计学分析

数据分析采用 SPSS 21.0 统计学软件。计数资料以  $n(\%)$  表示,行卡方检验;定量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,行  $t$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿治疗总有效率比较

治疗 6 月后两组总有效率比较,研究组较常规组更高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患儿治疗总有效率比较 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of total effective rate between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效率
常规组	82	48(58.54)	19(23.17)	15(18.29)	67(81.71)
研究组	106	72(67.92)	26(24.53)	8(7.55)	98(92.45)
$\chi^2$ 值					4.972
$P$ 值					0.026

### 2.2 两组患儿治疗前后肾功能相关指标比较

治疗 6 月后,两组患儿 Scr、BUN、UAER、24 h UP 较此前均下降,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组上述肾功能各指标下降幅度均较常规组大,且治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 治疗前后两组患儿 TGF- $\beta$ 1、HGF 水平比较

治疗前两组患儿血清 TGF- $\beta$ 1、HGF 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组 TGF- $\beta$ 1 均较治疗前降低,HGF 则较治疗前升高,且 TGF- $\beta$ 1、HGF 变化幅度均为研究组大于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组不良反应情况比较

治疗期间两组患儿均未发生严重不良事件,

表 3 治疗前后两组患儿 TGF- $\beta$ 1、HGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of TGF- $\beta$ 1 and HGF levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	TGF- $\beta$ 1( $\mu$ g/L)		HGF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	82	78.73 $\pm$ 8.67	67.71 $\pm$ 7.43 <sup>a</sup>	375.78 $\pm$ 69.85	513.24 $\pm$ 78.34 <sup>a</sup>
研究组	106	78.97 $\pm$ 8.54	58.84 $\pm$ 6.28 <sup>a</sup>	378.56 $\pm$ 69.88	636.91 $\pm$ 83.49 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.190	8.863	0.271	10.345
$P$ 值		0.850	<0.001	0.788	<0.001

注:与治疗前比较:<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

常规组及研究组间不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患儿不良反应情况比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	恶心	头晕	胃肠道反应	总发生率
常规组	82	2(2.44)	2(2.44)	1(1.22)	5(6.10)
研究组	106	2(1.89)	1(0.94)	1(0.94)	4(3.77)
$\chi^2$ 值					0.157
$P$ 值					0.692

## 3 讨论

小儿糖尿病患者长期处于高血糖状态,持续的高糖环境会导致机体出现各种组织功能障碍以及多种并发症的发生。DKD 就是其中较为严重的常见并发症之一,临床表现主要包括蛋白尿、进行性肾功能损伤等<sup>[10]</sup>。若没有得到及时的有效干预措施,会进一步发展成为 ESRD,而目前对于 ESRD 的治疗临床只有肾移植或神代替,治疗费用高、难度大且预后并不理想<sup>[11]</sup>,因此及时对 DKD 采取有效防控及治疗措施,延缓病情的发展具有重要临床意义。银杏叶在我国的药用历史早在唐代《食疗本草》一书中就有记载,其性平,味苦中带涩,可补气养心、通络止痛、化痰平喘、活血化瘀,用于心悸怔忡、肺虚咳嗽等病症的治疗有奇效<sup>[12]</sup>。现代药理学研究表明银杏叶提取物的活性成分主要是黄酮苷及萜类内酯,具有抗氧化、减少血小板聚集、舒张

表 2 两组患儿治疗前后肾功能相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	$n$	Scr( $\mu$ mol/L)		BUN(mmol/L)		UAER( $\mu$ g/min)		24hUP(g/24 h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	82	98.65 $\pm$ 18.63	90.55 $\pm$ 11.13	7.88 $\pm$ 1.03	7.61 $\pm$ 0.87	181.75 $\pm$ 12.68	163.21 $\pm$ 13.78 <sup>a</sup>	1.42 $\pm$ 0.66	1.09 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>
研究组	106	99.87 $\pm$ 19.68	81.83 $\pm$ 8.72 <sup>a</sup>	7.98 $\pm$ 1.12	6.75 $\pm$ 0.74 <sup>a</sup>	182.44 $\pm$ 12.54	141.43 $\pm$ 11.82 <sup>a</sup>	1.44 $\pm$ 0.67	0.87 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.431	6.024	0.629	7.317	0.372	11.651	0.204	5.486
$P$ 值		0.667	<0.001	0.530	<0.001	0.710	<0.001	0.838	<0.001

注:与治疗前比较:<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

血管、改善微循环、清除自由基、调节脂代谢、抗炎、保护神经系统等药理活性<sup>[13]</sup>。银杏叶提取物既往已广泛应用于心血管疾病治疗,在儿童肾病综合征、DKD 临床治疗亦有相关报道,多提示其对于改善患儿糖脂代谢、提高临床疗效的作用显著<sup>[14]</sup>,但对其作用机制的报道较少,故本研究拟研究其对 DKD 患儿 TGF- $\beta$ 1、HGF 水平影响,探知一二。

众多动物实验研究表明,包括 DKD 在内大多数慢性肾病发展至终末期的共同病理通路均是肾脏纤维化,TGF- $\beta$ 1 是一种强效致纤维化因子,与其相关的多种信号通路均参与肾纤维化的发生发展<sup>[15]</sup>。在 DKD 实验动物及患者肾组织、血清、尿液中均可检测到 TGF- $\beta$ 1,且呈现异常的高表达,研究发现 TGF- $\beta$ 1 通过抑制肾脏细胞增殖及分化,增大肾脏细胞直径而导致肾小球肥大,同时加速细胞外基质合成、抑制其降解,使得细胞外基质过度积聚,进而导致肾脏发生纤维化改变,促进 DKD 进展<sup>[16]</sup>。糖尿病患者肾小球内压力升高、蛋白激酶 C 被激活、血管紧张素 II 升高、及高糖环境共同作用使得患者血清 TGF- $\beta$ 1 异常高表达。有研究发现银杏叶提取物降脂、降糖的功效,可以协助减少系膜细胞外基质的增加,有利于减缓肾纤维化进程,还可以抑制血管紧张素 II 的表达,以减少 TGF- $\beta$ 1 的表达,从而实现肾纤维化的防治、保护肾功能<sup>[17]</sup>。HGF 是肝细胞增殖的生长因子,但存在极强的亲肾性,在肝肾组织受损时,可通过刺激细胞外基质的降解以减轻肾小球的伤害和肾间质纤维化,促进受损肝肾组织的修复,从而改善和保护肾脏功能<sup>[18]</sup>。有研究发现间充质干细胞对于治疗各种类型的慢性肾脏病模型表现出巨大潜能,进一步探究发现间充质干细胞正是通过提高 HGF 水平、降低 TGF- $\beta$ 1 水平来发挥对肾小管上皮细胞中发生的上皮间充质转化的抑制作用;TGF- $\beta$ 1、HGF 间存在此消彼长的互逆平衡关系,TGF- $\beta$ 1 表达下调会增强 HGF 的表达,而高水平 HGF 抑制 TGF- $\beta$ 1 表达的同时,逆转 TGF- $\beta$ 1 造成的多种细胞生长抑制,刺激细胞外基质降解,延缓肾纤维化、改善肾功能<sup>[19]</sup>。也有学者提出 HGF 过表达可能加剧肾间质纤维化及肾小球、肾小管病变。本研究结果倾向 HGF 水平升高可促进肾损伤修复,可能与研究纳入患儿肾损伤病情较轻,HGF 水平尚低有关。另两组患儿不良反应发生情况并无显著差异,说明银杏叶提取物并无安全隐患。

上所述,银杏叶提取物用于糖尿病肾病患儿治疗安全性高,通过调节血清 TGF- $\beta$ 1、HGF 水平促进肾功能的改善,显著提高临床疗效,TGF- $\beta$ 1、HGF 可能是其用于 DKD 治疗的作用靶点。但本研究尚存在样本量较小,来源单一等不足,结果存在偏倚风险,后续可扩大样本量,进行多中心临床研究,进一步提升结果准确性。

## 参考文献

- [1] Cherney DZI, Odutayo A, Verma S, A Big Win for Diabetic Kidney Disease: CREDENCE [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(5):1024-1027.
- [2] 杨艳,郁小莉,邓蓓蓓,等.血清炎性细胞因子水平与糖尿病肾病患者病情进展关系[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(12):1527-1530.
- [3] Tang J, Liu F, Cooped ME, et al. Renal fibrosis as a hallmark of diabetic kidney disease: Potential role of targeting transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) and related molecules [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(8):721-738.
- [4] Tang YL, Dong XY, Zeng ZG, et al. Gene expression-based analysis identified NTNG1 and HGF as biomarkers for diabetic kidney disease [J]. *Medicine*, 2020, 99(1):e18596.
- [5] 李晶,龙建武,李国娟,等. TLR4 及 HGF 在糖尿病肾病患者中的表达及其与疾病进展的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(3):78-82.
- [6] 庞欣欣,石秀杰,张雅歌,等.银杏叶提取物 EGB761 对糖尿病肾病小鼠肾小管损伤及内质网应激的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(8):879-886.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019(1):15-28.
- [9] 周岳琴.百令胶囊联合二甲双胍对糖尿病肾病患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2019, 41(2):310-313.
- [10] 李雅纯,刘利飞,陈志强.核因子 E2 相关因子 2 通路在糖尿病肾病中的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(20):2497-2501.
- [11] 王海滨,石新慧,刘英丽.血清 Klotho 水平与氧化应激指标与糖尿病肾病患者肾功能的相关性分析 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(6):1060-1063+1067.
- [12] 卢岳虹,潘玲,黄茹妍,等.银杏叶提取物对肺纤维化模型大鼠 TGF- $\beta$ 1、MMP-9 及 NF- $\kappa$ B 表达的影响 [J]. *广西中医药大学学报*, 2021, 24(2):1-8.
- [13] 卜素,薛泉,袁春颖,等.银杏叶提取物中三种黄酮对 3T3-L1 细胞成脂代谢的影响 [J]. *山东农业大学学报(自然科学版)*, 2020, 51(4):598-604.

# 初产妇产后血清 25-(OH)D、OPN、TGF- $\beta$ 1 水平对产后盆底功能障碍的预测价值

杨博\* 石克威 李亚楠 尚芯羽

**[摘要]** 目的 探究初产妇产后血清 25 羟基-维生素 D [25-(OH)D]、骨桥蛋白(OPN)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)表达水平对初产妇产后盆底功能障碍(PFD)的预测价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 2 月河北北方学院附属第一医院 408 例初产妇为研究对象,根据是否发生盆底肌功能障碍将初产妇分为 PFD 组( $n=146$ )和非 PFD 组( $n=262$ ),比较两组一般资料,比较 PFD 组不同 POP、SUI 分度的血清 25-(OH)D、OPN、TGF- $\beta$ 1 水平,分析影响初产妇产后 PFD 发生的因素及血清 25-(OH)D、OPN、TGF- $\beta$ 1 水平对初产妇产后 PFD 的预测价值。结果 PFD 组年龄、产前 BMI、孕期体质量增加 $>15$  kg、阴道分娩、新生儿体质量 $>3.5$  kg、第二产程延长占比、血清 OPN 水平显著高于非 PFD 组,血清 25-(OH)D、TGF- $\beta$ 1 水平显著低于非 PFD 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。PFD 组不同 POP 分度 25-(OH)D、TGF- $\beta$ 1 表达水平:POP I 度 $>$ POP II 度 $>$ POP III 度,OPN 表达水平:POP I 度 $<$ POP II 度 $<$ POP III 度;不同 SUI 分度 25-(OH)D、TGF- $\beta$ 1 表达水平:SUI I 度 $>$ SUI II 度 $>$ SUI III 度,OPN 表达水平:SUI I 度 $<$ SUI II 度 $<$ SUI III 度,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析显示,年龄升高、产前 BMI 增加、新生儿体质量 $>3.5$  kg、第二产程延长、产后血清 OPN 水平升高是影响初产妇产后 PFD 的危险因素( $P<0.05$ ),产后血清 25-(OH)D、TGF- $\beta$ 1 水平升高为保护因素( $P<0.05$ );ROC 曲线分析显示,产后血清 25-(OH)D、OPN、TGF- $\beta$ 1 水平单独及联合预测初产妇产后 PFD 的 AUC 为 0.849、0.857、0.835、0.956。结论 产后血清 25-(OH)D、OPN、TGF- $\beta$ 1 水平随 POP、SUI 分级增加而变化,三指标对初产妇产后 PFD 具有一定的预测价值。

**[关键词]** 初产妇;盆底肌功能障碍;25 羟基-维生素 D;骨桥蛋白;转化生长因子- $\beta$ 1

## Predictive value of postpartum serum 25-(OH) D, OPN and TGF- $\beta$ 1 levels in primiparous women for postpartum pelvic floor dysfunction

YANG Bo\*, SHI Kewei, LI Yanan, SHANG Xinyu

(Department of Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the predictive value of expression levels of postpartum serum 25 hydroxyvitamin D [25-(OH) D], osteopontin (OPN) and transforming growth faction- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) in primiparas with postpartum pelvic floor dysfunction (PFD). **Methods** 408 primiparas at Hebei North University Affiliated First Hospital from January 2021 to February 2023 were selected as research subjects. The primiparas were divided into two groups: the PFD group ( $n=146$ ) and the non-PFD group ( $n=262$ ) based on the presence of pelvic floor dysfunction. General data between the two groups and serum levels of 25-(OH) D, OPN and TGF- $\beta$ 1 among different POP grades of POP and SUI in the PDF group were compared. The factors influencing the occurrence of postpartum PFD in primiparas and the predictive value of serum 25-(OH) D, OPN and TGF- $\beta$ 1 levels on postpartum PFD in primiparas were analyzed. **Results** The age, prenatal BMI, proportions of in-

基金项目:2023 年度河北省医学科学研究课题计划项目(20231409)

作者单位:河北北方学院附属第一医院产科,河北,张家口 075000

\*通信作者:杨博, E-mail: yangbo240800@163.com

creased body mass during pregnancy ( $>15$  kg), vaginal delivery, neonatal body mass ( $>3.5$  kg) prolonged second stage of labor and serum OPN level in the PFD group were significantly longer or higher than those in the non-PFD group while the levels of serum 25-(OH) D and TGF- $\beta$ 1 were significantly lower than those in the non-PFD group ( $P<0.05$ ). The expression levels of 25-(OH) D and TGF- $\beta$ 1 were manifested as POP grade I  $>$  POP grade II  $>$  POP grade III, and SUI grade I  $>$  SUI grade II  $>$  SUI grade III, while the OPN expression level was shown as POP grade I  $<$  POP grade II  $<$  POP grade III, and SUI grade I  $<$  SUI grade II  $<$  SUI grade III ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that increased age, increased prenatal BMI, neonatal body mass  $>3.5$  kg, prolonged second stage of labor, and postpartum serum OPN level were risk factors for postpartum PFD in primiparas ( $P<0.05$ ), and increased postpartum serum 25-(OH) D and TGF- $\beta$ 1 levels were the protective factors ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis revealed that the AUCs of postpartum serum 25-(OH) D, OPN and TGF- $\beta$ 1 and combined diagnosis in predicting postpartum PFD were 0.849, 0.857, 0.835 and 0.956, respectively, and the combination had a higher diagnostic value. **Conclusion** The levels of 25-(OH) D, OPN and TGF- $\beta$ 1 in postpartum serum changed with the increase of POP and SUI grades. These indicators had a certain predictive value for postpartum PFD in primiparas.

[KEY WORDS] Primiparas; Pelvic floor dysfunction; [25-(OH)D]; OPN; TGF- $\beta$ 1

产后盆底肌功能障碍 (pelvic floor dysfunction, PFD) 是女性妊娠和分娩引起的盆底支撑结构损伤、退化性疾病, 临床表现为小腹坠胀、尿频, 严重者可伴随盆腔脏器脱垂 (pelvic organ prolapse, POP)、压力性尿失禁 (stress urinary incontinence, SUI) 等症状, 严重影响产妇健康生活及婚姻和谐<sup>[1]</sup>。产后 PFD 受年龄、体重等多种因素影响, 提前预测 PFD 对产后康复的实施具有积极意义。研究发现, PFD 发生与盆底细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 代谢相关, 而细胞外基质代谢受多种细胞因子调节, 探究细胞因子与产后 PFD 发生的关系有助于辅助预测产后 PFD 的发生<sup>[2]</sup>。25 羟基-维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D] 可反映机体维生素 D 营养状况, 其参与机体多种生理功能的调节。研究表明, 25-(OH)D 参与神经肌肉、骨骼、骨骼肌功能和强度的生理机制, 可促进骨骼生长和肌肉收缩<sup>[3]</sup>。骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 是一种肌纤维化信号分子, 参与 ECM 重构和肌纤维化进程<sup>[4]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ 1) 属于 TGF- $\beta$  超家族成员, 可调节细胞生长和分化、促进纤维细胞增殖及胶原蛋白合成<sup>[5]</sup>。本研究拟分析初产妇产后中血清 25-(OH)D、OPN、TGF- $\beta$ 1 的表达及其对产后 PFD 的预测价值, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2023 年 2 月河北北方学院

附属第一医院 408 例初产妇为研究对象。纳入标准: ①单胎、足月、初次分娩; ②既往无盆腔感染或手术史。排除标准: ①既往有阴道、盆腔手术史; ②产前已确诊 PFG; ③分娩时会阴严重撕裂; ④合并严重肝、肾、心、肺功能异常者; ⑤精神或认知功能异常者; ⑥免疫、凝血、造血功能异常者; ⑦患有维生素 D 或钙代谢异常疾病者。408 例初产妇年龄平均 (30.28 $\pm$ 4.18) 岁, 其中 146 例产后出现 PFD, 262 例未出现 PFD, PFD 标准参考文献<sup>[6]</sup>。本研究经医院伦理委员会审核批准, 所有受试者均知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

收集初产妇一般临床资料, 包括年龄、产前身体质量指数 (body mass index, BMI)、合并症、孕期体质量增加、孕次、分娩孕周、既往流产史、分娩方式、新生儿体质量、第二产程时间、产褥期感染、会阴裂伤等资料。

#### 1.2.2 PFD 和 POP 严重程度评估

采用临床分度标准<sup>[6]</sup>评估 PFD 组 POP 程度, I 度: 盆腔器官位于耻骨中线以上, 屏气时最大脱垂为 0.5~2.0 cm; II 度: 盆腔器官超过耻骨中线但不超过 1 cm, 屏气时最大脱垂 2.1~3.9 cm; III 度: 盆腔器官超过耻骨中线但不超过 1 cm, 屏气时最大脱垂  $\geq$ 4 cm。SUI 分度标准<sup>[7]</sup>: I 度: 腹压增加时偶有尿液溢出; II 度: 从事轻度增加腹压劳动时有尿液溢出; III 度: 直立有尿液溢出。146 例 PFD 患者中 PFD I 度 37 例, II 度 68 例, III 度 41

例,其中POP伴SUI 51例,SUI I度22例,SUI II度19例,SUI III度10例。

### 1.2.3 血清25-(OH)D、OPN、TGF-β1表达水平

于产后24 h内采集初产妇空腹静脉血5 mL,3 500 rpm,4℃离心5 min分离血清,离心半径为10 cm,采用酶联免疫吸附测定法检测血清25-(OH)D、OPN、TGF-β1水平,检测试剂盒均由上海润裕生物科技有限公司提供,所有检测数据均通过3次检测结果取平均值所得。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件分析数据,计量资料均经由正态分布检验,以( $\bar{x} \pm s$ )记录,两组间比较行独立样本t检验,多组间比较行单因素方差分析;计数资料以n(%)记录,行 $\chi^2$ 检验,采用多因素Logistic回归分析影响影响初产妇产后PFD的危险因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析产后血清25-(OH)D、OPN、TGF-β1水平对初产妇产后PFD的预测价值,以P<0.05表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般临床资料比较

PFD组年龄、产前BMI、孕期体质量增加>15kg、阴道分娩、新生儿体质量>3.5 kg、第二产程延长占比、血清OPN水平显著高于非PFD组,血清25-(OH)D、TGF-β1水平显著低于非PFD组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

### 2.2 不同POP分度患者产后血清25-(OH)D、OPN、TGF-β1水平比较

25-(OH)D、TGF-β1表达水平:POP I度>POP II度>POP III度,OPN表达水平:POP I度<POP II度<POP III度,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表2。

### 2.3 不同SUI分度患者产后血清25-(OH)D、OPN、TGF-β1水平比较

25-(OH)D、TGF-β1表达水平:SUI I度>SUI II度>SUI III度,OPN表达水平:SUI I度<SUI II度<SUI III度,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表3。

### 2.4 影响初产妇产后PFD的多因素Logistic分析

多因素Logistic回归分析显示,年龄升高、产前BMI增加、新生儿体质量>3.5 kg、第二产程延长、产后血清OPN水平升高是影响初产妇产后PFD的危

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

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

影响因素	PFD组 (n=146)	非PFD组 (n=262)	t/ $\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	31.22±4.11	29.76±4.23	3.376	0.001
产前BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.34±2.14	25.72±2.26	2.707	0.007
合并症				
高血压	24(16.44)	31(11.83)	1.706	0.192
糖尿病	16(10.69)	22(8.40)	0.729	0.393
孕期体质量增加(kg)				
>15	82(56.16)	113(43.13)	6.384	0.012
≤15	64(43.84)	149(56.87)		
既往流产史				
是	32(21.92)	39(14.89)	3.226	0.072
否	114(78.08)	223(85.11)		
分娩孕周(周)	36.47±2.12	36.11±2.23	1.591	0.113
分娩方式				
阴道分娩	87(59.59)	123(46.95)	5.999	0.014
剖宫产	59(40.41)	139(53.05)		
新生儿体质量(kg)				
>3.5	66(45.21)	76(29.01)	10.841	0.001
≤3.5	80(54.79)	186(70.99)		
第二产程时间延长				
是	69(47.26)	86(32.82)	8.294	0.004
否	77(52.74)	176(67.18)		
产褥期感染				
是	31(21.23)	42(16.03)	1.727	0.189
否	115(78.77)	220(83.97)		
会阴裂伤				
是	54(36.99)	107(40.84)	0.583	0.445
否	92(63.01)	155(59.16)		
25-(OH)D(ng/L)	15.53±3.84	20.25±4.45	10.773	<0.001
OPN(mg/L)	8.42±2.02	5.43±1.74	15.693	<0.001
TGF-β1(ng/L)	3.44±1.06	4.82±1.47	9.986	<0.001

表2 不同POP分度患者的产后血清25-(OH)D、OPN、TGF-β1水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of postpartum serum 25-(OH)D, OPN and TGF-β1 levels in patients with different degrees of POP ( $\bar{x} \pm s$ )

疾病程度	n	25-(OH)D(ng/L)	OPN(mg/L)	TGF-β1(ng/L)
POP I度	37	17.34±2.62	7.68±1.56	4.13±0.87
POP II度	68	15.46±3.74 <sup>a</sup>	8.34±1.24 <sup>a</sup>	3.41±1.12 <sup>a</sup>
POP III度	41	14.01±2.63 <sup>ab</sup>	9.22±1.51 <sup>ab</sup>	2.87±0.93 <sup>ab</sup>
F值		10.585	11.908	15.192
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与I度并比较,<sup>a</sup>P<0.05;与II度比较,<sup>b</sup>P<0.05。

险因素(P<0.05),产后血清25-(OH)D、TGF-β1水平升高为保护因素(P<0.05)。见表4。

### 2.5 产后血清25-(OH)D、OPN、TGF-β1水平预测初产妇产后PFD的价值分析

ROC曲线分析显示,产后血清25-(OH)D、

表3 不同SUI分度患者的产后血清25-(OH)D、OPN、TGF-β1水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of postpartum serum 25-(OH)D, OPN and TGF-β1 levels in patients with different degrees of SUI ( $\bar{x}\pm s$ )

疾病程度	n	25-(OH)D(ng/L)	OPN(mg/L)	TGF-β1(ng/L)
SUI I度	22	17.47±2.42	7.83±1.52	4.08±0.86
SUI II度	19	15.53±2.46 <sup>a</sup>	8.96±1.49 <sup>a</sup>	3.22±0.96 <sup>a</sup>
SUI III度	10	13.66±1.98 <sup>ab</sup>	10.17±1.36 <sup>ab</sup>	2.51±0.58 <sup>ab</sup>
F值		9.565	9.027	12.682
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与I度并比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与II度比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表4 影响初产妇产后PFD的多因素Logistic分析

Table 4 Logistic analysis of multiple factors influencing postpartum PFD of primipara

变量	赋值	β值	S.E	Wald χ <sup>2</sup> 值	χ <sup>2</sup> 值	95% CI	P值
年龄	连续变量	0.843	0.283	8.873	2.323	1.334~4.046	0.003
产前BMI	连续变量	0.762	0.311	6.003	2.143	1.165~3.941	0.015
新生儿体质量	1=>3.5, 0=<=3.5	0.857	0.324	6.996	2.356	1.249~4.446	0.008
第二产程延长	1=是, 0=否	0.793	0.262	9.161	2.210	1.322~3.693	0.003
25-(OH)D	连续变量	-0.962	0.312	9.507	0.382	0.207~0.704	0.002
OPN	连续变量	1.213	0.349	12.080	3.364	1.697~6.666	0.001
TGF-β	连续变量	-1.103	0.351	9.875	0.332	0.167~0.660	0.002

表5 产后血清25-(OH)D、OPN、TGF-β1水平预测初产妇产后PFD的价值分析

Table 5 Value analysis of postpartum serum 25-(OH)D, OPN and TGF-β1 levels in predicting postpartum PFD of primipara

指标	Cut-off值	敏感度	特异度	约登指数	AUC	95% CI
血清25-(OH)D水平	17.03 ng/L	0.760	0.794	0.554	0.849	0.811~0.886
血清OPN水平	7.01 mg/L	0.781	0.786	0.567	0.857	0.819~0.896
血清TGF-β1水平	4.42 ng/L	0.767	0.756	0.523	0.835	0.797~0.974
联合诊断		0.918	0.874		0.956	0.938~0.974

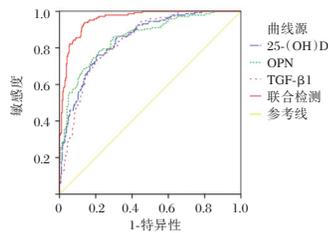


图1 产后血清25-(OH)D、OPN、TGF-β1水平预测初产妇产后PFD的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of puerperal PFD predicted by serum 25-(OH)D, OPN and TGF-β1 levels

本研究结果提示女性分娩需做好时间规划及自身体重管理<sup>[8]</sup>。多项研究表明,新生儿体质量越大对盆底肌、提肛肌的拉伸越大,进而造成产程延长及盆底肌过度拉伸,引起PFD<sup>[9]</sup>。本研究中,PFD组年龄、产前BMI、孕期体质量增加>15 kg、阴道分娩、新生儿体质量>3.5 kg、第二产程延长占比、血清OPN水平显著高于非PFD组,且年龄增

OPN、TGF-β1水平联合诊断价值高于单一检测( $P<0.05$ )。见表5、见图1。

### 3 讨论

妊娠和分娩均会引起盆底组织损伤,出现POP、SUI等各种症状,严重影响女性健康。随着女性对产后健康的重视及产后盆底功能检测的普及,PFD逐渐成为社会公众关注的话题,及早诊断并进行产后盆底肌康复治疗是预防PFD的重要手段。

长、产前BMI过高、新生儿体质量过大、第二产程延长均是影响初产妇PFD发生的危险因素,与上述研究结果基本一致。

25-(OH)D是反映机体维生素D营养状况的主要指标,可促进内脏平滑肌细胞的增殖分化<sup>[10]</sup>。李利琼等<sup>[11]</sup>研究显示,血清25-(OH)D水平与PFD病情严重程度密切相关,其预测SUI的AUC为0.721。本研究结果高于李利琼等<sup>[12]</sup>人的研究结果,研究结果的差异性与研究内容、纳入患者不同有关,本研究主要对初产妇的产后PFD进行预测,而李利琼等人的则为产妇的产后SUI,故而数据有所差异。

OPN为一种促炎因子,参与细胞与机制间的信号传导、炎症调控等生理过程<sup>[12]</sup>。张武香等<sup>[13]</sup>研究显示,血清OPN水平随POP、SUI I分度增加而显著升高。高鑫等<sup>[14]</sup>研究显示,血清OPN与超声联合检测可有效预测SUI的发生,AUC为0.680。本研究

中,随着POP、SUI I分度增加,血清OPN水平均显著升高,其预测初产妇产后PFD的AUC为0.857,两者差异性可能与纳入对象和预测内容不同有关。

TGF- $\beta$ 1可调节胶原代谢,促进胶原蛋白表达,抑制细胞外基质的分解。汪新宇等<sup>[15]</sup>研究显示,TGF- $\beta$ 1水平与POP、SUI的严重程度呈显著负相关。本研究结果与上述研究结果趋势相同。此外,产后血清OPN水平升高是影响初产妇产后PFD的危险因素,而血清25-(OH)D、TGF- $\beta$ 1水平升高为保护因素。三者水平变化均对产后PFD具有一定的预测价值,且联合预测价值更高,临床上可通过检测产妇产后上述指标水平预测PFD的发生,以便提醒产妇及家属积极配合参与盆底肌康复训练。

综上所述,产后血清25-(OH)D、OPN、TGF- $\beta$ 1水平与POP、SUI严重程度均有显著相关性,且对初产妇产后PFD具有一定的预测价值,可作为PFD发生的临床潜在评估指标。

## 参考文献

- [1] Xu P, Wang X, Guo P, et al. The effectiveness of eHealth interventions on female pelvic floor dysfunction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int Urogynecol J*, 2022, 33(12): 3325-3354.
- [2] 黎秀梅,田艳红. 压力性尿失禁患者盆底超声参数与细胞外基质重塑、细胞凋亡的相关性研究[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(4): 541-544.
- [3] Ispoglou T, Ferentinos P, Prokopidis K, et al. Exploring the impact of exercise and essential amino acid plus cholecalciferol supplementation on physical fitness and body composition in multiple sclerosis: A case study [J]. *Clin Case Rep*, 2023, 11(6): e7548.
- [4] Wang Y, Hong L, Jiang J, et al. Osteopontin May Improve Postinjury Muscle Repair Via Matrix Metalloproteinases And tgf- $\beta$  Activation in Regular Exercise [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(9): 1202-1211.
- [5] 曾小丹,李常虹,张春雨. 电刺激生物反馈对产后盆底功能障碍患者盆底肌力、盆底肌电位及MMP-2、TIMP-2、TGF- $\beta$ 1水平的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(1): 88-95.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组. 盆腔器官脱垂的中国诊治指南(2020年版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(5): 300-306.
- [7] 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.
- [8] 刘盼盼,邢文龙,李晶晶,等. 不同年龄盆底功能障碍性疾病患者的盆底肌电分析[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2022, 44(3): 257-260.
- [9] 梁琛,张莹莹,李晓燕,等. 不同分娩方式对产妇盆底功能障碍性疾病的影响和康复训练的临床研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(5): 495-497.
- [10] 徐典,吴佳娴,李肖肖,等. 焯. 绝经期女性发生盆底肌功能障碍的影响因素分析及预测模型的构建[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2022, 14(11): 78-82.
- [11] 李利琼,王丹,何冠南,等. 盆底超声参数联合血清25(OH)D水平检测对产后压力性尿失禁的预测价值及与病情关系[J]. *影像科学与光化学*, 2020, 38(6): 971-976.
- [12] 徐静,王旭,房桂英,等. 产后盆底功能障碍初产妇分娩后血清MMP-1、OPN、CTGF水平变化及其预测效能[J]. *山东医药*, 2022, 62(9): 37-41.
- [13] 张武香,刘佳,解育新. 血清弹性蛋白酶抑制因子、骨桥蛋白及盆底电生理与盆底功能障碍性疾病的相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(14): 78-83.
- [14] 高鑫,贾红娥,李倩,等. 盆底三维超声参数联合血清基质金属蛋白酶-1、骨桥蛋白、结缔组织生长因子水平对压力性尿失禁疾病严重程度的预测价值[J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(2): 149-153.
- [15] 汪新宇,程永玲,刘晓宁,等. 阴道壁组织中TGF- $\beta$ 1、MMP-9、Nrf 2表达在盆底功能障碍患者中的临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(10): 1736-1740.
- [14] 张亚茹,张蒙蒙,邢露露,等. 中成药治疗儿童肾病综合征的网状Meta分析[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(6): 159-168.
- [15] Ling FZ, Ying X, Lin S. A Glimpse of the Mechanisms Related to Renal Fibrosis in Diabetic Nephropathy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 49-79.
- [16] 苏亚,李小凤,李辉,等. 活性维生素D3对糖尿病肾病大鼠血脂代谢、肾脏形态、TGF- $\beta$ 1蛋白及mRNA表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(23): 5863-5866.
- [17] 吴志全,王延鑫,陈瑞钢,等. 银杏叶提取物治疗肾脏疾病的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(17): 1935-1938.
- [18] 刘凌汐,于洋. 雷公藤多苷片联合复方 $\alpha$ -酮酸片治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. *中国药房*, 2017, 28(33): 4654-4657.
- [19] Jun JW, Li T, LiangLiang C, et al. Mesenchymal Stem Cells Attenuates TGF- $\beta$ 1-Induced EMT by Increasing HGF Expression in HK-2 Cells [J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(5): 908-918.

(上接第724页)

# TH1、TH17及其细胞因子与结核性胸膜炎患者治疗效果的相关性分析

白峰<sup>1</sup> 张小雷<sup>2\*</sup> 李倩倩<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 分析辅助性T淋巴细胞1(TH1)、辅助性T淋巴细胞17(TH17)及其细胞因子与结核性胸膜炎患者治疗效果的相关性。**方法** 选取2019年1月至2022年5月河北省胸科医院收治的108例结核性胸膜炎患者为研究对象,均给予2HRZE/10HRE治疗,根据治疗效果将患者分为有效组( $n=78$ )与无效组( $n=30$ )。比较两组胸腔积液的TH1、TH17、TH1细胞因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )]及TH17细胞因子[白细胞介素17(IL-17)]水平;采用多因素logistics回归分析胸腔积液TH1、TH17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17与结核性胸膜炎患者治疗效果的关系;绘制ROC曲线分析胸腔积液TH1、TH17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17水平对结核性胸膜炎患者治疗效果的预测价值。**结果** 无效组胸腔积液的TH1、TH17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17水平均高于有效组,差异均具有统计学意义( $t=6.461$ 、 $5.688$ 、 $6.726$ 、 $5.891$ 、 $7.148$ ,均 $P<0.05$ );多因素logistics回归分析显示,TH1、TH17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17水平升高均是结核性胸膜炎患者治疗效果的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC曲线分析显示,胸腔积液TH1、TH17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17的ROC曲线下面积分别为0.836、0.793、0.836、0.817、0.856( $P<0.05$ )。**结论** 结核性胸膜炎患者治疗效果可能与胸腔积液TH1、TH17及其细胞因子水平相关。

**[关键词]** 结核性胸膜炎;辅助性T淋巴细胞1;辅助性T淋巴细胞17;细胞因子

## Correlation analysis of TH1, TH17 and their cytokines with therapeutic effect in patients with tuberculous pleurisy

BAI Feng<sup>1</sup>, ZHANG Xiaolei<sup>2\*</sup>, LI Qianqian<sup>3</sup>

(1. Department of Thoracic Surgery, Hebei Chest Hospital / Hebei Key Laboratory of Lung Disease, Shijiazhuang, Hebei, China, 050041; 2. Department of Infectious Diseases, the Eighth People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000; 3. Department of Geriatrics, Hebei Eighth People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the correlation of helper T lymphocyte 1 (TH1), helper T lymphocyte 17 (TH17) and their cytokines with the therapeutic effect of tuberculous pleurisy. **Methods** 108 patients with tuberculous pleurisy admitted to Hebei Chest Hospital from January 2019 to May 2022 were selected as the study subjects. All patients were treated with 2HRZE/10HRE and were divided into two groups: the effective group ( $n=78$ ) and the ineffective group ( $n=30$ ) based on treatment outcomes. The levels of TH1, TH17, TH1 cytokines [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )], and TH17 cytokines [interleukin17 (IL-17)] in pleural effusion were compared between the two groups. Multifactor logistics regression was used to analyze the relationship between TH1, TH17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17 and the therapeutic effect of tuberculous pleurisy. An ROC curve was drawn to analyze the predictive value of TH1, TH17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and IL-17 levels in pleural effusion for patients with tuberculous pleurisy. **Results** The levels of TH1, TH17, TNF- $\alpha$ ,

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(20231209)

作者单位:1.河北省胸科医院/河北省肺病重点实验室胸外一科,河北,石家庄 050041

2.河北省第八人民医院感染性疾病科,河北,石家庄 050000

3.河北省第八人民医院老年病科,河北,石家庄 050000

\*通信作者:张小雷, E-mail:zxllilac@126.com

IFN- $\gamma$  and IL-17 in pleural effusion in the ineffective group were higher than those in the effective group, with statistical significance ( $t=6.461, 5.688, 6.726, 5.891, 7.148, P<0.05$ ). Multifactor logistic regression analysis showed that the increase in TH1, TH17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and IL-17 levels were independent risk factors for treatment effect in patients with tuberculous pleuritis ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the areas under the ROC curve of TH1, TH17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and IL-17 in pleural effusion were 0.836, 0.793, 0.836, 0.817 and 0.856, respectively ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The therapeutic effect of tuberculous pleurisy may be related to TH1, TH17, and their cytokine levels in pleural effusion.

**[KEY WORDS]** Tuberculous pleurisy; Helper T lymphocyte 1; Helper T lymphocyte 17; Cytokines

结核性胸膜炎是一种由人型结核分枝杆菌感染直接侵犯胸膜或引起其他部位感染的胸膜炎性疾病,其主要临床表现包括胸闷、胸痛、咳嗽及咳痰等不适症状,且多伴有渗出性胸腔积液<sup>[1]</sup>。有研究表明,结核性胸膜炎与巨噬细胞、T淋巴细胞及其相关细胞因子等共同参与的变态反应和炎症反应密切相关,其治疗方式主要以调节机体免疫功能、抑制炎症反应以及抗氧化等活性治疗为主<sup>[2]</sup>。辅助性T淋巴细胞(Helper T lymphocyte, TH)是反映机体免疫应答的重要细胞因子,经过刺激可分化为TH1、TH2及TH17等亚型。TH细胞之间的应答平衡与结核病的病情预防、进展及治疗等方面密切相关,TH细胞及其细胞因子会随着结核病病情进展而发生变化,相关细胞因子水平对结核感染的治疗结果具有重要影响<sup>[3-4]</sup>。目前临床上对于TH1、TH17及其细胞因子对结核性胸膜炎的具体作用尚未清晰,相关报道较少。本研究通过分析TH1、TH17及其细胞因子与结核性胸膜炎患者治疗效果的相关性,为临床提供参考意见。

## 1 料与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年1月至2022年5月河北省胸科医院收治的108例结核性胸膜炎患者为研究对象。病例纳入标准:①均符合结核性胸膜炎的相关诊断标准<sup>[5]</sup>,胸膜组织检出结核分枝杆菌、胸膜组织病理检测表现为典型干酪样肉芽肿;②认知功能良好,能接受随访;③临床基本资料完整;④患者及其家属均知情同意。病例排除标准:①合并恶性肿瘤者;②合并其他传染性疾病者;③近3个月存在激素或免疫抑制剂治疗者;④对本研究使用药物过敏或不耐受者。本研究已通过河北省胸科医院伦理委员会通过,伦理编号:2020050。

### 1.2 治疗方法

所有患者均给予2HRZE/10HRE治疗。H:异

烟肼(规格:0.1 g/片;批准文号:国药准字H22022985;厂家:吉林菲诺制药有限公司),用量为0.3 g/次,1次/d;R:利福平(规格:0.15 g\*100粒/瓶;批准文号:国药准字H31021101;厂家:上海衡山药业股份有限公司),用量为0.45 g/次,1次/d;Z:吡嗪酰胺(规格:0.25 g/片;批准文号:国药准字H33021921;厂家:福安药业集团宁波天衡制药有限公司),用量为0.75 g/次,2次/d;E:乙胺丁醇(规格:0.25 g/片;批准文号:国药准字H11020390;厂家:华润赛科药业有限责任公司),用量为0.75 g/次,1次/d。

### 1.3 疗效评定与分组

临床疗效评定标准<sup>[6]</sup>:①显效:患者胸肋痛、发热咳嗽及气促等相关症状消失,实验室检查指标恢复正常;②有效:患者胸肋痛、发热咳嗽及气促等相关症状以及实验室检查指标改善;③无效:患者胸肋痛、发热咳嗽及气促等相关症状以及实验室检查指标未见改善甚至加重。以显效+有效表示治疗有效,将患者分为有效组共78例,将治疗无效的患者分为无效组共30例。

### 1.4 血清指标检测

在治疗后采集所有患者的胸腔积液5 mL置入乙二胺四乙酸抗凝管,4℃下以5 000 r/min离心12 min(离心半径10 cm)获取上层清液,将其放置于-40℃低温环境下保存待检。以FACSCalibur型流式细胞仪(美国Becton Dickison公司)检测清液中的TH1、TH17水平;采用酶联免疫吸附法检测清液中的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (Interferon, IFN- $\gamma$ )及白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)水平,按照试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)说明书完成相关检测操作。

### 1.5 资料收集

根据电子病例系统以及自制的调查问卷,收集两组的一般资料,包括年龄、性别、身体质量指数(Body mass index, BMI)、既往病史以及胸腔积

液 TH1、TH17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17 水平等信息。

### 1.6 统计学方法

采用 R 4.1.2 统计学软件分析收集的数据。符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,行独立样本 *t* 检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析相关影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析预测相关指标对评估模型的预测价值,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 结核性胸膜炎患者治疗效果的单因素分析

两组年龄、性别、BMI、糖尿病史、高血压病史及结核病史比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );无效组胸腔积液的 TH1、TH17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17 水平平均高于有效组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 结核性胸膜炎患者治疗效果的多因素 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析显示,TH1 水平升高、TH17 水平升高、TNF- $\alpha$  水平升高、IFN- $\gamma$  水平升高及 IL-17 水平升高均是结核性胸膜炎患者治疗效果的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 胸腔积液 TH1、TH17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17 水平对结核性胸膜炎患者治疗效果的预测价值

ROC 曲线显示,胸腔积液 TH1、TH17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17 水平的曲线下面积分别为 0.836、0.793、0.836、0.817、0.856。见表 3、图 1。

## 3 讨论

结核病是由结核杆菌引起的慢性传染性疾病,随着城镇化的发展以及生活方式的改变,结核病在我国范围内广泛蔓延,对人民群众生命健康造成了严重危害,其已经成为了我国重大的公共卫生问题<sup>[7]</sup>。相关流行病学调查研究表明,我国结核性胸膜炎的发病率达到了每 10 万人 3.3 例,而且随着时间的推移,发病人数呈持续上升趋势,给

表 1 结核性胸膜炎患者治疗效果的单因素分析  
[ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

因素	有效组( $n=78$ )	无效组( $n=30$ )	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)			2.157	0.141
<60	51(65.38)	15(50.00)		
$\geq 60$	27(34.62)	15(50.00)		
性别			0.047	0.827
男	45(57.69)	18(60.00)		
女	33(42.31)	12(40.00)		
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )			0.447	0.503
<24	36(46.15)	16(53.33)		
$\geq 24$	42(53.85)	14(46.67)		
糖尿病史			0.207	0.648
有	25(32.05)	11(36.67)		
无	53(67.95)	19(63.33)		
高血压病史			1.093	0.295
有	23(29.49)	12(40.00)		
无	55(70.51)	18(60.00)		
结核病史			1.948	0.162
有	16(20.51)	10(33.33)		
无	62(79.49)	20(66.67)		
TH1(%)	28.76 $\pm$ 3.97	34.49 $\pm$ 4.52	6.461	<0.001
TH17(%)	4.63 $\pm$ 0.64	5.44 $\pm$ 0.72	5.688	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	48.94 $\pm$ 8.17	61.36 $\pm$ 9.63	6.726	<0.001
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	363.42 $\pm$ 37.58	412.27 $\pm$ 41.16	5.891	<0.001
IL-17(pg/mL)	62.46 $\pm$ 8.83	76.73 $\pm$ 10.42	7.148	<0.001

表 3 胸腔积液 TH1、TH17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17 水平对结核性胸膜炎患者治疗效果的预测价值

Table 3 Prognostic value of TH1, TH17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and IL-17 levels in pleural effusion in patients with tuberculous pleurisy

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
TH1	32.22	0.836	0.743~0.929	0.821	0.767	<0.001
TH17	4.89	0.793	0.695~0.890	0.679	0.667	<0.001
TNF- $\alpha$	55.51	0.836	0.749~0.923	0.782	0.733	<0.001
IFN- $\gamma$	386.32	0.817	0.730~0.903	0.782	0.733	<0.001
IL-17	69.83	0.856	0.767~0.946	0.821	0.767	<0.001

疾病的治疗与防控带来极大困难<sup>[8]</sup>。目前临床对于结核性胸膜炎的诊断与治疗效果评定主要通过临床症状、影像学检查以及生化检查等方式,而通过胸腔积液病原学培养诊断结核性胸膜炎,存在

表 2 结核性胸膜炎患者治疗效果的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of treatment effect in patients with tuberculous pleurisy

因素	赋值	$\beta$ 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% CI	<i>P</i> 值
TH1(%)	连续变量	0.641	0.202	10.070	1.898	1.278~2.821	0.002
TH17(%)	连续变量	0.697	0.213	10.708	2.008	1.322~3.048	0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	连续变量	0.742	0.263	7.960	2.100	1.254~3.517	0.005
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	连续变量	0.718	0.239	9.025	2.050	1.283~3.275	0.003
IL-17(pg/mL)	连续变量	0.733	0.247	8.807	2.081	1.283~3.377	0.003

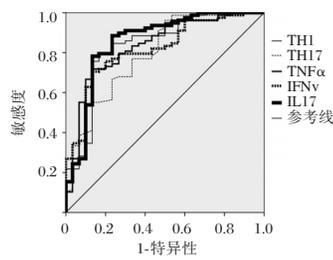


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

阳性率较低的问题<sup>[9]</sup>。因此,分析筛选可靠的生物标志物,对结核性胸膜炎的治疗以及相关免疫药物开发具有积极意义。

T淋巴细胞旨在结核分枝杆菌细胞感染部位高度聚集,其免疫应答能够对患者产生免疫保护,TH细胞与其分泌的细胞因子在抗结核的细胞免疫过程中具有重要作用<sup>[10]</sup>。Zeng Y等<sup>[11]</sup>研究指出,以TH1细胞为主的细胞免疫应答是抗结核分枝杆菌感染免疫效应治疗的主要力量,活化的TH1细胞主要通过分泌TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 等细胞因子介导免疫应答,机体TH1水平增加会提升细胞毒性T细胞的杀伤作用,促使巨噬细胞激活进入病原体清除胞内菌。Aggarwal AN等<sup>[12]</sup>研究发现,结核性胸膜炎胸腔积液中的TNF- $\alpha$ 表达水平升高,TNF- $\alpha$ 通过激活中性粒细胞和淋巴细胞以及募集炎性细胞,引起胸膜局部剧烈的炎症反应,并且调节组织代谢活性,促进相关细胞因子的合成分化,参与肉芽肿形成。张会强等<sup>[13]</sup>研究表明,IFN- $\gamma$ 水平与肺结核感染严重程度密切相关,IFN- $\gamma$ 水平升高能够增加T细胞功能,加强抗原递呈能力,提升对结核感染的免疫应答以及增加抗结核的免疫效能。

TH17细胞主要在黏膜表面分布,其能够保护黏膜结构、维持黏膜功能完整性、参与机体防御反应以及抵抗免疫性疾病,其在抗结核分枝杆菌感染的免疫应答中发挥早期作用<sup>[14]</sup>。徐振华等<sup>[15]</sup>在报道中提到,TH17细胞参与结核病的免疫调控及免疫应答,TH17主要通过分泌IL-17参与结核病保护性免疫,TH17水平降低不利于机体清除结核分枝杆菌、抗结核感染以及加速结核分枝杆菌二次免疫应答。王侠等<sup>[16]</sup>研究指出,IL-17是具有多重作用的促炎细胞因子,能够诱导抗菌肽等多种细胞因子分泌,募集中性粒细胞与促进IFN- $\gamma$ 表达,达到抑制结核分枝杆菌增殖的目的。蔡铮

等<sup>[17]</sup>研究表明,IL-17是黏膜免疫的关键细胞因子,在抵抗病原体感染与维持黏膜稳态中发挥重要作用,在结核分枝杆菌感染期间,IL-17表达水平降低会抑制病原体特异性CD4+T细胞启动,并且消除抗结核疫苗诱导的保护作用,导致对结核分枝杆菌感染的保护效应消失。本研究结果显示,无效组胸腔积液的TH17、IL-17水平均高于有效组。这可能是因为随着治疗效果改善,有效组患者的TH17、IL-17水平逐渐恢复到正常范围,而无效组患者病情进展,机体通过增加TH17及其细胞因子分泌,抑制体内的结核分枝杆菌生长分化。本研究对结核性胸膜炎患者治疗效果的相关影响因素进行了分析,多因素Logistic回归分析显示,TH1水平升高、TH17水平升高、TNF- $\alpha$ 水平升高、IFN- $\gamma$ 水平升高及IL-17水平升高均是结核性胸膜炎患者治疗效果的独立危险因素。本研究结果提示TH1、TH17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17可作为结核性胸膜炎患者治疗效果的预测指标。

综上所述,结核性胸膜炎患者体内TH1、TH17细胞异常表达,其治疗效果可能与胸腔积液TH1、TH17及其细胞因子水平相关。

## 参考文献

- [1] 张海燕,范晖,张懿,等. CD44与CA125与老年结核性胸膜炎感染患者体内的炎症免疫关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3): 463-466+470.
- [2] 王鹏,黄俊廷,王宇飞,等. 葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(11): 1692-1698.
- [3] Harling K, Adankwah E, Güler A, et al. Constitutive STAT3 phosphorylation and IL-6/IL-10 co-expression are associated with impaired T-cell function in tuberculosis patients [J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(3): 275-287.
- [4] Shao MM, Yi FS, Huang ZY, et al. T Cell Receptor Repertoire Analysis Reveals Signatures of T Cell Responses to Human Mycobacterium tuberculosis [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 829694.
- [5] 中华医学会结核病学分会, 结核病病理学诊断专家共识编写组. 中国结核病病理学诊断专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(6): 419-425.
- [6] 李振云,崔俊伟,高远,等. 三子牵牛汤结合胸腔微创置管辅助尿激酶治疗结核性胸膜炎临床疗效及安全性观察[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 201-205.
- [7] 穆丽平,薛桂红,蔡华. 平顶山市结核病人结核预防相关知识、态度及行为调查[J]. 华南预防医学, 2020, 46(1): 92-93+97.

(下转第738页)

# 不同生物活性基团修饰的纳米磁珠在核酸提取中的效能比较

曲业敏<sup>1,2</sup> 邵丽莹<sup>2</sup> 袁晓燕<sup>2</sup> 宋宇<sup>1,2</sup> 丛海燕<sup>2</sup> 国东<sup>2</sup> 谢龙<sup>3</sup> 迟翔宇<sup>1</sup> 王明义<sup>1,2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 评价不同生物活性基团修饰的纳米磁珠核酸提取效能,为临床应用及结果评价提供一些依据。**方法** 通过不同生物活性基团修饰的纳米磁珠对检测乙型肝炎病毒的标本进行核酸提取,采用微量分光光度计(NanoDrop One<sup>c</sup>)检测核酸的浓度及纯度,实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测样本的CT值。**结果** 在几种纳米磁珠提取法中,超顺磁性羧基纳米微粒提取的核酸浓度及纯度最高(浓度平均为953.3 IU/mL),其次是二氧化硅磁性微球与羧基微球混合纳米磁珠及纳米磁性氧化物 MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 提取法。羟基修饰二氧化硅颗粒以及壳聚糖包覆的磁珠提取的核酸浓度较高,但纯度较差(A260/280及A260/230比值均超出标准范围)。对于同一样本,超顺磁性羧基纳米微粒提取的核酸扩增CT值为(21.28±0.36),核酸提取效率明显高于离心柱提取法,且具有统计学意义。二氧化硅磁性微球和羧基微球混合纳米磁珠、羟基修饰二氧化硅纳米磁珠及壳聚糖包覆的纳米磁珠核酸提取效率均低于离心柱提取法。此外,超顺磁性羧基纳米微粒的提取时间可缩短至15分钟。**结论** 超顺磁性羧基纳米微粒核酸提取效率、精密度及核酸产物纯度最高,有较大的临床应用价值。

**[关键词]** 纳米磁珠;实时荧光定量PCR;效能比较

## Comparison of the effectiveness of nanomagnetic beads modified with different bioactive groups in nucleic acid extraction

QU Yemin<sup>1,2</sup>, SHAO Liying<sup>2</sup>, YUAN Xiaoyan<sup>2</sup>, SONG Yu<sup>1,2</sup>, CONG Haiyan<sup>2</sup>, GUO Dong<sup>2</sup>, XIE Long<sup>3</sup>, CHI Xiangyu<sup>1</sup>, WANG Mingyi<sup>1,2\*</sup>

(1. Weihai Weigao Biotechnology Co., Ltd, Weihai, Shandong, China, 264200; 2. Weihai Municipal Hospital Central Laboratory, Weihai, Shandong, China, 264200; 3. Research Center of Medical and Pharmaceutical Bioengineering, Ministry of Health, National and Regional Joint Engineering Laboratory for Clinical Medical Molecular Diagnostics, Guangdong Province Nucleic Acid Molecular Diagnostics Engineering Technology Research Center, Guangdong Provincial Clinical Medical Molecular Diagnostics Engineering Technology Center, DAAN Gene Co., Ltd., Guangzhou, Guangdong, 510665)

**[ABSTRACT]** **Objective** To evaluate the nucleic acid extraction efficiency of nanomagnetic beads modified with different bioactive groups to provide some basis for clinical application and outcome evaluation.

**Methods** Nucleic acid was extracted from samples of the hepatitis B virus using nano-magnetic beads modified with different bioactive groups. The concentration and purity of the nucleic acid were measured using NanoDrop One<sup>c</sup>, and the CT values of the samples were determined using real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). **Results** Among several nanomagnetic bead extraction methods, the highest nucleic acid concentration and purity are achieved by superparamagnetic carboxyl nanoparticles (with an

基金项目:广东省重点领域研发计划项目(2019B110233003)

作者单位:1.威海威高生物科技有限公司,山东,威海264200;

2.威海市立医院中心实验室,山东,威海264200;

3.卫生部医药生物工程技术研究中心,临床医学分子诊断国家地方联合工程实验室,广东省核酸分子诊断工程技术研究中心,广东省临床医学分子诊断工程技术中心,广州达安基因股份有限公司,广东,广州,510665

\*通信作者:王明义, E-mail: wangmingyi1973@outlook.com

average concentration of 953.3 IU/mL). This is followed by silica magnetic microspheres, carboxyl microspheres mixed nanomagnetic beads, and the nano-magnetic oxide  $MnFe_2O_4$  extraction method. The nucleic acid concentration extracted by hydroxyl-modified silica particles and chitosan-coated magnetic beads is higher, but the purity is lower (with A260/280 and A260/230 ratios exceeding the standard range). For the same sample, the CT value of nucleic acid amplification extracted by superparamagnetic carboxyl nanoparticles is ( $21.28 \pm 0.36$ ), indicating significantly higher nucleic acid extraction efficiency compared to spin column extraction, with statistical significance. The nucleic acid extraction efficiency of silica magnetic microspheres, carboxyl microspheres mixed nano-magnetic beads, hydroxyl-modified silica nano-magnetic beads, and chitosan-coated nano-magnetic beads are all lower than that of the spin column extraction method. In addition, the extraction time of superparamagnetic carboxyl nanoparticles can be shortened to 15 minutes. **Conclusion** Superparamagnetic carboxyl nanoparticles have the highest efficiency in nucleic acid extraction, as well as precision and purity in nucleic acid products. They also hold great clinical application value.

**[KEY WORDS]** Nano-magnetic beads; Real-time fluorescent quantitative PCR; Efficiency comparison

目前,纳米磁珠已被广泛应用于免疫分析<sup>[1]</sup>、核酸分离提取<sup>[2]</sup>、疾病诊断<sup>[3]</sup>、蛋白纯化等多个领域。纳米磁珠提取法对于传统的核酸提取技术而言,具有独特的核酸提取优势,诸如核酸提取和纯化可一步完成、操作简便快捷、无需多次离心,可实现核酸提取自动化。以上特点使纳米磁珠逐渐被广泛应用于大批量临床标本的自动化核酸提取中。此外,纳米磁珠核心结构通常为超顺磁性四氧化三铁( $Fe_3O_4$ )纳米颗粒,其制备简单、有较强的超顺磁性、生物相容性较好且表面易于进行修饰<sup>[4]</sup>。但是, $Fe_3O_4$ 纳米颗粒的小尺寸效应及磁偶极子引力等作用,致使磁性纳米颗粒分散性差,且化学稳定性较低易被空气氧化<sup>[5]</sup>,导致其难以直接应用到生物领域。因此,需在超顺磁性 $Fe_3O_4$ 纳米颗粒表面修饰较为稳定的生物活性基团,提高其化学稳定性和分散性,以便更好地应用于临床核酸检测工作中。本研究将不同生物活性基团修饰的纳米磁珠核酸提取效能进行比较,以期临床选择最优核酸提取方法提供参考。

## 1 材料方法

### 1.1 标本来源

收集威海市立医院2021年2月至6月检测乙型肝炎病毒核酸(Hepatitis B virus, HBV DNA)的血液标本,对标本进行乙肝病毒标志物检测。将HBsAg(+), HBsAb(-), HBeAg(+), HBeAb(-), HBcAb(+)的血液标本纳入本研究,共收集到血液标本38例。采用广州达安基因股份有限公司的乙型肝炎病毒核酸测定试剂盒对上述标本进行乙肝病毒核酸定量检测(检测限 $10^2$  IU/mL),38例样本

中,核酸检测阳性25例,阴性13例。

### 1.2 纳米磁珠来源

本研究所采用的二氧化硅磁性微球和羧基微球混合纳米磁珠(A)、超顺磁性羧基纳米磁珠(B)、纳米磁性氧化物 $MnFe_2O_4$ (C)、羟基修饰二氧化硅纳米磁珠(D)和壳聚糖包覆的纳米磁珠(E)分别购买于西安瑞禧生物科技有限公司、苏州为度生物技术有限公司、南京宏德纳米材料有限公司、无锡百迈格生物技术有限公司和北京百奥莱博科技有限公司。以上五种纳米磁珠均配制成50 mg/mL的磁珠溶液。不同纳米磁珠的粒径大小分别为:二氧化硅磁性微球和羧基微球混合纳米磁珠(其中二氧化硅磁性微球~500 nm,羧基微球~700 nm)、超顺磁性羧基纳米磁珠(~800 nm)、纳米磁性氧化物 $MnFe_2O_4$ (~500 nm)、羟基修饰二氧化硅纳米磁珠(200~500 nm)、壳聚糖包覆的纳米磁珠(~1  $\mu$ m)。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 核酸提取方法

向1 mL核酸裂解液中加入20  $\mu$ L蛋白酶K和200  $\mu$ L标本血清,裂解10分钟后向裂解液中加入750  $\mu$ L不同生物活性基团修饰的纳米磁珠结合液,之后加入600  $\mu$ L磁珠洗涤液洗涤2次,弃掉磁珠,将不同纳米磁珠提取的38例血清标本核酸收集到1.5 mL EP管中,几种提取方法同时进行并做三次重复试验。

#### 1.3.2 核酸浓度及纯度测定

通过微量分光光度计(NanoDrop One<sup>®</sup>)检测核酸浓度及A260/280、A260/230比值并做记录。分析不同提取方法的核酸产物浓度及其A260/280、A260/230比值的差异。

### 1.3.3 实时荧光定量 PCR

采用相同的实验反应体系将不同纳米磁珠提取得到的 HBV DNA 阳性的核酸进行 RT-PCR (ABI7500 实时荧光 PCR 仪), 得到相应的 CT 值。核酸检测试剂购自广州达安基因股份有限公司的乙型肝炎病毒核酸测定试剂盒 (PCR-荧光探针法)。每组实验均重复三次。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 核酸浓度及纯度

核酸浓度及纯度均通过微量分光光度计 (NanoDrop One<sup>®</sup>) 检测, 纯度以 A260/280 和 A260/230 比值进行分析, 判断标准<sup>[6]</sup>为  $1.7 < A260/280 < 2.0$ ,  $1.8 < A260/230 < 2.2$ 。

#### 1.4.2 核酸提取的精密度评价

对一样本, 在同一批次实验中采用不同生物活性基团修饰的纳米磁珠重复提取核酸 10 次, 测定核酸的浓度, 分别计算核酸浓度的均值和标准差, 并计算变异系数 (Coefficient of Variation, CV) 值, CV 值小于 5% 作为核酸提取精密度良好的判定标准<sup>[7]</sup>。

#### 1.4.3 核酸提取效率

用不同纳米磁珠对一样本进行核酸提取, 提取物经 RT-PCR 扩增测定 CT 值, 每组实验重复三次, 通过计算平均 CT 值分析不同纳米磁珠的核酸提取效率。

#### 1.4.4 核酸提取的时间

记录不同生物活性基团修饰的纳米磁珠提取核酸的时间, 分析比较不同提取方法的时间差异。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用单因素 ANOVA 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 核酸提取的浓度

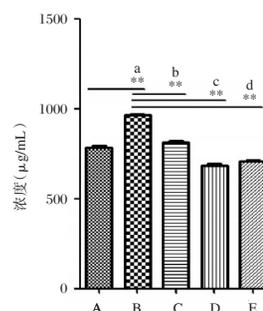
采用五种不同纳米磁珠对 25 例 HBV DNA 阳性的样本进行核酸提取, 样本核酸浓度见表 1。生物分光光度计检测结果显示, 几种纳米磁珠核酸提取浓度的大小关系为: 超顺磁性羧基纳米磁珠 > 纳米磁性氧化物  $MnFe_2O_4$  > 二氧化硅磁性微球和羧基微球混合纳米磁珠 > 壳聚糖包覆的纳米磁珠 > 羟基修饰二氧化硅纳米磁珠。见图 1。

表 1 五种不同纳米磁珠提取的 25 例标本的核酸浓度 (IU/mL)

Table 1 Nucleic acid concentration of 25 samples extracted from five different nanomagnetic beads (IU/mL)

方法	核酸平均浓度 (IU/mL)	P 值
A	788.69±23.77 <sup>a</sup>	<0.001
B	953.26±27.45	
C	813.37±40.15 <sup>b</sup>	<0.001
D	714.73±29.13 <sup>c</sup>	<0.001
E	738.60±34.58 <sup>d</sup>	<0.001
F 值 (组间)	210.003	

注: 与 B 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ 。



注: A 与 B 比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; C 与 B 比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; D 与 B 比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; E 与 B 比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

图 1 不同纳米磁珠提取的核酸平均浓度

Figure 1 Average concentration of nucleic acids extracted from different nanomagnetic beads

### 2.2 核酸产物的纯度

二氧化硅磁性微球和羧基微球混合纳米磁珠提取法、超顺磁性羧基纳米磁珠提取法及纳米磁性氧化物  $MnFe_2O_4$  提取法得到的核酸产物  $A260/280 > 1.8$ ,  $A260/230 > 2$ 。而羟基修饰二氧化硅纳米磁珠和壳聚糖包覆的纳米磁珠提取得到的核酸产物纯度  $A260/280$  及  $A260/230$  比值超出正常范围。见表 2。

表 2 五种不同纳米磁珠提取核酸的  $A260/280$ 、 $A260/230$  平均值 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 The average value of  $A260/280$  and  $A260/230$  of the nucleic acid products extracted from five different nanomagnetic beads ( $\bar{x} \pm s$ )

方法	$A260/280$	P 值	$A260/230$	P 值
A	1.86±0.11	0.07	2.04±0.02	0.011
B	1.93±0.04		2.06±0.02	
C	1.84±0.02	<0.001	2.01±0.05	<0.001
D	2.17±0.1	<0.001	1.87±0.05	<0.001
E	1.31±0.05	<0.001	1.38±0.00	<0.001
F 值 (组间)	458.357		1386.731	

### 2.3 核酸提取的精密度

几种不同的纳米磁珠提取法均具有良好的精密度, CV值均低于5%。见表3。

表3 不同纳米磁珠提取核酸浓度的批内检测结果分析  
Table 3 Analysis of in-batch detection results of different nanometer magnetic bead nucleic acid extraction product concentrations

方法	均值	标准差	CV(%)
A	782.82	6.34	0.81
B	971.88	5.03	0.52
C	812.91	2.72	0.33
D	726.18	3.29	0.45
E	675.86	3.42	0.50

### 2.4 核酸提取效率

同离心柱提取法相比, 二氧化硅磁性微球和羧基微球混合纳米磁珠核酸提取法、纳米磁性氧化物  $MnFe_2O_4$  和超顺磁性羧基纳米磁珠提取法的核酸提取物平均CT值偏低且偏差小( $CV < 5\%$ ), 而羟基修饰二氧化硅纳米磁珠和壳聚糖包覆的纳米磁珠同离心柱法相比, CT值较高且偏差较大( $CV > 5\%$ )。见表4。

表4 离心柱提取法和不同修饰纳米磁珠提取法的核酸产物 RT-PCR 结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 RT-PCR results of nucleic acid products by spin column extraction method and different modified nanomagnetic bead extraction methods ( $\bar{x} \pm s$ )

方法	CT值	CV%	P值
离心柱提取法	23.59±0.24	0.98	
A	23.26±0.95	4.0	0.797
B	22.82±0.12	0.53	<0.001
C	24.51±1.19	4.8	<0.001
D	27.80±1.80	6.3	0.012
E	28.50±2.33	8.2	<0.001
F值(组间)	79.903		

采用不同纳米磁珠对同一样本进行核酸提取, 将得到的核酸产物进行 RT-PCR 扩增, 结果显示, 同离心柱提取法相比超顺磁性羧基纳米微粒提取物 CT值较低( $P < 0.05$ )。见表5。

### 2.5 不同纳米磁珠核酸提取的时间评价

同离心柱提取法相比, 超顺磁性羧基纳米磁珠提取法所需时间最短( $P < 0.05$ )。见表6。

## 3 讨论

实时荧光定量 PCR 技术是当前用于病毒核酸检测的主要手段, 核酸产物浓度过低或纯度较差

表5 不同纳米磁珠的核酸提取效率分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Analysis of nucleic acid extraction efficiency of different nanomagnetic beads ( $\bar{x} \pm s$ )

方法	CT值	CV%	P值
离心柱提取法	22.96±0.27	1.20%	
A	23.60±0.17	0.71%	0.096
B	21.28±0.36	1.70%	<0.001
C	23.10±0.60	2.61%	0.705
D	24.50±0.26	1.05%	0.001
E	25.20±0.30	1.20%	<0.001
F值(组间)	29.855		

表6 不同纳米磁珠的核酸提取时间 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Nucleic acid extraction time of different magnetic nanobeads ( $\bar{x} \pm s$ )

方法	提取时间(min)	P值
离心柱提取法	30.00±0.69	
A	21.00±0.69	<0.001
B	15.00±0.56	<0.001
C	22.00±0.85	<0.001
D	25.00±0.71	<0.001
E	25.00±0.67	<0.001
F值(组间)	1 278.107	

均会影响核酸扩增 CT值, 导致假阴性结果。因此, 核酸检测结果取决于核酸提取产物的质量。纳米磁珠由于具有磁导向性, 在核酸提取过程中可以做到快速吸附核酸, 磁珠吸附核酸后, 又可在磁场作用下快速分散, 大大加快了核酸提取的速度<sup>[8-10]</sup>。据文献报道<sup>[11-13]</sup>, 在 HBV DNA 提取中纳米磁珠提取法的灵敏度、准确度、精密度及提取效率均优于煮沸法等传统核酸提取法, 然而纳米磁珠表面修饰基团不同其核酸提取效能也存在差异。因此, 对磁性四氧化三铁表面包覆材料的选择和改性的研究是目前纳米磁珠的研究热点。

本研究结果显示, 超顺磁性羧基纳米微粒提取的核酸浓度高, 且核酸 A260/280 比值在 1.8-2.0, 说明核酸没有蛋白和酚类物质的污染, A260/230 比值在 1.8-2.2, 说明核酸没有糖类、盐类等物质的污染, 表明核酸产物具有较高的纯度。二氧化硅磁性微球和羧基微球混合纳米磁珠及纳米磁性氧化物  $MnFe_2O_4$  提取的核酸纯度也较高, 但核酸产物浓度低于超顺磁性羧基纳米微粒核酸提取方法。此外, 羟基修饰二氧化硅和壳聚糖包覆的纳米磁珠提取的核酸纯度较低。

超顺磁性羧基纳米微粒配合各反应液组分搭配, 可一次性完成细胞裂解, 核酸释放, 蛋白、糖类和酚类等杂质的去除, 提取效率高。超强吸附能力

可将提取过程由通常的 30 min~1 h 缩短至 15 min 左右,节省了核酸提取时间。除纳米磁珠表面修饰基团在核酸提取中发挥重要作用外,纳米磁珠的用量、核酸裂解液及缓冲液等因素也可在一定程度上影响核酸提取产物的质量<sup>[14]</sup>。如磁珠过量可能会导致核酸吸附不充分致使核酸提取物浓度较低;核酸裂解液中盐酸胍的浓度过高或过低也可能影响核酸提取物的浓度;缓冲液的作用是分散磁珠并纯化核酸,其中乙醇的比例可能会影响核酸提取产物的纯度。此外,纳米磁珠洗涤不充分可能使提取液中混有蛋白和盐类等杂质,影响核酸产物纯度。

总之,我们通过核酸浓度与纯度、核酸提取精密度、提取效率及提取时间对不同纳米磁珠的核酸提取效能进行分析发现,超顺磁性羧基纳米微粒在核酸提取精密度、提取效率和提取时间上有很大的优势,符合临床大批量核酸提取的需求。

## 参考文献

- [1] 柳心梅,田巍,肖治理. 免疫磁珠的制备及其在食品安全检测中的应用[J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(18): 4775-4780.
- [2] 郑瑜宏,钟凤金,陈岩松,等. 磁珠核酸提取方法在血浆 EBV-DNA 实时荧光定量 PCR 检测中应用的性能评价[J]. 中国医药导报, 2017, 14(24): 13-16+24.
- [3] 詹宇红,马丽珍,张险峰,等. 纳米磁珠联合 MALDI-TOF-MS 技术在甲状腺微小乳头状癌诊断中的应用价值[J]. 浙江医学, 2018, 40(24): 2661-2663.
- [4] 连丽丽,王阳,郭亭秀,等. 功能化磁性微球对水中微囊藻毒素的去除[J]. 吉林化工学院学报, 2015, 32(6): 8-11.
- [5] 胡琼臻,宁静恒,刘振国,等. 生物可用型纳米磁珠的制备和改性研究[J]. 食品与机械, 2016, 32(3): 53-59+118.
- [6] 沙燕华,黄宪章,黄小亭,等. 4 种全自动核酸提取仪提取全血 DNA 效率的比较[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(15): 2487-2490.
- [7] 杨继周,侯俊昆. 磁珠法和柱式法提取核酸的浓度与纯度比较[J]. 自我保健, 2021, (5): 244-245.
- [8] 张翠真,袁小龙,陈志和,等. 基于磁珠的核酸快速提取和纯化[J]. 生物学杂志, 2019, 36(4): 97-101.
- [9] 张程,王宇,聂棱,等. 磁珠吸附法定量检测乙型肝炎病毒的效能[J]. 肝脏, 2016, 21(11): 924-927.
- [10] Yang S, Zong P, Ren X, et al. Rapid and highly efficient preconcentration of EU ( III ) by core-shell structured Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@humic acid magnetic nanoparticles [J]. *Acs Appl Mater Interfaces*, 2017, 4(12): 6891-6900.
- [11] 王洁,华黎明,汪茂荣. 磁珠法乙型肝炎病毒核酸提取试剂盒的临床检验方法学验证[J]. 江苏医药, 2016, 42(15): 1648-1651.
- [12] 姜红飞,曹俊敏. 基于磁珠法的荧光定量 PCR 检测 HBV DNA 临床应用评价[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(5): 610-612.
- [13] 徐文莉,张洪德,林燕华. 磁珠法核酸提取对检测低 HBV DNA 病毒载量的临床价值[J]. 热带医学杂志 2015, 15(9): 1188-1190.
- [14] 李海洋,王飞,雷红涛,等. 硅羟基磁珠的制备及全基因组 DNA 提取优化[J]. 生物技术通报, 2017, 33(6): 223-229.

(上接第 733 页)

- [8] Chen S, Wang Y, Zhan Y, et al. The incidence of tuberculous pleurisy in mainland China from 2005 to 2018 [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1180818.
- [9] 姜建春,姜新华,周群英,等. 结核性胸膜炎患者胸腔积液及血清 PD-1/PD-L1 通路蛋白表达及其诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(19): 2954-2958.
- [10] 蔡灵芝,何丽波,林宇航,等. 活动性结核患者结核分枝杆菌抗原特异性多能 T 淋巴细胞细胞因子的分泌特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(2): 179-183.
- [11] Zeng Y, Wang L, Zhou H, et al. A meta-analysis of Th1 and Th2 cytokine profiles differentiating tuberculous from malignant pleural effusion [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2743.
- [12] Aggarwal AN, Agarwal R, Dhooria S, et al. Pleural fluid tumor necrosis factor for diagnosis of pleural tuberculosis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cytokine*, 2021, 141: 155467.
- [13] 张会强,文政芳,张冬杰,等. IFN- $\gamma$  及血清炎症因子水平变化与肺结核发病相关性及其作用机制分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(2): 184-187.
- [14] Deng S, Hu X, Luo L, et al. Anaphylatoxins orchestrate Th17 response via interactions between CD16+ monocytes and pleural mesothelial cells in tuberculous pleural effusion [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021, 15(7): e0009508.
- [15] 徐振华,李奇凤,张剑锋. 结核分枝杆菌不同感染者外周血中 ILC2 与 Treg/Th17 比值相关性研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2022, 42(8): 585-591.
- [16] 王侠,陆军,胡韵,等. 辅助性 T 细胞分泌的细胞因子在结核病中的作用研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(12): 1911-1916.
- [17] 蔡铮,黄嫫,唐锦华,等. 疫苗候选抗原 HBHA 通过诱导 IL-17 发挥抗结核免疫保护效应[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(3): 370-376.

# 慢性乙型肝炎肝硬化患者LN、CHE及TRF表达水平与病情的关系

蔡峻岭\* 苏立 郝丽 赵敏

**[摘要]** 目的 探究LN、CHE及TRF表达水平与CHBC患者病情程度间的关系。方法 选取2021年2月至2022年12月驻马店市中心医院收治的168例CHBC患者为研究对象(CHBC肝硬化组),另选取同期未合并肝硬化的CHB患者152例(CHB组)、健康体检人群161名(对照组)。比较三组LN、CHE、TRF、HA、IV-C、PCⅢ水平,分析CHBC组LN、CHE及TRF水平与肝纤维化指标的相关性,采用ROC曲线分析LN、CHE、TRF单独及联合检测评估CHBC患者肝纤维化的效能。**结果** CHBC组LN、HA、IV-C、PⅢP水平均高于对照组和CHB组,CHE、TRF水平均低于对照组和CHB组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );重度肝硬化组LN、HA、IV-C、PⅢP水平均高于轻度肝硬化组、中度肝硬化组,CHE、TRF水平均低于轻度肝硬化组、中度肝硬化组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );经Pearson分析,LN水平与HA、IV-C、PCⅢ水平之间呈正相关性,CHE、TRF水平与HA、IV-C、PCⅢ水平之间呈负相关性( $P<0.05$ );ROC曲线显示,LN、CHE、TRF联合检测CHBC患者肝纤维化的AUC为0.902,高于三者单独检测的0.742、0.837、0.739。**结论** LN、CHE及TRF表达水平与CHBC患者肝纤维化有密切联系,三者联合检测对CHBC患者肝纤维化具有较好的评估价值,对临床CHBC病情评估有一定指导作用。

**[关键词]** 慢性乙型肝炎肝硬化;层粘连蛋白;胆碱酯酶;转铁蛋白

## Relationship between the expression levels of LN, CHE and TRF in cirrhotic liver cirrhosis and disease in chronic hepatitis B

CAI Junling\*, SU Li, HAO Li, ZHAO Min

(Department of Infectious Diseases, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan, China, 463000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship between the expression levels of LN, CHE, and TRF and the severity of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B (CHB), and to provide new insights for clinical diagnosis and treatment. **Methods** 168 patients with CHB cirrhosis admitted to Zhumadian Central Hospital from February 2021 to December 2022 were selected for the study (CHBC group), and 152 patients with CHB without combined cirrhosis in the same period (CHB group) and 161 people in the population with health checkups (control group) were also selected. The purpose of the study was to compare the levels of LN, CHE, TRF, HA, IV-C and PCⅢ in the three groups, and to analyze the correlation between the levels of LN, CHE and TRF and liver fibrosis indexes in the CHBC group, and the efficacy of LN, CHE and TRF alone and in combined assays in assessing liver fibrosis in CHBC patients by using ROC curves. **Results** The levels of LN, HA, IV-C and PⅢP in the CHBC group were higher than those in the control group and the CHB group, while the levels of CHE and TRF were lower than those in the control group and the CHB group, showing statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The levels of LN, HA, IV-C and PⅢP in the severe cirrhosis group were higher than those in the mild cirrhosis group and the moderate cirrhosis group, and the levels of CHE and TRF in the CHBC group were lower than those in the mild cirrhosis group and moderate cirrhosis group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). According to Pearson's analysis, there was a positive correla-

基金项目:河南省科技发展计划项目(222102310272)

作者单位:驻马店市中心医院感染科,河南,驻马店 463000

\*通信作者:蔡峻岭, E-mail: Zmdzxyycl@163.com

tion between the LN level and the levels of HA, IV-C, and PⅢ, and a negative correlation between the levels of CHE and TRF and the levels of HA, IV-C, and PⅢ ( $P<0.05$ ). The ROC curves showed that the AUC of the combined detection of liver fibrosis in patients with cirrhosis of CHB by LN, CHE, and TRF was 0.902, which was higher than that of the three individually (0.742, 0.837, and 0.739). **Conclusion** The expression levels of LN, CHE, and TRF are closely related to liver fibrosis in patients with CHBC. The combined detection of LN, CHE, and TRF has a good evaluative value for liver fibrosis in patients with CHBC, and plays a certain guiding role in the clinical evaluation of CHBC.

**[KEY WORDS]** Chronic hepatitis B cirrhosis; Laminin; Cholinesterase; Transferrin

慢性乙型肝炎肝硬化(chronic viral hepatitis B cirrhosis, CHBC)由乙型肝炎病毒感染导致,属于慢性进行性肝病,患者存在慢性肝功能衰竭和门静脉高压两大主要症状,具体表现为乏力、腹胀、食欲减退、食管静脉曲张、蜘蛛痣、肝掌等<sup>[1]</sup>。慢性乙肝患者由于病毒感染,体内肝细胞损伤、坏死后发生修复反应,使肝组织逐渐纤维化继而发展成肝硬化,故肝纤维化与CHBC的病情发生发展有密切联系,通过阻断或逆转肝纤维化发展可以有效预防肝硬化<sup>[2]</sup>。因此,肝纤维化的评估与干预治疗是延缓或阻止CHBC患者的关键,与肝纤维化程度相关的生物学标志物也成为临床研究热点。层粘连蛋白(laminin, LN)属于细胞外基质蛋白,有研究显示肝硬化患者体内LN呈升高水平<sup>[3]</sup>。胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)和转铁蛋白(transferrin, TRF)被认为与肝纤维化有关, CHE属于水解酶的一种,由肝细胞合成产生, TRF负责人体内铁的运输,肝功能受损时可导致CHE和TRF水平下降<sup>[4-5]</sup>。本研究拟探究CHBC患者体内LN、CHE及TRF表达水平与肝纤维化的关系,旨在为临床诊治提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年2月至2022年12月驻马店市中心医院收治的168例CHBC患者为研究对象(CHBC组),另选取同期未合并肝硬化的CHB患者152例(CHB组)、健康体检人群161名(对照组)。纳入标准:①CHB组符合CHB诊断标准<sup>[6]</sup>, CHBC患者符合CHB及肝硬化的相关诊断标准<sup>[7]</sup>;②临床资料完整;③研究对象对本研究均知情同意。排除标准:①合并非病毒性肝炎或全身炎症性疾病;②其他病毒性肝炎和肝硬化;③肝移植术后;④合并全身恶性肿瘤。

CHBC组男114例,女54例;平均年龄(56.84±6.47)岁,根据肝脏硬度测量值<sup>[8]</sup>将168例CHBC患者再分亚组:轻度肝硬化组60例、中度肝硬化组

64例、重度肝硬化组44例;CHB组男102例,女50例;年龄平均(55.23±5.71)岁;对照组男97例,女64例;平均年龄(54.20±6.32)岁。三组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究经医院伦理审查委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 LN、CHE及TRF水平和肺纤维化指标的检测

所有对象于清晨抽取空腹静脉血5 mL,以2 500 r/min转速离心15 min,离心半径15 cm,放置-80℃保存备用。血清LN、CHE采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒来自北京北方生物技术研究所有限公司。TRF水平采用免疫比浊法进行检测,试剂盒来自迪瑞医疗科技股份有限公司。透明质酸(Hyaluronic acid, HA)、Ⅳ型胶原(Collage Type IV, IV-C)、Ⅲ型前胶原肽(procollagen Ⅲ peptide, PⅢP)采用化学发光免疫法检测,试剂盒来自北京华科泰生物技术股份有限公司。LN正常范围为0~130 ng/mL, CHE正常范围为(4.3~10.5)kU/L, TRF正常范围为(2.2~4.0)g/L, HA正常范围为0~120 ng/mL, IV-C正常范围为30~140 ng/mL, PⅢP正常范围为0~120 μg/mL<sup>[9]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件分析数据,计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )描述,两两间使用 $t$ 检验,多组间采用方差分析(F),进一步两两对比采用SNK-Q检验;采用Pearson分析LN、CHE及TRF水平与肝纤维化指标之间的相关性;绘制ROC曲线分析LN、CHE、TRF单独及联合检测对CHBC患者肝纤维化的评估效能,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同组别LN、CHE、TRF、HA、IV-C、PⅢP的水平比较

CHBC组LN、HA、IV-C、PⅢP水平均高于对照组和CHB组, CHE、TRF水平均低于对照组和CHB组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 不同肝硬化者LN、CHE、TRF、HA、IV-C、PⅢP水平比较

重度肝硬化组LN、HA、IV-C、PⅢP水平均高于轻度肝硬化组和中度肝硬化组，CHE、TRF水平均低于轻度肝硬化组和中度肝硬化组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 LN、CHE及TRF水平与肝纤维化指标的相关性

经Pearson分析LN水平与HA、IV-C、PCⅢ水平之间呈正相关性，CHE、TRF水平与HA、IV-C、PCⅢ水平之间呈负相关性( $P<0.05$ )。见表3。

表3 LN、CHE及TRF水平与肝纤维化指标的相关性  
Table 3 Correlation between LN, CHE and TRF levels and liver fibrosis indicators

组别	HA		IV-C		PCⅢ	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
LN	0.853	<0.05	0.879	<0.05	0.873	<0.05
CHE	-0.749	<0.05	-0.705	<0.05	-0.842	<0.05
TRF	-0.826	<0.05	-0.821	<0.05	-0.734	<0.05

### 2.4 LN、CHE、TRF单独及联合检测评估CHBC肝纤维化的效能

ROC曲线显示，LN、CHE、TRF联合检测CHBC患者复发的AUC为0.902，高于三者单独检测的0.742、0.837、0.739。见表4，图1。

## 3 讨论

CHB是发病率较高的传染病之一，属于慢性进展性疾病，CHBC患者有乏力、肝区疼痛、体重下

表4 LN、CHE、TRF单独及联合检测评估CHBC肝纤维化的效能

Table 4 Efficacy of LN, CHE, and TRF alone and in combination to assess liver fibrosis in CHBC

指标	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P值
LN	0.842	0.758~0.926	86.39	75.27	<0.001
CHE	0.837	0.756~0.918	85.76	75.43	<0.001
TRF	0.739	0.637~0.842	76.63	68.27	<0.001
三者联合	0.902	0.837~0.967	92.57	88.04	<0.001

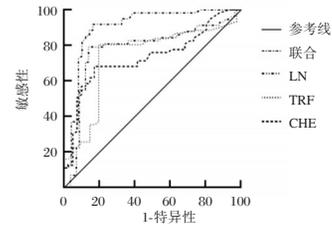


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

降、脾脏肿大甚至消化道出血、肝性脑病等表现，对CHBC的治疗包括抗病毒治疗和保肝治疗，主要通过抗炎、减轻过氧化损伤和调节机体免疫杀伤感染靶细胞、阻断CHB病毒复制达到治疗目的。

乙型肝炎病毒可引起不同程度的炎症反应，造成患者肝细胞损伤和坏死以及肝功能衰竭，随着疾病发展，炎症反应刺激肝脏内肝星状细胞活化为肌成纤维细胞，使其生成大量胶原组织，形成纤维间隔和肝窦毛细血管化，导致肝组织纤维化，肝脏血流受阻，最终出现肝硬化。在此过程中患者肝功能受损加重，严重影响患者生活质量。因此寻找准确

表1 不同组别LN、CHE、TRF、HA、IV-C、PⅢP的水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of the levels of LN, CHE, TRF, HA, IV-C, PⅢP in different groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	LN(ng/mL)	CHE(kU/L)	TRF(g/L)	HA(ng/mL)	IV-C(ng/mL)	PⅢP(ng/mL)
对照组	161	65.38±13.07 <sup>a</sup>	8.52±1.20 <sup>a</sup>	2.31±1.26 <sup>a</sup>	55.28±16.24 <sup>a</sup>	49.27±15.87 <sup>a</sup>	65.39±26.59 <sup>a</sup>
CHBC组	168	340.71±68.62	2.82±1.14	1.17±0.38	362.68±86.45	373.84±95.34	375.64±85.47
CHB组	152	125.86±36.46 <sup>a</sup>	6.37±1.13 <sup>a</sup>	1.56±0.42 <sup>a</sup>	265.43±25.38 <sup>a</sup>	188.06±42.76 <sup>a</sup>	162.53±37.45 <sup>a</sup>
F值		1625.56	1019.56	86.09	1388.76	1138.25	1284.67
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与CHBC组比较，<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表2 不同肝硬化者LN、CHE、TRF、HA、IV-C、PⅢP水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of LN, CHE, TRF, HA, IV-C, and PⅢP levels in different cirrhotic patients ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	LN(ng/mL)	CHE(U/L)	TRF(g/L)	HA(ng/mL)	IV-C(ng/mL)	PⅢP(ng/mL)
轻度肝硬化组	60	286.42±24.69 <sup>a</sup>	3.58±0.83 <sup>a</sup>	1.23±0.03 <sup>a</sup>	310.69±41.85 <sup>a</sup>	324.60±54.65 <sup>a</sup>	317.48±50.27 <sup>a</sup>
中度肝硬化组	64	354.10±25.83 <sup>a</sup>	2.60±0.75 <sup>a</sup>	1.18±0.05 <sup>a</sup>	324.13±42.22 <sup>a</sup>	379.67±52.27 <sup>a</sup>	365.47±51.17 <sup>a</sup>
重度肝硬化组	44	395.28±25.47	2.10±0.86	1.08±0.06	489.65±42.96	432.51±53.06	469.75±52.49
F值		248.80	46.31	130.58	1386.75	1136.64	1283.33
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与重度肝硬化组比较，<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

评估 CHBC 患者肝纤维化程度的特异性指标,对掌握患者病情变化、评估疗效具有重要意义。

LN 来源于细胞外基底膜异源三聚体家族,是表达较广泛的细胞外基质蛋白之一,与多种细胞过程和组织的稳态性有密切联系,在肝脏组织中对维持肝脏结构和功能具有重要作用<sup>[10]</sup>。CHE 属于水解酶,参与神经递质的传递、细胞信号传导、磷脂代谢等生理过程,主要存在于神经系统和肝脏等器官中。肝脏是 CHE 的主要代谢场所,有研究显示 CHBC 患者体内 CHE 水平呈下降状态<sup>[11]</sup>。TRF 是一种单链糖基化蛋白,在人体内参与铁的运输和代谢、调节铁离子平衡。TRF 于肝脏中合成,肝功能受损时体内铁的代谢受到影响,从而影响 TRF 的合成、分泌,使 TRF 水平下降<sup>[12]</sup>。本研究结果提示 LN、CHE、TRF 与 CHBC 患者肝纤维化有密切联系。有动物实验研究结果显示,TRF 在维持肝功能方面起保护作用,TRF 水平降低可导致患者肝脏中铁含量过高,导致有毒活性氧化物物质积累,使肝细胞受损,从而损害肝功能<sup>[13]</sup>。另外,Xu 等<sup>[14]</sup>研究显示,LN 过度表达可导致肝细胞外基质的过度沉积,从而促进肝纤维化发生发展。周晓君等<sup>[15]</sup>研究指出,CHBC 患者肝功能受损,CHE 水平呈下降状态,与本研究结论相符,这可能与 CHE 活性降低导致胆碱酯类物质的代谢障碍以及肝脏代谢紊乱有关。

本研究结果说明 LN、CHE、TRF 水平与肝纤维化的严重程度亦有紧密联系,李哲成等人的研究也得出相似结论<sup>[16]</sup>。此外,本研究进一步分析了 CHBC 患者体内 LN、CHE 及 TRF 水平与肝纤维化指标(HA、IV-C、PⅢP)的相关性,结果显示 LN 水平与 HA、IV-C、PCⅢ水平之间呈正相关性,CHE、TRF 水平与 HA、IV-C、PCⅢ水平之间呈负相关性,与李定富等<sup>[17]</sup>学者的研究结果相似,提示 LN、血 PⅢP、HA 水平可用于评估慢性肝炎程度、肝纤维化分期。本研究进一步 ROC 分析结果显示,LN、CHE、TRF 联合检测 CHB 肝硬化患者复发的 AUC 为 0.902,高于三者单独检测的 0.742、0.837、0.739,说明三者评估 CHB 肝硬化患者肝纤维化具有一定的价值,以联合评估效能最佳,能为后续临床制定治疗方案提供参考资料。

综上所述,LN、CHE 及 TRF 表达水平与 CHBC 患者肝纤维化有密切联系,三者联合检测对 CHBC 患者肝纤维化具有较好的评估价值,对临床 CHBC 病情评估有一定指导作用。

## 参考文献

- [1] 张丹,冯亚珍,王园园.不同健康教育方法在肝硬化腹水患者中的应用效果比较[J].保健医学研究与实践,2023,20(3):88-91.
- [2] 周家玲,王冰琼,孙亚朦,等.LPRI 评分在乙型肝炎肝纤维化及肝硬化中的诊断价值[J].临床肝胆病杂志,2022,38(7):1529-1533.
- [3] 谢泽荣,吴孟航,王瑶,等.POA 理论视角下翻转课堂教学在肝脏外科规培生培训中的应用[J].中华医学教育探索杂志,2022,21(1):94-99.
- [4] 饶晶晶,曾凤,姬满山,等.HBV 前 S1 抗原下调肝细胞表面 MHC-I 并促进肝癌产生[J].四川大学学报(医学版),2022,53(2):285-290.
- [5] 许晴晴,葛善飞,余燕青,等.γ-谷氨酰转肽酶与白蛋白关系模型对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断评价[J].实用临床医学,2019,20(9):4-7.
- [6] Gu J, Zhang E, Liang B, et al. Use of Direct Liver Stiffness Measurement in Evaluating the Severity of Liver Cirrhosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma [J]. World J Surg, 2020, 44(8):2777-2783.
- [7] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].中国肝脏病杂志(电子版),2015(3):1-18.
- [8] 中华医学会肝病学会.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2019,27(11):846-865.
- [9] 朱萍,路毓峰,王丽,等.慢性乙型肝炎患者肝纤维化血清标志物与肝组织炎症分级的关系[J].河北医药,2019,41(16):2497-2500.
- [10] Chavda ND, Sari B, Asiri FM, et al. Laminin N-terminus (LaNt) proteins, laminins and basement membrane regulation [J]. Biochem Soc Trans, 2022, 50(6):1541-1553.
- [11] 何华,杨弋,陈丹镡.地黄甙 D 对四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠的保护作用[J].医学分子生物学杂志,2020,17(6):448-452.
- [12] Yu Y, Jiang L, Wang HS, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis [J]. Blood, 2020, 136(6):726-739.
- [13] Yu Y, Jiang L, Wang H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis [J]. Blood, 2020, 136(6):726-739.
- [14] Xu T, Lu Z, Xiao Z, et al. Myofibroblast induces hepatocyte-to-ductal metaplasia via laminin-αvβ6 integrin in liver fibrosis [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(3):199.
- [15] 周晓君,黄春燕,杜合娟.肝炎肝硬化患者胆碱酯酶、骨桥蛋白和共刺激分子表达与病情进展的关系[J].中西医结合肝病杂志,2021,31(3):262-264.
- [16] 李哲成,黄云,张泽宇,等.肝纤维化严重程度预测指标分析与预测模型构建[J].中国普通外科杂志,2020,29(11):1364-1369.
- [17] 李定富,唐换灵,黄健,等.血 PⅢP、LN、HA 水平与慢性肝炎程度、肝纤维化分期及炎症活动度分级的关系[J].临床和实验医学杂志,2022,21(10):1119-1120.

# 经阴道超声联合血清CA125、CEA鉴别卵巢囊腺瘤和囊腺癌的价值

张媛媛<sup>1</sup> 任恬恬<sup>1\*</sup> 张婧<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探究经阴道超声(TVS)联合血清糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)检测在卵巢囊腺瘤和囊腺癌鉴别诊断中的应用价值。**方法** 选取2019年11月至2022年3月马鞍山市人民医院161例卵巢囊腺肿瘤患者的临床资料,根据病理结果分为囊腺瘤130例、囊腺癌31例,所有患者均进行了经阴道超声检查及血清CA125、CEA测定。阴道超声观察肿块直径、形状、边界、内部实性组织回声、血流阻力指数(RI)、搏动指数(PI)值,分析经阴道超声联合血清CA125、CEA检测在卵巢囊腺瘤及囊腺癌鉴别诊断中的敏感性、特异性及ROC曲线下面积(AUC)。**结果** 囊腺瘤组患PI与RI均大于囊腺癌组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );囊腺癌组肿块直径大于囊腺瘤组,肿瘤形状规则、边界清晰比例低于囊腺瘤组,肿瘤内部实性回声、内壁伴乳头、有腹水比例高于囊腺瘤组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );囊腺癌组CA125、CEA水平高于囊腺瘤组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。经阴道超声、血清CA125、CEA检测及三者联合对鉴别卵巢囊腺瘤及囊腺癌囊的敏感性分别为0.839、0.807、0.772、0.936,特异度分别为0.808、0.685、0.654、0.939,ROC曲线下面积(AUC)分别为0.839、0.790、0.742、0.973。经阴道超声联合血清CA125、CEA对卵巢囊腺瘤及囊腺癌鉴别诊断的敏感性、特异性、AUC均较单项检查高( $P<0.05$ )。**结论** 高CA125、CEA与低PI、RI可作为卵巢癌诊断依据,经阴道超声联合血清CA125、CEA检测可以提高卵巢囊腺瘤和囊腺癌的鉴别诊断效能。

**[关键词]** 经阴道超声; CA125; CEA; 卵巢囊腺瘤; 卵巢囊腺癌

## The value of transvaginal ultrasound combined with serum CA125 and CEA detection in differentiating between ovarian cystadenoma and cystadenocarcinoma

ZHANG Yuanyuan<sup>1</sup>, REN Tiantian<sup>1\*</sup>, ZHANG Jing<sup>2</sup>

(1. Department of Ultrasound Medicine, Maanshan People's Hospital, Maanshan, Anhui, China, 243000;

2. Department of Pathology, Maanshan People's Hospital, Maanshan, Anhui, China, 243000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the application value of transvaginal ultrasound combined with serum carbohydrate antigen 125 (CA125) and carcinoembryonic antigen (CEA) detection in the differential diagnosis between ovarian cystadenoma and cystadenocarcinoma. **Methods** The clinical data of 161 patients with ovarian diseases at Maanshan People's Hospital were selected between November 2019 and March 2022. This included 130 cases of cystadenoma and 31 cases of cystadenocarcinoma. All patients underwent transvaginal ultrasound examination, as well as serum CA125 and CEA detection. The mass diameter, shape, boundary, internal solid tissue echo, blood flow resistance index (RI) and pulsatility index (PI) were observed by using vaginal ultrasound. The sensitivity, specificity, and area under the ROC curve (AUC) for diagnosing ovarian cystadenoma and cystadenocarcinoma were analyzed using transvaginal ultrasound combined with serum CA125 and CEA detection. **Results** The PI and RI in the cystadenoma group were higher than those in the cystadenocarcinoma group ( $P<0.05$ ). The tumor diameter in the cystadenoma group was larger than that in the cystadenocarcinoma group.

基金项目:安徽省自然科学基金(2108085QH351)

作者单位:1.马鞍山市人民医院超声医学科,安徽,马鞍山 243000

2.马鞍山市人民医院病理科,安徽,马鞍山 243000

\*通信作者:任恬恬, E-mail:25614006@qq.com

carcinoma group. The proportions of regular tumor shape and clear boundary were lower compared to those in the cystadenocarcinoma group, while the proportions of solid internal tumor echo, inner wall papilla and ascites were higher than those in the cystadenocarcinoma group ( $P<0.05$ ). The levels of CA125 and CEA were higher in the cystadenoma group compared to the cystadenocarcinoma group ( $P<0.05$ ). The sensitivities of transvaginal ultrasound, serum CA125 detection, CEA detection and the combination of the three in differentiating ovarian cystadenoma from cystadenocarcinoma were 0.839, 0.807, 0.772 and 0.936, respectively. The specificities were 0.808, 0.685, 0.654 and 0.939, and the AUCs were 0.839, 0.790, 0.742 and 0.973 respectively. The sensitivity, specificity and AUC of transvaginal ultrasound combined with serum CA125 and CEA detection in the differential diagnosis of ovarian cystadenoma and cystadenocarcinoma were higher than those of a single examination ( $P<0.05$ ). **Conclusion** High levels of CA125 and CEA along with low levels of PI and RI can serve as the basis for diagnosing ovarian cancer. Combining transvaginal ultrasound with serum CA125 and CEA detection can improve the efficiency of differential diagnosis between ovarian cystadenoma and cystadenocarcinoma.

**[KEY WORDS]** TVS; CA125; CEA; Ovarian cystadenoma; Ovarian cystadenocarcinoma

卵巢肿瘤是特发于女性的生殖系统疾病,主要来源于上皮组织、性索间质细胞、生殖细胞等,具有种类繁多、发病部位隐匿等特点,其中来源于上皮组织的囊腺瘤、囊腺癌是妇科疾病中较为常见的良、恶性肿瘤<sup>[1-2]</sup>。卵巢肿瘤早期临床症状不明显,诊断较为困难,部分患者在入院就诊时,已发展至中晚期,预后效果不佳、生存率低<sup>[3]</sup>。因此早期发现、诊断以及治疗是提高患者生活质量以及生存质量的关键,并有助于临床制订针对性治疗方案<sup>[4]</sup>。本文将分析经病理证实的161例卵巢囊腺肿瘤阴道超声声像图特征,并结合血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)进行联合诊断,旨在为卵巢囊腺肿瘤的良恶性鉴别诊断提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2019年11月至2022年3月马鞍山市人民医院161例卵巢疾病患者的临床资料,其中包含囊腺瘤130例(囊腺瘤组)、囊腺癌31例(囊腺癌组)。囊腺瘤组年龄平均(40.09±5.34)岁。囊腺癌组年龄平均(40.56±5.19)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究已经医学伦理委员会审核通过。所有患者自愿签署知情同意。

### 1.2 纳入标准

①经手术病理活检符合卵巢囊腺瘤或囊腺癌诊断标准<sup>[4]</sup>;②有性生活史;③临床资料完整者。

### 1.3 排除标准

①合并其他恶性肿瘤患者;②心、肺、肾等脏器功能严重障碍者;③病理证实为颗粒细胞瘤、畸胎瘤、卵巢巧克力囊肿、转移瘤等其他类肿瘤;

④超声图像质量不符合标准者;⑤检查前已接受抗肿瘤治疗及手术治疗者;⑥已绝经者;⑦生殖系统畸形患者;⑧合并遗传性疾病患者。

### 1.4 方法

经阴道超声检查:应用飞利浦IU22以及迈瑞Resona7型经阴道超声诊断仪进行检查。患者采取截石位,探头频率为4~8 MHz。将腔内探头缓慢地送入患者阴道,抵达后穹隆后,行常规超声检查,观察卵巢状况,确定肿瘤位置,变换角度观察病灶形态、大小、内部回声、血流情况、有无腹水等,观察两组患者搏动指数(pulse index, PI)、血流阻力指数(resistance index, RI)、收缩期峰值速度(peak systolic speed, PSV)、舒张末期流速(end-diastolic velocity, EDV)。血清CA125、CEA水平:于患者入院时采集其空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min的离心速率和20 cm的离心半径进行离心处理10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)法检测患者血清CA125、CEA水平,ELISA试剂盒购自于上海酶联生物科技有限公司。

### 1.5 统计学处理

应用SPSS 22.0软件处理数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用 $t$ 检验;采用受试者工作曲线(ROC)分析诊断价值,诊断评估指标为ROC曲线下面积(AUC)和95%可信区间。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组彩色多普勒超声指标比较

囊腺瘤组的PI、RI大于囊腺癌组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );囊腺癌组肿块直径大于囊腺瘤

组,肿瘤形状规则、边界清晰比例低于囊腺瘤组,肿瘤内部实性回声、内壁伴乳头、有腹水比例高于囊腺瘤组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );囊腺瘤组CA125、CEA水平高于囊腺癌组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组超声指标及血清CA125、CEA水平比较  
[( $\bar{x}\pm s$ ),  $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of ultrasound indicators and serum CA125 and CEA levels between the two groups

组别		囊腺瘤组 ( $n=31$ )	囊腺癌组 ( $n=130$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
彩色多普勒超声	PSV(cm/s)	23.16±4.39	18.34±3.75	6.217	<0.001
	EDV(cm/s)	11.92±2.16	7.56±1.63	12.519	<0.001
	PI	0.43±0.08	0.55±0.10	6.219	<0.001
	RI	0.49±0.09	0.71±0.13	8.916	<0.001
经阴道超声	肿块直径(cm)	7.53±1.58	5.12±1.16	9.645	<0.001
	形状规则	13(41.94)	86(66.15)	6.200	0.013
	边界清晰	10(32.26)	98(75.38)	21.082	<0.001
	内部实性回声	20(64.52)	51(39.23)	6.492	0.011
	内壁伴乳头	25(80.65)	63(48.46)	10.462	0.001
有腹水	66(19.35)	0	/	<0.001	
血清指标	CA125(U/mL)	47.64±8.27	25.25±5.64	18.004	<0.001
	CEA(ng/mL)	5.83±1.12	3.79±0.71	12.702	<0.001

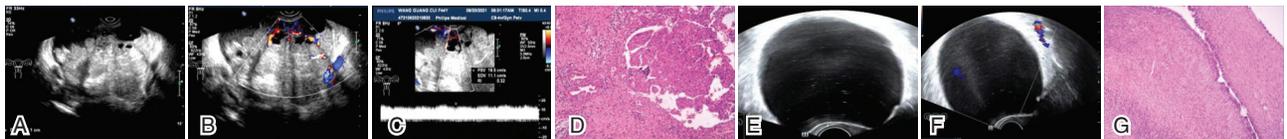
## 2.2 经阴道超声及血清CA125、CEA单独诊断及联合诊断对卵巢囊腺瘤和囊腺癌的鉴别价值分析

经阴道超声及血清CA125、CEA联合检测鉴别卵巢囊腺瘤和囊腺癌的ROC曲线下面积(AUC)(0.973)大于各指标单独检测( $P<0.05$ )。见表2、图1。

表2 联合检测对卵巢囊腺瘤和囊腺癌的鉴别价值分析  
Table 2 Analysis of differential value of combined detection on ovarian cystadenoma and cystadenocarcinoma

指标	截点值	AUC	SE值	95% CI值	敏感度	特异度
TVS		0.839	0.040	0.960~0.918	0.839	0.808
CA125	46.01 U/mL	0.790*	0.053	0.686~0.895	0.807	0.685
CEA	5.53 ng/mL	0.742*	0.058	0.628~0.856	0.772	0.654
TVS+CA125+CEA		0.973	0.016	0.942~1.000	0.936	0.939

注:与联合比较,\* $P<0.05$ 。



注:图A~D为囊腺瘤。图E~G为囊腺癌。

图2 囊腺瘤和囊腺癌经阴道超声图像

Figure 2 Transvaginal ultrasound images of cystadenoma and cystadenocarcinoma

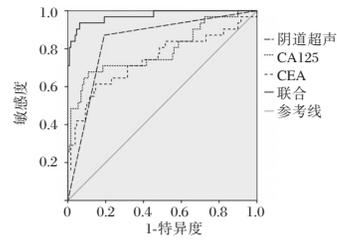


图1 联合检测对卵巢囊腺瘤和囊腺癌的鉴别价值分析  
Figure 1 Analysis of differential value of combined detection on ovarian cystadenoma and cystadenocarcinoma

## 2.3 典型病例超声图像

图2中A~D为囊腺瘤,图像可见盆腔探及以实性为主混合回声占位,实性部分形态不规则、实性部分可见杂乱血流信号、囊壁上见复杂分支乳头,乳头衬覆柱状细胞,瘤细胞重度异型,核分裂象多,可见病理性核分裂象。图E~G为囊腺癌,盆腔探及囊性包块、内壁光滑、未见乳头状凸起及实性组织回声、囊块未见明显血流信号、瘤细胞无异型,单层排列且无核分裂相。

## 3 讨论

卵巢肿瘤是女性生殖器官常见肿瘤之一,该疾病病理类型繁多而复杂,其中以上皮性肿瘤最为多见<sup>[5]</sup>。卵巢囊腺肿瘤是典型的卵巢上皮性肿瘤,有良、恶性之分,其中良性通常是指囊腺瘤,多为囊性,而恶性又被称为卵巢囊腺癌,主要以囊实性为主<sup>[6]</sup>。卵巢囊腺癌一般由囊腺瘤恶变而来,患者发病早期多无明显症状,难以通过临床表现进行早期诊断,故多数患者确诊时已至晚期<sup>[7]</sup>。因此,寻找可早期鉴别卵巢囊腺肿瘤良恶性的手段,是目前广大医务工作者共同关注的热点<sup>[8]</sup>。

本研究结果显示,囊腺癌患者在肿瘤形状规则、边界清晰比例相较于囊腺瘤组更低,肿瘤内部实性回声、内壁伴乳头、有腹水比例相较于囊腺瘤组更高,说明阴道超声影像学特征对于鉴别卵巢囊腺瘤与卵巢癌具有应用价值。究其原因:卵巢囊

腺癌相较于卵巢囊腺瘤病程更长,炎症的长期刺激使得卵巢壁不断增厚与不规则增生,表面变得坚硬且毛糙,故阴道超声影像显示为形状不规则、边界不清晰等特点<sup>[9]</sup>。同时由于卵巢囊腺癌细胞在发生腹腔内转移时易侵犯淋巴系统,肿瘤细胞在淋巴管内异常增生分化,堵塞淋巴回流,造成大量淋巴组织液渗出最终形成腹水<sup>[10]</sup>,故囊腺癌组腹水占比高。囊腺癌细胞的囊壁上皮细胞为单层柱状细胞,而囊腺癌囊壁的上皮细胞复层至少3层,当其上皮复层化达3层或更多时,则囊内可见乳头或实性组织形成<sup>[11]</sup>,因此,囊腺癌组声像图上常表现为内壁伴乳头和实性占位。

研究结果显示,卵巢囊腺癌患者CA125与CEA高于卵巢瘤组,PI与RI低于卵巢瘤组,说明CA125、CEA、PI、RI在诊断卵巢囊腺癌中具有应用价值。究其原因:CA125、CEA是常用的肿瘤标志物,癌细胞的异常增生、浸润与转移破坏机体内分泌系统以及正常细胞上皮组织,造成CA125升高<sup>[12]</sup>;恶性肿瘤具有异常增生分化功能,其相较于良性肿瘤生长速度更快,故血运更加丰富;同时恶性卵巢瘤具有分泌促血管生成因子功能,其可以刺激内皮细胞的增殖与分化,促进新生血管的形成,从而降低血管阻力。而CEA、PI、RI水平的波动与机体血运及血管阻力密切相关,因此卵巢瘤组CEA相较于卵巢瘤组更高,PI与RI更低<sup>[13]</sup>。

进一步研究结果显示,经阴道超声及血清CA125、CEA联合诊断卵巢囊腺瘤和囊腺癌敏感度、特异度均高于单一诊断,联合检测鉴别卵巢囊腺瘤和囊腺癌AUC大于各指标单独检测,说明阴道超声联合血清CA125、CEA水平检测可明显提升卵巢肿瘤良恶性鉴别诊断价值。究其原因:TVS、CA125、CEA虽均在诊断卵巢癌中具有一定价值,但CA125与CEA却不仅只在卵巢癌中表现为增高,肺癌、妊娠、盆腔炎、子宫内膜异位症等情况皆是其增高的影响因素<sup>[14]</sup>,因此应用受限;而阴道超声敏感度易受腹壁脂肪厚度、肠道内气体、盆腔占位性病变等因素的干扰,因此应用同样存在局限。阴道超声与血清CA125、CEA联合检测时可相互取长补短,发挥各自检测的优势规避影响风险,从而有效提升检测效能。

综上所述,阴道超声联合血清CA125、CEA水平检测可明显提升卵巢囊腺癌阳性检出率,为卵巢囊腺肿瘤的良恶性鉴别诊断提供依据,适合在临床推广。

## 参考文献

- [1] 胡子喻. 卵巢交界性上皮性肿瘤的诊治及预后分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(15): 1652-1654.
- [2] 傅晓明, 高波, 周科峰, 等. 多层螺旋CT对卵巢囊腺瘤及囊腺癌的鉴别诊断及其影像学特点[J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(7): 1181-1184.
- [3] Wambecke A, Ahmad M, Lambert B, et al. The influence of long non-coding RNAs on the response to chemotherapy in ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2020, 156(3): 726-733.
- [4] 翟哲, 刘丽, 王亚芹. 经阴道三维超声自由解剖成像联合彩色多普勒对卵巢肿瘤良恶性的鉴别诊断价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(8): 1967-1971.
- [5] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
- [6] 梁长松, 陈忠, 李伟峰. 磁共振扩散加权成像在卵巢囊腺瘤与囊腺癌鉴别诊断中的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(3): 83-86.
- [7] 余璐, 李伟, 王艳. 女性卵巢粘液性囊腺瘤MSCT表现及与粘液性囊腺癌的鉴别诊断[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(8): 133-135.
- [8] 张紫欣, 李晓强, 陈辉, 等. CT影像表现及血清CA125、CA199对诊断卵巢上皮样肿瘤的价值[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(3): 489-493.
- [9] 胡毓婷, 黄晓民, 缪恺, 等. 超声造影联合血清学在卵巢癌早期筛查中的应用研究[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(1): 95-98.
- [10] 李洁, 张昀, 南鹏飞, 等. 腹水液基细胞学特征结合血清CA-125、HE4及影像学表现对诊断卵巢癌的意义[J]. 诊断病理学杂志, 2021, 28(7): 532-535.
- [11] 杨建林, 田家俊, 张浩, 等. 新型精胺氧化酶抑制剂SI-4650对人卵巢癌SKVO-3细胞增殖和上皮细胞间质化的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(2): 175-180+192.
- [12] 陈艳惠, 郭丽娜, 祝欣, 等. 晚期卵巢癌经TP联合腹腔热灌注化疗后临床疗效及CEA、CA125变化分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7): 1225-1228.
- [13] 严攀, 范文涛, 宋晓艳, 等. 超声血流参数变化与卵巢癌患者临床分期及血清B7H4、TK-1的关系[J]. 中国性科学, 2023, 32(9): 103-107.
- [14] 宋芹霞, 王祥发, 胡汉金, 等. 双能量CT、CEA、CA125在预测EGFR-TKIs治疗EGFR突变型肺腺癌疗效的临床价值[J]. 实用放射学杂志, 2023, 39(3): 379-383.

# 外周血 TLR4 mRNA 及 IL-22、NLR 联合检测对脓毒症患者预后的评估价值

赵芳\* 陈才利 黄琪锋

**[摘要]** **目的** 分析外周血 Toll 样受体 4 (TLR4) mRNA 及白细胞介素-22 (IL-22)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 联合检测对脓毒症患者预后的评估价值。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月于海南医学院第一附属医院接受治疗的 108 例脓毒症患者作为研究对象,依据患者入院治疗日起 1 月内预后情况分为预后良好组 (71 例) 与预后不良组 (37 例)。收集入组时两组患者的基本资料,性别、年龄、体质指数 (BMI)、入院时感染情况、糖尿病史、高血压史、心血管疾病史、使用血制品、机械通气、是否多器官衰竭等及实验室指标 TLR4 mRNA、IL-22、NLR。单因素及多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症预后不良的危险因素,并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 TLR4 mRNA、IL-22、NLR 单项及联合检测对脓毒症患者预后的评估效能。**结果** 预后良好组与预后不良组年龄、有无高血压史、心血管疾病史、机械通气、多器官衰竭比较差异具有统计学意义 ( $\chi^2=4.427, 5.698, 4.618, 6.948, 7.300, P<0.05$ ), 预后不良组 TLR4 mRNA、IL-22、NLR 水平均高于预后良好组,差异有统计学意义 ( $t=7.649, 4.205, 8.243, P<0.05$ ); 多因素 Logistic 回归分析结果显示,有机械通气、多器官衰竭、TLR4 mRNA、IL-22、NLR 水平升高为脓毒症患者预后不良独立危险因素 ( $P<0.05$ ); ROC 结果显示,TLR4 mRNA、IL-22、NLR 单项及联合检测预测脓毒症患者预后不良曲线下面积 (AUC) 分别为 0.846、0.747、0.669、0.914 联合检测优于单一检测 ( $P<0.05$ )。**结论** TLR4 mRNA、IL-22、NLR 脓毒症患者预后有关,且均对患者预后情况具有良好的预测效能。

**[关键词]** Toll 样受体 4 mRNA; 白细胞介素-22; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 脓毒症

## The value of combined detection of peripheral blood TLR4 mRNA, IL-22, and NLR in assessing the prognosis of patients with sepsis

ZHAO Fang\*, CHEN Caili, HUANG Qifeng

(Emergency Department, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China, 570102)

**[ABSTRACT]** **Objective** To evaluate the prognostic value of toll-like receptor 4 (TLR4) mRNA, interleukin-22 (IL-22) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) combined detection in peripheral blood in patients with sepsis. **Methods** A total of 108 patients with sepsis who were treated at the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January 2020 to January 2023 were selected for this study. Based on the patients' prognosis within one month of admission, they were divided into two groups: a good prognosis group (71 cases) and a poor prognosis group (37 cases). Basic data, including gender, age, body mass index (BMI), infection upon admission, history of diabetes, hypertension, cardiovascular disease, use of blood products, mechanical ventilation, multiple organ failure, and laboratory indicators TLR4 mRNA, IL-22, and NLR were collected at enrollment. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to identify the risk factors influencing the poor prognosis of sepsis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the efficacy of single and combined TLR4 mRNA, IL-22, and NLR for evaluating the prognosis of patients with sepsis. **Results** There were significant differences in age, history of hypertension, cardiovascular disease, mechanical ventilation

基金项目:海南省自然科学基金青年项目(822QN465)

作者单位:海南医学院第一附属医院急诊科,海南,海口 570102

\*通信作者:赵芳, E-mail:13118980853@163.com

and multiple organ failure between the good prognosis group and the poor prognosis group ( $\chi^2=4.427, 5.698, 4.618, 6.948, 7.300, P<0.05$ ). The levels of *TLR4 mRNA*, IL-22 and NLR in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ( $t=7.649, 4.205, 8.243, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that mechanical ventilation, multiple organ failure, *TLR4 mRNA*, IL-22 and NLR levels were independent risk factors for poor prognosis in sepsis patients ( $P<0.05$ ). ROC results show that, the area under the curve (AUC) of *TLR4 mRNA*, IL-22, and NLR were 0.846, 0.747, 0.669, and 0.914, respectively. Combined detection was superior to single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** *TLR4 mRNA*, IL-22 and NLR are related to the prognosis of sepsis patients, and all three have good predictive efficacy for the prognosis of patients.

**[KEY WORDS]** Toll-like receptor 4 mRNA; Interleukin-22; Neutrophil/lymphocyte ratio; Sepsis

脓毒症是机体被病原微生物入侵而引起的全身炎症反应综合征,全球每年脓毒症患者超过1 900人,死亡率25%以上,国内ICU患者中脓毒症患者占20%,其中90 d内病死率为35.5%,目前脓毒症的防治已成为了重症医学研究领域的难点与热点,该疾病的诊疗也面临着巨大的挑战<sup>[1]</sup>。脓毒症预后不良率较高的原因可能与目前临床对该疾病病因认识不充足、早期筛查难度较大、入院管理不善等原因有关,基于此,早期评估脓毒症患者预后,并予以针对性个体化治疗,或可有效改善患者预后,提高生存率。虽然一些生物标志物,如降钙素原蛋白和C-反应蛋白,已被提出作为脓毒症诊断、预后和治疗指导的候选标志物,但每一种标志物都有一定的局限性。*TLR4*在先天免疫系统中起着关键的作用,并调节各种促炎细胞因子的分泌,*TLR4 mRNA*的表达也与促炎细胞因子的分泌呈正相关<sup>[2]</sup>。白细胞介素-22(interleukin-22, IL-22)参与炎症反应<sup>[3]</sup>,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)全身炎症的标志<sup>[4]</sup>。因此本研究对患者外周血*TLR4 mRNA*、IL-22、NLR水平进行分析,以期对脓毒症患者临床治疗提供借鉴资料。报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

取2020年1月至2023年1月于海南医学院第一附属医院接受治疗的108例脓毒症患者作为研究对象。纳入标准:①参照《脓毒症的定义、诊断标准、中医症候诊断要点及说明(草案)》<sup>[5]</sup>的诊断标准,并确诊;②年龄 $\geq 18$ 岁;③患者临床资料完整;④发病后6 h内入院治疗;⑤患者及其家属均对本研究知情同意。排除标准:①合并恶性肿瘤;②合并自身免疫性疾病;③凝血功能异常;④存在其他病因引起的多器官功能障碍。纳

入患者平均年龄( $46.52\pm 4.66$ )岁,男50例,女58例。本实验经医院伦理委员会批准。

以患者入院后1个月内的转归情况为研究重点,ICU自动出院和死亡为预后不良,记为预后不良组,病情稳定并转入普通病房或者出院为预后良好,记为预后良好组,其中预后不良组患者37例,预后良好组患者71例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

通过医院电子病历管理系统收集患者性别、年龄、身高、体重[计算体质量指数(body mass index, BMI)]、入院时感染情况、有无糖尿病史、高血压史、心血管疾病史、使用血制品治疗、机械通气情况、多器官衰竭等。

#### 1.2.2 实验室指标检测

入组后收集患者静脉血6 mL,分为3管。第1、第2管各2 mL。3 500 r/min(离心半径10 cm)离心15 min,分离血清,第3管2 mL,加入2% EDTA抗凝。于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。

PLR检测:取第1管血清,采用全自动血细胞分析仪(迈瑞全自动BC-5800)检测白细胞介素(white blood cell, WBC)和淋巴细胞,并计算PLR。IL-22检测:取第2管血清,采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测IL-22,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。

外周血*TLR4 mRNA*检测:取第3管血标本,按照说明书进行反转录PCR,Trizol提取总RNA后PCR扩增。在NCBI gene bank上检索*TLR4*编码区序列设计引物,上游:5'-ACTTGGACCTTTC-CAGCAAC-3',下游:5'-TTTAAATGCACCTG-GTTGGA-3'。充分混匀混合物于PCR仪中扩增,反应小脚为 $95^{\circ}\text{C}$ 变性5 min、 $95^{\circ}\text{C}$  30 s、 $50^{\circ}\text{C}$ 退火30 s、 $72^{\circ}\text{C}$  30 s,循环30次后再 $70^{\circ}\text{C}$ 延伸10 min。参照

公式性对值=2<sup>-ΔΔCT</sup>计算 *TLR4 mRNA* 表达量。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析;计量资料正太分布用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用 t 检验,非正态分布数据用 M(P25, P75)表示,比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料用 *n*(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验;多因素分析采用 Logistic 回归分析;ROC 曲线检验诊断效能;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 影响脓毒症患者预后单因素分析

预后良好组与预后不良组年龄、有无高血压史、心血管疾病史、机械通气、多器官衰竭、*TLR4 mRNA*、IL-22、NLR 水平比较,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多因素分析、

以患者预后不良为因变量,以单因素分析中差异具有统计学意义因素为自变量。多因素 Logistic 回归分析结果显示,有机机械通气、多器官衰竭、*TLR4 mRNA*、IL-22、NLR 水平升高为脓毒症患者预后不良独立危险因素(*P*<0.05)。见表 2。

### 2.3 脓毒症患者预后评估 ROC 曲线

ROC 结果显示,患者外周血 *TLR4 mRNA*、IL-22、NLR 均对脓毒症患者预后情况具有良好的预测效能(*P*<0.05),3 项联合预测效能更佳。见表 3、图 1。

## 3 讨论

脓毒症是患者对感染的反应失调,常伴有危及生命的器官功能障碍,尽管我们对脓毒症、先进诊断方法、广谱抗生素和特别护理的认识不断提高,脓毒症仍然是世界范围内一个主要的公共健康问题,死亡率仍然很高,早期诊断和干预那些与死亡风险增加相关的影响因素对于改善预后至关重要<sup>[6-7]</sup>。生物标志物有助于确定合适患者的干预与风险分类,其中脓毒症评估生物标志物包括急性期蛋白、细胞因子、趋化因子、内皮细胞标志物、白细胞表面标志物、非编码 RNA、miRNA 等<sup>[8]</sup>。然而脓毒症的致病因素十分复杂,由于其致病微生物并不明确,且早期临床症状并非特异性,因此脓毒症的早期诊疗十分困难。因此,探索新的生物标志物并提供新的见解仍然很重要。

表 1 影响脓毒症患者预后单因素分析

[*n*(%), ( $\bar{x} \pm s$ ), *M*(*P*25, *P*75)]

Table 1 Single factor analysis on the prognosis of sepsis patients [*n*(%), ( $\bar{x} \pm s$ ), *M*(*P*25, *P*75)]

因素	预后良好组 ( <i>n</i> =71)	预后不良组 ( <i>n</i> =37)	$\chi^2/t/U$ 值	<i>P</i> 值
性别				
男	34(47.89)	16(43.24)	0.211	0.645
女	37(52.11)	21(56.76)		
年龄(岁)				
≤60	42(59.15)	14(37.84)	4.427	0.035
>60	29(40.85)	23(62.16)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )				
<18.5	13(18.31)	8(21.62)	2.734	0.434
18.5~	22(30.99)	11(29.73)		
24.0~	26(36.62)	9(24.32)		
≥28.0	10(14.08)	9(24.32)		
入院时感染				
肺部感染	14(19.72)	8(21.62)	1.257	0.939
泌尿系统感染	13(18.31)	8(21.62)		
皮肤软组织感染	16(22.54)	6(16.22)		
肝脓肿	12(16.90)	5(13.51)		
胆源性胰腺炎	11(15.49)	6(16.22)		
其他	5(7.04)	4(10.81)		
糖尿病史				
无	43(60.56)	17(45.95)	2.105	0.147
有	28(39.44)	20(54.05)		
高血压史				
无	44(61.97)	14(37.84)	5.698	0.017
有	27(38.03)	23(62.216)		
心血管病史				
无	46(64.79)	16(43.24)	4.618	0.032
有	25(35.21)	21(56.76)		
使用血制品				
无	37(52.11)	18(48.65)	0.117	0.732
有	34(47.89)	19(51.35)		
机械通气				
无	42(59.15)	12(32.43)	6.948	0.008
有	29(40.85)	25(67.57)		
多器官衰竭				
无	53(74.65)	18(48.65)	7.300	0.007
有	18(25.35)	19(51.35)		
<i>TLR4 mRNA</i>	5.13±1.12	7.05±1.44	7.649	0.000
IL-22(ng/L)	22.67 (19.92, 25.84)	26.05 (22.81, 33.01)	4.205	0.000
NLR	14.80 (8.69, 20.41)	21.32 (11.46, 25.77)	8.243	0.004

本研究结果显示,机械通气、多器官衰竭、*TLR4 mRNA*、IL-22、NLR 水平升高为脓毒症患者预后不良独立危险因素。通常需要行机械通气患者大多已为病情较重者,同时正压通气对患者相关脏器组织、血流动力学等造成不良影响,加重脏器损伤,刺激机体的炎症反应;合并多器官衰竭患者由于器官功能受损,机体难以维持正常代谢,随之机体多项指标异常难以维持生命体征正常。

表2 脓毒症患者预后不良多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of poor prognosis in sepsis patients

因素	赋值说明	$\beta$ 值	S.E值	Wals值	OR值	95% CI	P值
年龄	$\leq 60$ 岁=1, >60岁=2	0.054	0.725	0.006	1.056	0.255~4.368	0.940
高血压史	无=1, 有=2	0.911	0.754	1.457	2.486	0.567~10.903	0.227
心血管疾病史	无=1, 有=2	0.661	0.756	0.764	1.937	0.440~8.522	0.382
有无器械通气	无=1, 有=2	1.314	0.662	3.945	3.722	1.017~13.613	0.047
多器官衰竭	无=1, 有=2	2.242	0.904	6.148	9.411	1.600~55.365	0.013
TLR4 mRNA	连续变量	1.566	0.400	15.295	4.786	2.184~10.489	0.000
IL-22	连续变量	1.259	0.316	15.609	3.520	1.897~6.534	0.000
NLR	连续变量	0.377	0.136	7.705	1.458	1.117~1.902	0.006
常量		-28.162	6.987	16.247	0.000	-	0.000

表3 脓毒症患者预后评估 ROC 曲线结果

Table 3 ROC curve results for prognosis evaluation of sepsis patients

变量	AUC	标准误	敏感度	特异性	95% CI	P值
TLR4 mRNA	0.846	0.040	0.811	0.746	0.769~0.924	0.000
IL-22	0.747	0.050	0.676	0.620	0.650~0.845	0.000
NLR	0.669	0.057	0.622	0.592	0.556~0.781	0.004
联合诊断	0.914	0.029	0.865	0.803	0.858~0.970	0.000

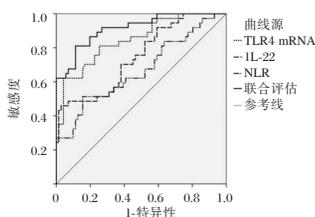


图1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

TLR 是表达于外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)表明的参与人体非特异性免疫的一类蛋白质分子,作为连接非特异性免疫与特异性免疫的桥梁,是机体抗感染的第一道防线<sup>[9]</sup>。当人体发生感染时,TLR4 mRNA 可迅速被激活,调控 PBMCs 对感染的答应,在免疫疾病中起着重要作用<sup>[10]</sup>。因此可推测 TLR4 mRNA 与尿毒症及其预后有关。不同的 CD4+T 细胞参与脓毒症病情的发展,而近年来不断有研究发现新的辅助 T 细胞亚群如 Th22 细胞等,而 Th22 细胞分泌的 IL-22 在多种自身免疫性疾病的发展中扮演着重要角色<sup>[11]</sup>。NLR 是常见的炎症指标,反应机体细胞坏死以及人体免疫情况,有研究表明,NLR 水平的增加与脓毒症的病情相关<sup>[12]</sup>。因此脓毒症患者行机械通气、多器官衰竭、TLR4 mRNA、IL-22、NLR 水平与患者预后相关密切。

同时本研究结果显示患者外周血 TLR4 mRNA、IL-22、NLR 均对脓毒症患者预后情况具有

良好的预测效能,3项联合预测效能更佳。TLR4 可激活下游相关信号通路以刺激验证因子的产生,同时 TLR4 通路的激活,使核因子  $\kappa$ B 被激活,从而诱导炎症反应的发生,使炎症级联效应增强<sup>[13]</sup>,提示 TLR4 对机体炎症反应具有明显的促进作用,TLR4 mRNA 表达升高引发预后不良。IL-22 诱导促炎细胞和趋化因子大量表达,使炎性细胞大量向感染部位募集,IL-22 通过促进炎性因子的分泌,放大机体的炎症反应,引起机体“瀑布反应”的发生<sup>[14]</sup>。因此 IL-22 水平的升高,可能引起实质的炎症细胞浸润,对相关脏器细胞产生损害,导致患者预后不良。脓毒症发生与发展的过程中,机体免疫细胞紊乱,淋巴细胞水平有所降低<sup>[15]</sup>,NLR 水平的过度上升,诱导激活机体中性粒细胞,促进脓毒症患者炎症因子的释放<sup>[16]</sup>,因此导致患者预后不良的发生。3项指标联合检测,或可更全面及准确地预测患者1个月内的预后情况。

综上所述,有机械通气、多器官衰竭、TLR4 mRNA、IL-22、NLR 水平升高为脓毒症患者预后不良独立危险因素,TLR4 mRNA、IL-22、NLR 均对脓毒症患者预后情况具有良好的预测效能,3项联合预测效能由于单项预测。为进一步的降低脓毒症患者不良预后的发生,及为脓毒症患者的早期诊疗提供更好的依据,值得进一步研究和推广。

## 参考文献

- [1] 张丽华,张莉,张丽萍,等.脓毒症患者肠内营养喂养不耐受现状及影响因素研究[J].华南预防医学,2023,49(2):174-178.
- [2] Xu X, Bu B, Tian H, et al. MicroRNAs combined with the TLR4/TDAG8 mRNAs and proinflammatory cytokines are biomarkers for the rapid diagnosis of sepsis [J]. Mol Med Rep, 2022,26(5):334.

(下转第755页)

# GPC3 蛋白结构的分析及其表达纯化

梁锦慧 苏静怡 龚鑫 邱伟鹏 崔锡平 赵肃清\*

**[摘要]** 目的 了解 GPC3 蛋白结构,构建 GPC3 蛋白的原核表达纯化系统,高效表达和纯化出 GPC3 蛋白。方法 从 GenBank 中获取基因序列,通过 ProtParam、SOPMA、SWISS-MODEL 等在线软件对 GPC3 蛋白(25-554 aa)的结构进行分析。从不同载体和菌株中筛选出相对优势的组,优化其表达条件,并诱导表达 TrxA-GPC3 融合蛋白,通过包涵体的溶解和复性、亲和层析、标签切割和分子筛纯化等方法分离纯化出无 TrxA 标签的 GPC3 蛋白。结果 GPC3 蛋白的相对分子质量为 60.26 kDa,等电点为 5.76,不稳定系数为 41.27,脂肪系数为 83.66,平均亲水系数为 -0.312,是不稳定的亲水性蛋白,其主要为  $\alpha$ -螺旋和无规则卷曲结构,引入标签的 TrxA-GPC3 融合蛋白比 GPC3 蛋白更稳定。通过对比筛选出表达效率较高的 BL21(DE3)-pET32a-GPC3 工程菌,其在 0.5% 的葡萄糖浓度和 0.1 mmol/L 的 IPTG 浓度条件下,结合 20℃ 的诱导温度及 16 h 的诱导时间,可显著提高蛋白表达量,通过亲和层析得到纯度 90% 以上的 TrxA-GPC3 融合蛋白,利用凝血酶将 TrxA 标签切除,最后通过分子筛纯化得到单一的 GPC3 蛋白。结论 利用生物信息学分析了 GPC3 蛋白的理化性质和结构,并在原核系统中成功表达和纯化了 GPC3 蛋白,为高特异性抗体的制备或筛选以及结构-功能研究奠定了基础,同时也为其它蛋白的表达纯化提供科学的指导意义。

**[关键词]** 肝细胞癌; GPC3 蛋白; 生物信息学; 亲和层析

## Analysis of GPC3 protein structure and its expression purification

LIANG Jinhui, SU Jingyi, GONG Xin, QIU Weipeng, CUI Xiping, ZHAO Suqing\*

(School of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Guangdong University of Technology, Guangzhou, Guangdong, China, 510006)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the structure of GPC3 protein and construct a prokaryotic system for its efficiently expression and purification. **Methods** Gene sequences were obtained from GenBank, and the structure of GPC3 protein (25-554 aa) was analyzed using online software ProtParam, SOPMA and SWISS-MODEL. Select relatively advantageous combinations from different vectors and strains, optimize its expression conditions, and induce the expression of TrxA-GPC3 fusion protein. Separate and purify GPC3 protein without TrxA label through dissolution and renaturation of inclusion body, affinity chromatography, label cleavage and molecular sieve purification. **Results** GPC3 is an unstable hydrophilic protein with the molecular weight about 60.26 kDa, theoretical pI of 5.76, instability index of 41.27, Aliphatic index of 83.66 and grand average hydrophilicity of -0.312. It mainly consists of alpha-helices and random coil structures. The TrxA-GPC3 fusion protein with an introduced tag is more stable than the GPC3 protein alone. By comparison, the BL21 (DE3)-pET32a-GPC3 engineered bacteria, which exhibit higher expression efficiency, were selected. Under the conditions of 0.5% glucose concentration and 0.1 mmol/L IPTG concentration, combined with an induction temperature of 20℃ and an induction time of 16 hours, the protein expression level can be significantly increased. Through affinity chromatography, TrxA-GPC3 fusion protein with a purity of over 90% was obtained. The TrxA tag was then removed using thrombin, and finally, a single GPC3 protein was obtained through molecular sieve purification. **Conclusions** In this study, we analyzed the physicochemical properties and structure of GPC3 protein using bioinformatics, and successfully expressed and purified GPC3 protein in

基金项目:广东省基础与应用基础研究(2022A1515011807);广州市科技计划项目(201903010034)

作者单位:广东工业大学生物医药学院,广东,广州 510006

\*通信作者:赵肃清, E-mail: sqzhao@gdut.edu.cn

prokaryotic systems. This laid a foundation for the preparation or screening of highly specific antibodies and structural-functional studies, and provided scientific guidance for the expression and purification of other proteins.

[KEY WORDS] Hepatocellular carcinoma; Glypican 3; Bioinformatics; Affinity chromatography

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球癌症死亡率排名第三的癌症,具有预后效果差、早期诊断困难的特点<sup>[1]</sup>。磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (Glypican 3, GPC3) 在正常肝组织中不表达或低表达,在 HCC 中特异性高表达,被认为在 HCC 诊断和治疗中具有巨大潜力<sup>[2-3]</sup>。GPC3 是硫酸肝素蛋白聚糖家族的一员,其基本结构包含核心蛋白、硫酸乙酰肝素链 (heparan sulfate, HS) 和糖基化磷脂酰肌醇 (glycosyl-phosphatidyl-inositol, GPI), 整个分子通过 GPI 锚定在细胞膜表面<sup>[4]</sup>。GPC3 基因编码含 580 个氨基酸残基的前体蛋白,相对分子量约为 65 kDa,其中 Met1-Ala24 为信号肽,C 端的末端 Leu555-His580 在蛋白转运到细胞表面的过程中会被转氨酶截断,Gln25-Asn554 是 GPC3 的核心部分,通过 C 端的 GPI 锚定在细胞膜表面<sup>[5]</sup>。因此 GPC3 蛋白 (25-554 aa) 是开发抗 GPC3 抗体、研究 HCC 靶向治疗的主要研究对象。本文利用生物信息学对 GPC3 蛋白的理化性质和结构进行分析,并通过原核表达、包涵体的溶解和复性、亲和层析和分子筛等方法得到单一的目的蛋白,为后续的抗体制备、抗体筛选和检测试剂盒的研制奠定了基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

根据 GenBank 数据库提供的人 GPC3 cDNA 的核苷酸序列 (GenBank: NM\_004484.4),委托生工生物工程(上海)股份有限公司进行密码子优化并合成;BL21 (DE3) 购自诺唯赞生物科技股份有限公司,C43 (DE3)、Rosetta-gami (DE3) 购自上海昂羽生物技术有限公司;质粒 pET28a、pET30a、pET32a 为实验室保存;Ni-NTA Purose 6 Fast Flow 琼脂糖凝胶购自嘉兴千纯生物技术有限公司;Sephacrose 4 Fast Flow 购自美国通用电气公司。

### 1.2 GPC3 蛋白的生物信息学分析

使用在线软件 ProtParam 分析蛋白的理化性质和一级结构,利用在线软件 SOPMA 分析蛋白的二级结构并通过 SWISS-MODEL 在线软件分析蛋白的三维结构。

### 1.3 表达载体的构建及其表达检测

利用 PCR 扩增目的基因,然后通过酶切、酶连将片段与质粒 pET28a、pET30a、pET32a 构成重组表达载体 pET28a-GPC3、pET30a-GPC3、pET32a-GPC3,将连接产物转化入 DH5 $\alpha$  培养。挑取阳性克隆进行菌落 PCR 鉴定,提取质粒进行双酶切鉴定。将鉴定并测序无误的重组质粒转化入 C43 (DE3),37 $^{\circ}$ C 培养至 OD600 为 0.6 左右,0.5 mmol/L IPTG 诱导 4 h,利用提取液裂解细菌并进行 SDS-PAGE 和 Western Blot 检测。将重组质粒 pET32a-GPC3 分别转化入 C43 (DE3)、BL21 (DE3) 和 Rosetta-gami (DE3),于 37 $^{\circ}$ C 培养至 OD600 为 0.6 左右,0.5 mmol/L IPTG 诱导 4 h 后收集菌液进行电泳分析。

### 1.4 TrxA-GPC3 蛋白表达条件的优化

为同时探究培养基中葡萄糖浓度和诱导时 IPTG 浓度对 TrxA-GPC3 蛋白表达量的影响,设置 9 个试验组。先在不同葡萄糖浓度 (0%、0.5%、1%) 的 LB 培养基按 1:100 接种菌液,37 $^{\circ}$ C 下振荡培养 3~4 h 至 OD600 为 0.6 左右;然后,在含相同葡萄糖浓度的菌液中分别加入不同的 IPTG 浓度 (0.1 mmol/L、0.25 mmol/L、0.5 mmol/L),在诱导温度为 20 $^{\circ}$ C 以及时间为 16 h 下进行诱导。

### 1.5 TrxA-GPC3 蛋白的提取、复性与纯化

8 000 rpm,4 $^{\circ}$ C 离心 10 min 收集诱导表达后的菌体用 TBS 重悬菌体并进行超声,然后用含 0.5% Triton X-100 的 TBS 反复洗涤三次,再用含 8 mol/L 尿素的 TBS 洗涤一次,最后将包涵体溶解于含 5 mmol/L DTT、8 mol/L 尿素的变性液中,高速离心取上清。将变性后的包涵体蛋白装入透析袋中,按 4、2、1 和 0 mol/L 的梯度依次降低透析液中的尿素浓度,4 $^{\circ}$ C 低速搅拌透析,4~6 h 更换新鲜透析液一次,最后用 TBS 在 4 $^{\circ}$ C 透析过夜,高速离心去除沉淀。向空层析柱中加入 Ni-NTA 琼脂糖凝胶,用 TBS 平衡 3~5 CV 后进行反复上样,用 10~15 CV 含有 50 mmol/L 咪唑的 TBS 进行洗杂,最后用 3 CV 含有 500 mmol/L 咪唑的 TBS 进行洗脱。

### 1.6 标签的切割和分子筛纯化

使用BCA法检测蛋白浓度并计算溶液中蛋白含量,按0.1 mg:0.1 U的比例加入凝血酶,在20℃下酶切1 h后加入10 mmol/L EDTA终止反应。将分子筛填料 Sepharose 4 Fast Flow 加入层析柱中,用3 CV的TBS平衡柱子,然后加入酶切后的蛋白溶液并将柱子连接AKTA系统,用1.5 CV的TBS以0.5 mL/min的速度进行洗脱。

## 2 结果

### 2.1 蛋白的理化性质分析

GPC3蛋白的相对分子质量约为60.26 kDa,等电点5.76,不稳定系数41.27,表明其是不稳定的,在不同表达系统中具有较短的半衰期。平均亲水系数为-0.312,说明GPC3蛋白是亲水性蛋白。相反,添加TrxA标签的TrxA-GPC3融合蛋白显示出更优的稳定性,其相对分子质量约为77.24 kDa,不稳定系数降至34.61,显著延长了蛋白在三种常用的表达系统中的半衰期。见表1。

表1 蛋白的理化性质

Table 1 Physicochemical properties of protein

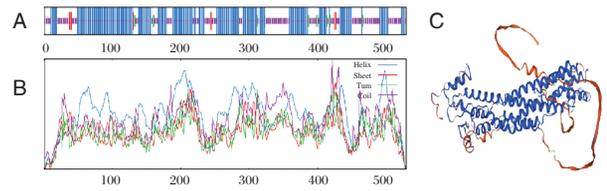
参数	GPC3	TrxA-GPC3
氨基酸数量	530	687
相对分子质量	60260.19 Da	77241.36 Da
等电点	5.76	5.61
消光系数	52800	66905
哺乳动物体外半衰期	0.8 h	30 h
酵母体内半衰期	10 min	>20 h
大肠杆菌体内半衰期	10 h	>10 h
不稳定系数	41.27	34.61
脂肪系数	83.66	83.60
平均亲水系数	-0.312	-0.301

### 2.2 GPC3蛋白的结构分析

GPC3是GPC3蛋白的膜外蛋白部分,包含530个氨基酸,含负电荷氨基酸(Asp+Glu)65个,正电荷氨基酸(Arg+Lys)56个。含量最多的是Leu(10.4%),其次是Glu(6.4%)和Val(6.4%),然后是Lys(6.2%)和Ser(6.2%)。经在线软件SOPMA分析显示,GPC3蛋白的二级结构包含58.3%的 $\alpha$ -螺旋、1.89%的延伸链、2.45%的 $\beta$ -转角和37.36%的无规则卷曲结构。见图1A-B。同时,通过SWISS-MODEL分析得到的GPC3蛋白的三级结构结果。见图1C。

### 2.3 GPC3蛋白在不同载体和菌株中的表达情况

Western Blot分析表明,在C43(DE3)菌株中,

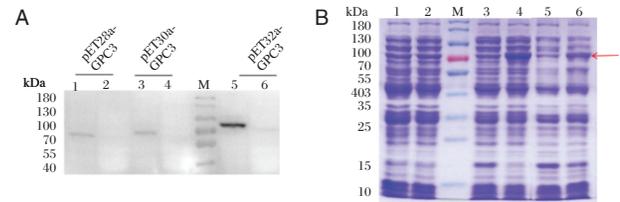


注:A.蛋白的二级结构竖条纹图(蓝色为 $\alpha$ -螺旋、绿色为 $\beta$ -转角、紫色为无规则卷曲、红色为延伸链);B.蛋白的二级结构峰图;C.蛋白的三级结构图。

图1 GPC3蛋白的结构分析

Figure 1 Structural analysis of GPC3 proteins

含有TrxA标签的pET32a-GPC3表达量最高,且主要以包涵体的形式表达。见图2A。将重组质粒pET32a-GPC3分别转化入C43(DE3)、BL21(DE3)和Rosetta-gami(DE3)三种表达菌株中,电泳结果显示重组质粒pET32a-GPC3在BL21(DE3)中的表达量最高。见图2B。



注:A. M,蛋白标准分子量;1-6:重组质粒pET28a-GPC3、pET30a-GPC3和pET32a-GPC3转C43(DE3)中诱导后提取的沉淀和上清;B. 1-6:分别为pET32a-GPC3转C43(DE3)、BL21(DE3)和Rosetta-gami(DE3)的诱导前、诱导后(37℃,0.5 mmol/L,4 h)。

图2 GPC3蛋白在不同载体和菌株中的表达情况

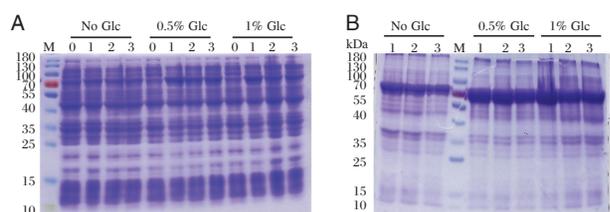
Figure 2 Expression of GPC3 protein in different vectors and strains

### 2.4 TrxA-GPC3蛋白表达条件的优化

在培养基中加入葡萄糖,有效抑制了蛋白的本底表达,在相同诱导剂浓度下,加入葡萄糖实验组TrxA-GPC3蛋白的表达量明显增加,当葡萄糖浓度为0.5%时,TrxA-GPC3蛋白的表达量最高。灰度分析发现,加0.5%葡萄糖的实验组,其表达水平相较于不加葡萄糖的组增加了100%。诱导表达及其超声后沉淀的结果表明,在培养基中葡萄糖浓度相同,最佳IPTG浓度为0.1 mmol/L。见图3。

### 2.5 GPC3蛋白的表达纯化

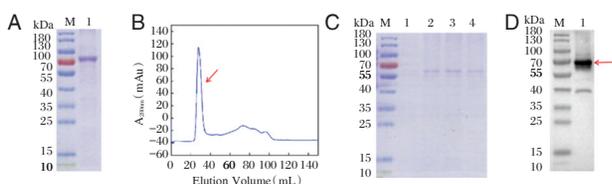
TrxA-GPC3蛋白纯化后的纯度超过90%。见图4A。酶切并经分子筛层析,分别在30 mL和80 mL出现洗脱峰,见图4B。通过SDS-PAGE和Western Blot分析,确认30 mL处洗脱峰为目标蛋白。见图



注:M蛋白标准分子量;Glc,葡萄糖;0,诱导前样品;1,2,3的IPTG浓度分别为0.1、0.25、0.5 mmol/L的诱导后样品,20℃诱导16 h。

图3 TrxA-GPC3蛋白的表达及其超声沉淀

Figure 3 Expression of TrxA-GPC3 protein and its ultrasonic precipitation



注:A. TrxA-GPC3蛋白的SDS-PAGE电泳分析图;B. 分子筛纯化洗脱图;C. GPC3蛋白的SDS-PAGE电泳分析图;D. GPC3蛋白的Western Blot鉴定。

图4 GPC3蛋白的表达纯化

Figure 4 SDS-PAGE of protein expression purification

4C-D。在55~70 kDa处显示了目的蛋白的强条带,而在40 kDa附近发现了蛋白降解的弱条带。

### 3 讨论

本研究分析了GPC3的理化性质,结果显示GPC3蛋白本身是不稳定的亲水蛋白。相关文献表明<sup>[6]</sup>,将TrxA标签融合至目标蛋白的N端,能有效提升该蛋白在大肠杆菌中的溶解性和稳定性,尤其适用于难以表达或易形成包涵体的蛋白。Liu等人<sup>[7]</sup>通过将细胞角蛋白19的可溶性片段整合到pET32a载体中,在大肠杆菌中表达TrxA-CYFRA21-1融合蛋白,提高了其表达量和稳定性。本研究在分析了GPC3和TrxA-GPC3的理化性质基础上,在GPC3蛋白的N端融合TrxA标签,成功提高了蛋白的稳定性,为其后续的表达与纯化奠定了基础。同时,通过对蛋白的二级及三级结构进行分析,揭示了其由 $\alpha$ -螺旋和无规则卷曲组成的主要结构特征,这些区域更容易被抗体识别和结合<sup>[8]</sup>,意味着它们可能成为强免疫反应的靶点,为抗原表位的鉴定和免疫应答的研究提供了重要信息。

理论上,载体的选择对蛋白的表达也起到重要的影响,在原核表达系统中,包含TrxA、6× His、

GST、MBP等融合标签的载体被广泛使用<sup>[9-10]</sup>。但目前关于TrxA融合GPC3表达的研究还比较少,本实验优选了pET32a作为表达的载体,并进一步将其转化至C43(DE3)、BL21(DE3)和Rosetta-gami这三种大肠杆菌菌株,以提高重组蛋白的表达量。C43(DE3)菌株由BL21(DE3)衍生而来,特别适合于毒性蛋白和膜蛋白的表达<sup>[11]</sup>,BL21(DE3)菌株以其高效的重组蛋白表达能力和优异的稳定性的而闻名,而Rosetta-gami菌株则结合了Rosetta系列和Origami系列的优点,提供罕见tRNA并优化了氧化还原环境,以促进蛋白的正确折叠<sup>[12]</sup>。尽管C43(DE3)是一种常用于表达膜蛋白的菌株,但在本实验中,GPC3蛋白在该菌株中的表达效果并不理想,经过对比,BL21(DE3)-pET32a-GPC3工程菌在蛋白表达量上更具有优势。

有研究指出<sup>[13]</sup>,通过调整培养基中的葡萄糖浓度不仅能够有效增加重组蛋白的表达水平,还可能对细胞的生长状况和代谢活动产生影响。此外,诱导剂IPTG通过调节重组蛋白的表达速率进而影响其表达量。本实验通过调整葡萄糖优化了TrxA-GPC3蛋白的表达条件,加入葡萄糖后蛋白的表达量明显增加,在加入量为0.5%时最高,但加入浓度为1%时其表达量有所下降。这可能是由于适量的葡萄糖能抑制诱导前的本底表达,减轻异源蛋白对生长期细菌的负担,同时为细菌生长提供必要的碳源;反之,过量的葡萄糖则因为抑制分解代谢产物而降低蛋白表达量<sup>[14]</sup>。在本实验中,0.5%的葡萄糖浓度和0.1 mmol/L的IPTG浓度条件下,结合20℃的诱导温度及16 h的诱导时间,蛋白表达量明显增加,可达40~50 mg/L,与现有报道相比显著增加<sup>[15]</sup>。最后,通过提取、复性以及亲和层析纯化得到纯度超过90%的TrxA-GPC3蛋白,可通过凝血酶对TrxA标签进行切除,未被完全酶切的TrxA-GPC3融合蛋白、切除下来的TrxA标签和凝血酶都可以通过分子筛的方法去除并得到单一的目的蛋白,这为高特异性抗体的开发、结构-功能研究提供重要材料,也为HCC的诊断和靶向治疗奠定了实验基础。

### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J

- Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Li J, Qiyu S, Wang T, et al. Improving the detection of hepatocellular carcinoma using serum AFP expression in combination with GPC3 and micro-RNA miR-122 expression [J]. Open Life Sci, 2019, 14(1):53-61.
- [3] Fleming BD, Urban DJ, Hall MD, et al. Engineered Anti-GPC3 Immunotoxin, HN3-ABD-T20, Produces Regression in Mouse Liver Cancer Xenografts Through Prolonged Serum Retention [J]. Hepatology, 2020, 71(5):1696-1711.
- [4] Schepers EJ, Glaser K, Zwolshen HM, et al. Structural and Functional Impact of Posttranslational Modification of Glypican-3 on Liver Carcinogenesis [J]. Cancer Res, 2023, 83(12):1933-1940.
- [5] Saad A, Liet B, Joucla G, et al. Role of Glycanation and Convertase Maturation of Soluble Glypican-3 in Inhibiting Proliferation of Hepatocellular Carcinoma Cells [J]. Biochemistry, 2018, 57(7):1201-1211.
- [6] Kaur J, Kumar A, Kaur J. Strategies for optimization of heterologous protein expression in E. coli: Roadblocks and reinforcements [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 106:803-822.
- [7] Liu Y, Zhu P, Ji C, et al. Fusion expression, purification, and characterization of cytokeratin 19 fragments in E. coli for enhanced stability in diagnostic applications [J]. Prot Exp Purif, 2024, 215:106410.
- [8] Sela-Culang I, Kunik V, Ofra Y. The Structural Basis of Antibody-Antigen Recognition [J]. Front Immunol, 2013, 4.
- [9] Jew K, Smith PEJ, So B, et al. Characterizing and Improving pET Vectors for Cell-free Expression [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10.
- [10] Hu L, Guan C, Zhao Y, et al. Cloning, sequencing, expression, and purification of aspartic proteases isolated from two human Demodex species [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 253:127404.
- [11] Kwon S, Kim S K, Lee D, et al. Comparative genomics and experimental evolution of Escherichia coli BL21 (DE3) strains reveal the landscape of toxicity escape from membrane protein overproduction [J]. Sci Rep, 2015, 5(1).
- [12] Zarkar N, Nasiri Khalili M A, Khodadadi S, et al. Expression and purification of soluble and functional fusion protein DAB389IL-2 into the E. coli strain Rosetta-gami (DE3) [J]. Biotechnol Appl Biochem, 2020, 67(2):206-212.
- [13] Tahara N, Tachibana I, Takeo K, et al. Boosting auto-induction of recombinant proteins in Escherichia coli with glucose and lactose additives [J]. Protein Pept Lett, 2020, 28(10):1180.
- [14] Lozano Terol G, Gallego-Jara J, Sola Martínez R A, et al. Impact of the Expression System on Recombinant Protein Production in Escherichia coli BL21 [J]. Front Microbiol, 2021, 12.
- [15] 腾桥, 陈旗, 夏丽洁. 磷脂酰肌醇蛋白聚糖3在不同原核表达载体及菌株中的表达分析 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(11):5131-5137.

(上接第750页)

- [3] Shao L, Xiong X, Zhang Y, et al. IL-22 ameliorates LPS-induced acute liver injury by autophagy activation through ATF4-ATG7 signaling [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11):970.
- [4] Atum M, Alagöz G. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio in Patients with Retinal Artery Occlusion [J]. J Ophthalmic Vis Res, 2020, 15(2):195-200.
- [5] 中华医学会急诊医学分会危重病专家委员会, 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案) [J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(8):797-798.
- [6] Liang S, Xing M, Chen X, et al. Predicting the prognosis in patients with sepsis by a pyroptosis-related gene signature [J]. Front Immunol, 2022, 13:1110602.
- [7] Zhang L, Huang T, Xu F, et al. Prediction of prognosis in elderly patients with sepsis based on machine learning (random survival forest) [J]. BMC Emerg Med, 2022, 22(1):26.
- [8] Barichello T, Generoso JS, Singer M, et al. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis - a narrative review [J]. Crit Care, 2022, 26(1):14.
- [9] 王瑞, 郝井志, 刘晓琳. 外周血单个核细胞 TLR2 mRNA 和 TLR4 mRNA 对泌尿系结石患者术后并发尿源性脓毒血症的诊断效能 [J]. 海南医学, 2022, 33(23):3071-3076.
- [10] 何倩颖, 王卫星. Toll 样受体 4 在急性胰腺炎中的作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(12):1206-1208.
- [11] 邓欣雨, 赵燕, 罗成玲, 等. 脓毒症急性肺损伤患者外周血 Th22 和 Th17 细胞水平变化及临床意义 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4):498-502.
- [12] 韩英, 张志斌, 王楚, 等. 血清 S-ChE、NLR 联合 LDH 对细菌性血流感染脓毒症患者预后的预测分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3):481-484+488.
- [13] 李娜, 贺兴华, 董莉, 等. 脓毒症合并急性肾损伤患者 TLR4 信号通路相关因子的表达及其预后因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(9):7-11.
- [14] 范红平, 毕凤清, 和迎春. 血清 IL-17、IL-22、IL-26 与脓毒症相关肾损伤的相关性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(18):2209-2211.
- [15] 李丰帆, 杨磊, 王东强, 等. T 淋巴细胞亚群联合炎症指标对脓毒症的辅助诊断及预后评估价值 [J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(4):494-502.
- [16] 陈梅, 宋春兰, 成怡冰. 外周血 Treg、Th17、血乳酸、NLR 值的变化与脓毒症患儿预后的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(2):250-253.

# 彩色多普勒超声结合 CEA、AFU、AFP 检测对肝恶性肿瘤的诊断价值

王珏<sup>1</sup> 吕永锋<sup>1</sup> 焦琳<sup>1</sup> 祝丽娜<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 分析彩色多普勒超声(CDFI)结合癌胚抗原(CEA)、 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)、甲胎蛋白(AFP)检测对肝恶性肿瘤的诊断价值。**方法** 选取2021年5月至2023年8月青岛市城阳区人民医院收治的肝恶性肿瘤141例(肝恶性肿瘤组),另选取同期本院收治的经临床确诊的良性肝病者138例(良性肝病组)、健康体检者133名(健康体检组)。以病理诊断为标准,分析CDFI对肝恶性肿瘤的诊断结果。比较不同组别、肝恶性肿瘤组不同疾病类型的RI、Vmax、CEA、AFU、AFP水平。采用Kappa一致性检验评估CDFI、CEA、AFU、AFP与病理检查诊断的一致性。绘制ROC曲线分析CDFI、CEA、AFU、AFP单一及联合检测肝恶性肿瘤的诊断价值。**结果** 以病理诊断为标准,CDFI共检出118例(83.68%)肝恶性肿瘤,其中原发性肝癌73例、继发性肝癌45例;原发性肝癌、继发性肝癌均以少血供为主要特征。RI、Vmax、CEA、AFU、AFP水平:肝恶性肿瘤组>良性肝病组>健康体检组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。原发性肝癌RI、Vmax、CEA、AFU、AFP水平均高于继发性肝癌,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。CDFI、CEA、AFU、AFP联合检测与病理诊断Kappa值为0.766,灵敏度、特异度、AUC(95%CI)分别为92.55%、91.18%、0.762(0.637~0.814),与CDFI、CEA、AFU、AFP单一检测Kappa值、灵敏度、特异度、AUC(95%CI)比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** CDFI、CEA、AFU及AFP检测对肝恶性肿瘤诊断均有一定价值,上述指标相互结合在肝恶性肿瘤诊断具有确切的互补作用,可全面、准确判定肝恶性肿瘤,提高肝恶性肿瘤诊断的可靠性。

**[关键词]** 彩色多普勒超声; CEA; AFU; AFP; 肝恶性肿瘤

## The diagnostic value of color Doppler ultrasonography combined with CEA, AFU, and AFP detection in hepatic malignant tumors

WANG Jue<sup>1</sup>, LV Yongfeng<sup>1</sup>, JIAO Lin<sup>1</sup>, ZHU Lina<sup>2\*</sup>

(1. Department of Ultrasound, Chengyang District People's Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266109; 2. Department of Functional Examination, Qingdao Haici Hospital Affiliated to Qingdao University (Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital), Qingdao, Shandong, China, 266033)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the diagnostic value of color Doppler ultrasonography (CDFI) combined with CEA,  $\alpha$ -L-fucosidase (AFU) and alpha-fetoprotein (AFP) in hepatic malignant tumors. **Methods** A total of 141 patients with liver malignant tumors admitted to Chengyang District People's Hospital of Qingdao from May 2021 to August 2023 were selected for the liver malignant tumor group, and 138 patients with clinically confirmed benign liver disease admitted to our hospital during the same period were selected for the benign liver disease group, and 133 healthy physical examination subjects were selected for the healthy physical examination group. Based on pathological diagnosis, the diagnostic results of CDFI on hepatic malignant tumors were analyzed. The levels of RI, Vmax, CEA, AFU and AFP were compared in different groups. The diag-

基金项目:山东省科技发展计划项目(2023WS0303)

作者单位:1. 青岛市城阳区人民医院超声科,山东,青岛 266109

2. 青岛大学附属青岛市海慈医院(青岛市中医医院)功能检查科,山东,青岛 266033

\*通信作者:祝丽娜, E-mail: zhulina1016@163.com

nostic results of CDFI for hepatic malignant tumors were analyzed based on pathological diagnosis. The levels of RI, Vmax, CEA, AFU and AFP were compared among different groups and disease types. The consistency of CDFI, CEA, AFU, AFP and pathologic diagnosis was evaluated using the Kappa consistency test. Additionally, the diagnostic value of CDFI, CEA, AFU, and AFP in the single and combined detection of liver malignant tumors was analyzed using ROC curve analysis. **Results** Based on the pathological diagnosis, CDFI detected a total of 118 cases (83.68%) of liver malignancies, including 73 cases of primary liver cancer and 45 cases of secondary liver cancer. Both types of liver cancer were mainly characterized by low blood supply. The levels of RI, Vmax, CEA, AFU and AFP were as follows: the liver cancer group >benign liver disease group >healthy physical examination group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The levels of RI, Vmax, CEA, AFU, and AFP in primary liver cancer were statistically higher than those in secondary liver cancer ( $P<0.05$ ). The Kappa value of CDFI, CEA, AFU, and AFP combined with pathological diagnosis was 0.766. The sensitivity, specificity, and AUC (95%CI) were 92.55%, 91.18% and 0.762 (0.637~0.814), respectively. When compared to CDFI, CEA, AFU, and AFP, the Kappa value, sensitivity, specificity, and AUC (95%CI) were measured, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Detection of CDFI, CEA, AFU, and AFP levels is valuable in diagnosing liver malignant tumors. Combining these indicators play a complementary role in accurately diagnosing liver malignant tumors. This comprehensive approach improves the reliability of diagnosing liver malignant tumors.

**[KEY WORDS]** Color Doppler ultrasound; CEA; AFU; AFP; Liver malignancy

肝恶性肿瘤通常是指发生于肝脏内的恶性肿瘤,包括原发性肝癌及继发性肝癌。近年肝恶性肿瘤发病率逐年上升,与人们不良习惯及环境污染存在一定联系<sup>[1]</sup>。肝恶性肿瘤通常表现为肝区疼痛、食欲不振、恶心、呕吐等症状,对患者生活质量及健康状况产生极大威胁。随着我国影像学技术的大力提升,彩色多普勒超声(Color Doppler ultrasound, CDFI)在肝脏疾病中得到广泛应用。CDFI通过观察肝脏形状、大小、血流情况等信息,可检测肝脏内部是否出现占位性病变,为肝恶性肿瘤的诊断提供形态学基础<sup>[2]</sup>。肿瘤标志物检测是近年临床新兴的检查方式,癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、 $\alpha$ -L岩藻糖苷酶( $\alpha$ -L fucosidase, AFU)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)均是重要的标志物,在肝脏相关疾病诊断中具有一定价值。已有研究证实,联合检测上述三种标志物可提高原发性肝癌的诊断准确性<sup>[3]</sup>。有研究提出,影像学检查联合肿瘤标志物检测可提升肝恶性肿瘤的诊断价值<sup>[4]</sup>。本文旨在分析CDFI结合CEA、AFU、AFP检测对肝恶性肿瘤的诊断价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年5月至2023年8月青岛市城阳区人民医院收治的肝恶性肿瘤141例(肝恶性肿瘤

组),其中男118例,女23例,平均年龄( $62.33\pm 8.42$ )岁,原发性肝癌90例、继发性肝癌51例。纳入标准:①经临床确诊,且参考《原发性肝癌诊疗规范》相关标准<sup>[5]</sup>;②一般资料完整;③可正常言语交流;排除标准:①伴有其他恶性肿瘤;②伴有糖尿病、高血压等基础疾病者;③患有胆囊结石、胆囊炎等肝胆疾病。本研究经医院伦理委员会批准,且患者及家属知晓并同意。

另选取同期本院收治的经临床确诊的良性肝病组患者138例(良性肝病组)、健康体检者133名(健康体检组)。其中良性肝病组男113例,女25例,平均年龄( $61.45\pm 8.31$ )岁;健康体检组男111名,女22名,平均年龄( $61.87\pm 8.37$ )岁。良性肝病组、健康体检者均排除无法言语沟通、肝占位病变及其他器官恶性病变者。三组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 CDFI检查

肝恶性肿瘤组、良性肝病组、健康体检组均行CDFI,飞利浦IU22型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率:2.0~5.0 MHz,检查开始前,患者禁食、禁饮>8 h,首先对病灶行二维超声,具体观察,且记录病灶位置、大小、数目等,然后用CDFI显示患者血流分布情况,且记录下来,经脉冲多普勒测定波动性血流阻力指数(Blood flow resistance index, RI)、最大流速(Maximum velocity, Vmax),至少测定2~

3次,记录其平均值。

### 1.2.2 CEA、AFU、AFP检测

肝恶性肿瘤组、良性肝病组入院次日,健康体检组体检当日清晨空腹状态抽取静脉血3 mL,离心(3 500 r/min、15 min、离心半径8 cm),采取血清,用西门子全自动生化分析仪测定CEA,用速率法测定AFU,用电化学发光法测定AFP。阳性参考值:CEA分别为 $\geq 13 \mu\text{g/L}$ ,AFU为 $>40 \text{U/L}$ ,AFP为 $\geq 25 \mu\text{g/L}$ <sup>[6]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件分析数据,计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )描述,两两间使用 $t$ 检验,多组间采用方差分析检验;计数数据用 $\chi^2$ 检验;采用Kappa一致性检验评估CDFI、CEA、AFU、AFP与病理检查诊断的一致性。绘制ROC曲线分析CDFI、CEA、AFU、AFP单一及联合检测肝恶性肿瘤的诊断价值。均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CDFI对肝恶性肿瘤的诊断结果

以病理诊断为标准,CDFI共检出118例(83.68%)肝恶性肿瘤,其中原发性肝癌73例、继发性肝癌45例;原发性肝癌、继发性肝癌均以少血供为主要特征。见表1。

### 2.2 不同组别RI、Vmax、CEA、AFU、AFP水平比较

RI、Vmax、CEA、AFU、AFP水平:肝恶性肿瘤组 $>$ 良性肝病组 $>$ 健康体检组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 不同组别RI、Vmax、CEA、AFU、AFP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of RI, Vmax, CEA, AFU and AFP levels in different groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	RI	Vmax(cm/s)	CEA( $\mu\text{g/L}$ )	AFU(U/L)	AFP( $\mu\text{g/L}$ )
健康体检组	133	0.50 $\pm$ 0.10	35.84 $\pm$ 6.32	9.18 $\pm$ 2.28	16.23 $\pm$ 3.46	17.02 $\pm$ 4.75
良性肝病组	138	0.60 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	48.66 $\pm$ 7.58 <sup>a</sup>	10.44 $\pm$ 3.62 <sup>a</sup>	38.66 $\pm$ 5.32 <sup>a</sup>	21.22 $\pm$ 5.23 <sup>a</sup>
肝恶性肿瘤组	141	0.75 $\pm$ 0.26 <sup>ab</sup>	71.43 $\pm$ 9.58 <sup>ab</sup>	19.12 $\pm$ 5.03 <sup>ab</sup>	104.89 $\pm$ 9.82 <sup>ab</sup>	184.99 $\pm$ 24.94 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		64.20	703.85	275.88	6335.84	5562.75
<i>P</i> 值		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

注:与健康体检组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与良性肝病组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表3 肝恶性肿瘤组不同疾病类型的RI、Vmax、CEA、AFU、AFP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of RI, Vmax, CEA, AFU and AFP levels among different disease types in hepatic malignant tumor group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	RI	Vmax(cm/s)	CEA( $\mu\text{g/L}$ )	AFU(U/L)	AFP( $\mu\text{g/L}$ )
原发性肝癌	90	0.83 $\pm$ 0.28	79.33 $\pm$ 10.83	19.86 $\pm$ 5.24	112.18 $\pm$ 15.37	190.03 $\pm$ 25.27
继发性肝癌	51	0.63 $\pm$ 0.18	57.49 $\pm$ 8.41	17.84 $\pm$ 4.54	92.05 $\pm$ 13.84	176.08 $\pm$ 18.52
<i>t</i> 值		5.525	12.427	2.305	7.740	3.449
<i>P</i> 值		$<0.001$	$<0.001$	0.022	$<0.001$	0.007

表1 CDFI对肝恶性肿瘤的诊断结果

Table 1 Diagnosis results of CDFI for liver malignant tumors

类型	肿块(个)	血流检出率(%)	血供情况				
			0级	I级	II级	III级	
原发性肝癌	小肝癌	22	86.00	9	8	2	3
	结块型	22	93.00	3	4	3	12
	块状型	29	100.00	0	1	4	24
继发性肝癌	小肝癌	9	40.00	4	1	2	2
	结块型	20	90.00	1	8	4	7
	块状型	16	100.00	0	3	4	9

### 2.3 肝恶性肿瘤组不同疾病类型的RI、Vmax、CEA、AFU、AFP水平比较

原发性肝癌RI、Vmax、CEA、AFU、AFP水平均高于继发性肝癌,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 CDFI、CEA、AFU、AFP单一及联合检测肝恶性肿瘤的诊断价值及与病理诊断的一致性

CDFI、CEA、AFU、AFP联合检测高于单一检测( $P < 0.05$ )。见表4、图1。

## 3 讨论

肝恶性肿瘤是发病率较高的一种肿瘤,早期诊断对提高肝恶性肿瘤患者生存率、预后具有极其重要的作用。近年随着医学技术的大力发展,CDFI、血清学肿瘤标志物检测在肝恶性肿瘤诊断中被广泛应用<sup>[7-8]</sup>。

CDFI具有无创、快捷的优势,其利用高频探头将超声信息转化为彩色信号,可清晰显示肝脏具体形态、大小、结构、血管等情况。同时CDFI可发

表4 CDFI、CEA、AFU、AFP单一及联合检测肝恶性肿瘤的诊断价值及与病理诊断的一致性

Table 4 Diagnostic value and consistency with pathological diagnosis of single and combined detection of CDFI, CEA, AFU, and AFP in liver malignant tumors

变量	Kappa值	灵敏度(%)	特异度(%)	SE	AUC	95% CI	P值
CDFI	0.655	69.57	64.79	0.055	0.624	0.450~0.682	0.001
CEA	0.533	60.28	58.11	0.047	0.422	0.310~0.489	0.018
AFU	0.546	63.32	59.42	0.049	0.437	0.337~0.502	0.011
AFP	0.549	63.78	59.80	0.050	0.445	0.348~0.510	0.010
联合	0.766	92.55	91.18	0.067	0.762	0.637~0.814	<0.001

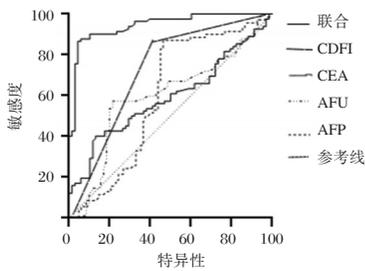


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

现肝脏占位性病变,探查肝脏内是否存在异常的肿块,且能评估其大小、位置、与四周组织关系,对结果表明CDFI对于诊断肝恶性肿瘤具有一定价值,且可较好地对肝恶性肿瘤行定性诊断,与刘凤兰等学者研究结果极度相似<sup>[9]</sup>。

经临床实践,CDFI亦存在局限性,对于较小的病变,特别是早期肝癌,CDFI难以准确检测<sup>[10]</sup>。有研究认为<sup>[11]</sup>,CDFI联合其他影像学检查或血清学肿瘤标志物检测,可提高肝脏疾病的诊断价值。CEA是一种糖蛋白,在正常情况下,CEA在血清含量中极低,其对由内胚层分化来的肿瘤具有较高阳性检测率。近年有研究认为<sup>[12]</sup>,CEA水平在肝恶性肿瘤中出现上升,且可能与肿瘤大小、是否有转移及肿瘤恶性程度有关。AFU是一种溶酶体水解酶,而肝脏是富含溶酶体的器官之一,对于含岩藻糖基的化合物水解起着催化作用,肝癌细胞合成和分泌的岩藻糖基异常升高可导致AFU水平上升<sup>[13]</sup>。AFP是一种糖蛋白,正常情况下,成年人的血清AFP含量较低,在肝癌细胞中AFP合成和分泌明显上升<sup>[14]</sup>。目前已有研究认为CEA、AFU、AFP在肝癌诊断中具有一定参考价值<sup>[15]</sup>。本次研究显示,肝恶性肿瘤组CEA、AFU、AFP水平高于良性肝病组、健康体检组,表明上述指标对于诊断肝恶性肿瘤具有一定意义;而良性肝病组CEA、AFU、AFP水平高于健康体检组可能与肝脏细胞的

损伤和再生有关;在检测中,可通过动态监测、结合其他检查(如影像学检查等)和临床评估,较好区分良性肝病和肝恶性肿瘤。且本研究可见,肝恶性肿瘤组中原发性肝癌CEA、AFU、AFP水平均高于继发性肝癌。分析原因在于:原发性肝癌肿瘤细胞的生长、繁殖能力较强,可将更多肿瘤标志物释放至血液中;且原发性肝癌病情发展更为迅速,肿瘤细胞可能释放更多酶类物质,进而影响上述指标的水平。本次研究发现,CDFI、CEA、AFU、AFP检测诊断价值高于上述检测单一,原因可能是上述检测相结合,可互相补充,当CDFI发现可疑病变,结合血清学指标,可准确判定病变性质;而血清学指标发现异常时,结合CDFI,可全面了解病变情况。

综上所述,CDFI、CEA、AFU及AFP检测对肝恶性肿瘤诊断均有一定价值,上述指标相互结合在肝恶性肿瘤诊断具有确切的互补作用,可全面、准确判定肝恶性肿瘤,提高肝恶性肿瘤诊断的可靠性。

## 参考文献

- [1] 凌文武,卢强,彭玉兰,等.创建医技协同超声医学分层培训体系的研究与实践[J].中华医学教育探索杂志,2021,20(9):954-957.
- [2] 李敏,刘检,周怡,等.血清PIVKA-II、AFP和GGT对原发性肝癌的诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2021,28(10):1759-1764+1769.
- [3] 宋平辉,张毅,吴忠坤,等.HBV HBx蛋白调控肝癌细胞增殖的机制研究[J].医学分子生物学杂志,2023,20(1):70-77.
- [4] 邱亮,丁兢,赵晓飞.血清AFP、PIVKA-II、GGT及GGT/ALT检测对早期原发性肝癌的诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2022,21(3):270-273.
- [5] 刘文斌,荚卫东.《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》解读[J].肝胆外科杂志,2020,28(6):468-472.
- [6] 林豪,沈宝岩,王贵明.乙肝相关性原发性肝癌患者血清AFP、TSGF、AFU、GGT及CEA联合诊断研究[J].临床消化病杂志,2023,35(4):268-271.

# RMPP 患儿血清 IL-17A、RANTES、GM-CSF 水平变化及临床意义

尹莉<sup>1</sup> 张丽<sup>2\*</sup> 商树芹<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)患儿血清白细胞介素-17A(IL-17A)、受激活调节正常T细胞表达和分泌因子(RANTES)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)水平变化及临床意义。**方法** 选取华北医疗健康集团邢台总医院2019年12月至2021年12月162例RMPP患儿作为研究组,另取同期120例普通肺炎支原体肺炎(GMPP)患儿作为对照组。收集两组一般资料,检测并比较两组血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平对RMPP患儿的诊断价值,采用单因素及多因素Logistic模型分析影响RMPP的因素。**结果** 研究组肺不张、肺实变、胸腔积液占比、FEV1、FVC、CRP及D-D均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Pearson相关性分析显示,RMPP患儿FEV1、FVC均与血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平呈负相关( $P<0.05$ );Pearson相关性分析显示,RMPP患儿血清IL-17A与RANTES、GM-CSF呈正相关,RANTES与GM-CSF呈正相关( $P<0.05$ );ROC曲线显示,血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平联合诊断RMPP患儿的AUC为0.906,显著高于各自单独诊断的0.785、0.752和0.765( $P<0.05$ );Logistic模型分析显示,存在肺不张( $OR=2.052, P<0.001$ )、存在肺实变( $OR=2.591$ )、存在胸腔积液( $OR=2.309$ )、血清IL-17A $\geq 10.77$  pg/mL( $OR=1.984$ )、RANTES $\geq 32.95$   $\mu$ g/L( $OR=1.833, P<0.001$ )、GM-CSF $10.58$   $\mu$ g/L( $OR=1.902$ )均为影响RMPP的独立危险因素。**结论** IL-17A、RANTES、GM-CSF在RMPP患儿血清中呈高表达,三指标联合检测的诊断效能较高,可为临床尽早诊断、尽早干预RMPP提供一定的帮助。

**[关键词]** 难治性肺炎支原体肺炎;白细胞介素-17A;受激活调节正常T细胞表达和分泌因子;粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

## Changes and clinical significance of serum IL-17A, RANTES and GM-CSF in children with RMPP

YIN Li<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>2\*</sup>, SHANG Shuqin<sup>2</sup>

(1. Department of Supply Room, Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group, Xingtai, Hebei, China, 054000; 2. Department of Pediatrics, Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group, Xingtai, Hebei, China, 054000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the changes and clinical significance of serum interleukin-17A (IL-17A), regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* (RMPP). **Methods** A total of 162 children with RMPP and 120 children with general *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* (GMPP) were enrolled as study group and control group between at Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group from December 2019 to December 2021. General data from both groups were collected. The levels of serum IL-17A, RANTES and GM-CSF were detected and compared between the

基金项目:邢台市科技计划项目(2019ZC121)

作者单位:1. 华北医疗健康集团邢台总医院供应室,河北,邢台 054000

2. 华北医疗健康集团邢台总医院儿科,河北,邢台 054000

\*通信作者:张丽, E-mail: yueyue20200331@163.com

two groups. Their diagnostic value for children with RMPP was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. The influencing factors of RMPP were analyzed using univariate and multivariate logistic model analysis. **Results** The proportions of atelectasis, lung consolidation and pleural effusion, FEV1, FVC, CRP and D-D in the study group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ), and levels of serum IL-17A, RANTES and GM-CSF were also higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that FEV1 and FVC were negatively correlated with serum IL-17A, RANTES and GM-CSF in RMPP children ( $P<0.05$ ). Furthermore, serum IL-17A was positively correlated with RANTES and GM-CSF, and RANTES was also positively correlated with GM-CSF ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of serum IL-17A combined with RANTES and GM-CSF in the diagnosis of RMPP was 0.906, significantly higher than that of any single indicator (0.785, 0.752, 0.765). Logistic model analysis showed that atelectasis ( $OR=2.052$ ), lung consolidation ( $OR=2.591$ ,  $P=0.002$ ), pleural effusion ( $OR=2.309$ ,  $P=0.001$ ), serum IL-17A  $\geq 10.77$  pg/mL ( $OR=1.984$ ,  $P<0.001$ ), RANTES  $\geq 32.95$   $\mu\text{g/L}$  ( $OR=1.833$ ) and GM-CSF  $\geq 10.58$   $\mu\text{g/L}$  ( $OR=1.902$ ) were independent risk factors for RMPP. **Conclusion** The levels of serum IL-17A, RANTES and GM-CSF are increased in children with RMPP. The combined detection of these three markers has shown to have higher diagnostic accuracy, which can aid in the early diagnosis and intervention of RMPP.

[KEY WORDS] RMPP; IL-17A; RANTES; GM-CSF

肺炎支原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 是感染肺炎支原体所致的急性肺部炎症, 多见于学龄前及学龄期儿童, 临床以鼻塞、喘息、发热及咳嗽等表现为主, 可引起溶血性贫血、脑炎、坏死性肺炎等肺内外并发症<sup>[1-2]</sup>。现阶段临床主要使用大环内酯类抗生素治疗肺炎支原体肺炎, 但随着免疫功能紊乱程度加重、抗生素耐药性增强, 部分患儿在大环内酯类抗生素治疗后症状无明显改善, 进展为难治性肺炎支原体肺炎 (refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP)<sup>[3]</sup>。RMPP 具有病情进展迅速、病程较长等特点, 若救治不及时患儿可发生肺外器官损伤, 严重威胁患儿身心健康<sup>[4]</sup>。因此, 及时、有效诊断 RMPP 对制定后续治疗方案、促进患儿转归具有重要的价值。白细胞介素-17A (interleukin-17A, IL-17A) 是由 Th17 细胞或先天免疫细胞分泌的促炎因子, 与肺部疾病病情进展存在密切联系<sup>[5]</sup>。受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子 (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES) 属于炎症趋化因子, 能通过影响 Th1 及 Th2 细胞功能, 调节免疫反应<sup>[6]</sup>。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 与自身免疫反应有关, 是细胞脂多糖及炎症因子作用于不同细胞的产物, 能影响炎症因子所致的炎性损伤<sup>[7]</sup>。本研究将检测 RMPP 患儿血清 IL-17A、RANTES、GM-CSF 水平, 分析三者 RMPP 的诊断价值, 以期临床 RMPP 诊疗提供新视角。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取华北医疗健康集团邢台总医院 2019 年 12 月至 2021 年 12 月 162 例 RMPP 患儿作为研究组, 另取同期 120 例 MPP 患儿作为对照组。纳入标准: ①符合《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南 (2023 年版)》<sup>[8]</sup> 中 RMPP、MPP 标准; ②经胸片或胸部 CT 等影像学检查和病原学及血清学等实验室检查确诊; ③患儿监护人签署知情同意书; ④年龄 3~10 岁。排除标准: ①结缔组织疾病、免疫缺陷疾病、慢性肺部疾病者; ②存在支原体肺炎以外的感染者; ③精神障碍, 认知及视听功能损伤者; ④患儿发育异常者; ⑤脑、心等脏器损伤者; ⑥缺乏完整的临床资料者。本研究已经过院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

通过查询医院电子病历系统、询问患儿及监护人等方式收集患儿性别、年龄、体重、发热天数、病程、有无剧烈咳嗽、有无喘促、有无湿啰音、有无肺不张、有无肺实变、有无胸腔积液等一般资料。

#### 1.2.2 血清 IL-17A、RANTES、GM-CSF 水平检测

于研究组及对照组患儿入院次日清晨, 采集患儿空腹周静脉血 3 mL, 离心处理 (转速 3 000 r/min、半径 10 cm、时间 10 min) 后, 取上清液保存于  $-80^{\circ}\text{C}$  环境待测, 以酶联免疫吸附法检测血清 IL-17A、RANTES、GM-CSF (试剂盒购自于上海酶

联生物科技),三者检测线性范围分别为1.25~40 pg/mL, 15.63~1 000 μg/L, 3.51~600 μg/L。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件处理及分析数据。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行t检验;计数资料以n(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;采用受试者工作曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平对RMPP的诊断价值;采用单因素及多因素Logistic模型分析影响RMPP的因素。以P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组在性别、年龄、体重、发热天数、病程、剧烈咳嗽、喘促、湿啰音、WBC等方面比较,差异无统计学意义(P>0.05)。研究组肺不张、肺实变、胸腔积液占比、FEV1、FVC、CRP及D-D均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

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

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

因素		研究组 (n=162)	对照组 (n=120)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别	男性	94(58.02)	64(53.33)	0.616	0.433
	女性	68(41.98)	56(46.67)		
年龄(岁)		6.84±1.49	6.56±1.63	1.499	0.135
体重(kg)		22.38±3.26	21.92±3.58	1.123	0.262
发热天数(d)		9.28±1.07	8.97±1.95	1.707	0.089
入院时病程(d)		7.66±1.48	7.37±1.56	1.590	0.113
剧烈咳嗽	有	64(39.51)	37(30.83)	2.256	0.133
	无	98(60.49)	83(69.17)		
喘促	有	60(37.04)	34(28.33)	2.350	0.125
	无	102(62.96)	86(74.67)		
湿啰音	有	57(35.19)	39(32.50)	0.221	0.638
	无	105(64.81)	81(67.50)		
肺不张	有	63(38.89)	20(16.67)	16.390	<0.001
	无	99(61.11)	100(83.33)		
肺实变	有	126(77.78)	49(40.83)	39.960	<0.001
	无	36(22.22)	71(59.17)		
胸腔积液	有	101(62.35)	36(30.00)	28.873	<0.001
	无	61(37.65)	84(70.00)		
FEV1(%)		68.51±5.93	80.47±6.86	15.658	<0.001
FVC(%)		82.08±7.35	91.27±8.72	9.584	<0.001
WBC( $\times 10^9/L$ )		10.11±2.35	9.84±2.01	1.013	0.312
CRP(mg/L)		27.65±4.61	18.79±4.03	16.822	<0.001
D-D(mg/L)		1.27±0.32	0.68±0.17	18.363	<0.001

### 2.2 两组血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平比较

研究组血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum levels of IL-17A, RANTES and GM-CSF between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-17A(pg/mL)	RANTES(μg/L)	GM-CSF(μg/L)
研究组	162	11.65±3.09	37.93±6.07	12.81±2.95
对照组	120	7.26±1.84	30.61±5.24	9.04±2.23
t值		13.847	10.603	11.733
P值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 RMPP患儿肺功能与血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平的相关性

Pearson相关性分析显示, RMPP患儿FEV1、FVC均与血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平呈负相关( $r=-0.671, -0.538, -0.604, -0.641, -0.506, -0.582, P<0.05$ )。

### 2.4 RMPP患儿血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平相关性

Pearson相关性分析显示, RMPP患儿血清IL-17A与RANTES、GM-CSF呈正相关( $r=0.510, 0.556, P<0.05$ ), RANTES与GM-CSF呈正相关( $r=0.529, P<0.05$ )。

### 2.5 血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平对RMPP患儿的诊断价值

绘制血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平联合诊断RMPP患儿的AOC值高于各自单独诊断(P<0.05)。见表3及图1。

表3 血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平诊断RMPP患儿的效能

Table 3 Efficacy of serum IL-17A, RANTES and GM-CSF levels in the diagnosis of children with RMPP

预测指标	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI	截断值	P值
IL-17A	57.41	90.83	0.785 <sup>a</sup>	0.732~0.831	10.77 pg/mL	<0.001
RANTES	74.07	65.00	0.752 <sup>a</sup>	0.698~0.802	32.95 μg/L	<0.001
GM-CSF	83.95	55.83	0.765 <sup>a</sup>	0.711~0.814	10.58 μg/L	<0.001
三者联合	72.84	93.33	0.906	0.866~0.938		<0.001

注:与三者联合比较, <sup>a</sup>P<0.05。

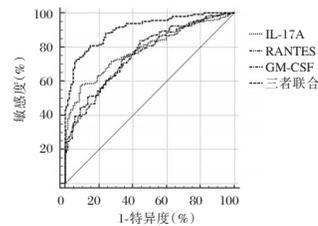


图1 血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平诊断RMPP患儿的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum IL-17A, RANTES and GM-CSF levels in children diagnosed with RMPP

## 2.4 影响RMPP的多因素分析

以是否为RMPP作为因变量,肺不张、肺实变、胸腔积液、FEV1、FVC、CRP、D-D、血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平作为自变量,构建Logistic

模型,结果显示,存在肺不张、存在肺实变、存在胸腔积液、血清IL-17A $\geq 10.77$  pg/mL、RANTES $\geq 32.95$   $\mu$ g/L、GM-CSF $\geq 10.58$   $\mu$ g/L均为影响RMPP的独立危险因素。见表4。

表4 影响RMPP的多因素分析

Table 4 Analysis of multiple factors affecting RMPP

因素	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI值	P值
肺不张	无=0,有=1	0.719	0.203	12.545	2.052	1.379~3.055	<0.001
肺实变	无=0,有=1	0.952	0.306	9.679	2.591	1.422~4.720	0.002
胸腔积液	无=0,有=1	0.837	0.251	11.120	2.309	1.412~3.777	0.001
IL-17A	<10.77 pg/mL=0, $\geq 10.77$ pg/mL=1	0.685	0.192	12.729	1.984	1.362~2.890	<0.001
RANTES	32.95 $\mu$ g/L $\leq 0$ , 32.95 $\mu$ g/L $\geq 1$	0.606	0.167	13.168	1.833	1.321~2.543	<0.001
GM-CSF	10.58 $\mu$ g/L $\leq 0$ , 10.58 $\mu$ g/L $\geq 1$	0.643	0.185	12.080	1.902	1.324~2.734	<0.001

## 3 讨论

近年来受肺炎支原体耐药性增加、抗菌药物滥用及患儿免疫损伤严重等因素影响,RMPP发病率不断升高<sup>[9]</sup>。现阶段关于RMPP的发病机制仍处于研究中,临床认为与患儿免疫能力偏低、免疫系统尚未完全发育有关<sup>[10]</sup>。RMPP具有病程迁延、治疗难度大、病死率高等特点,导致部分患儿预后较差<sup>[11]</sup>。因此,及时诊断鉴别RMPP对改善患儿预后尤为重要。临床报道显示,RMPP会引起炎症细胞异常释放,导致炎症损伤<sup>[12]</sup>。血清学指标对早期诊断RMPP具有重要的价值。

IL-17A是Th17细胞分泌的促炎症细胞因子,可引起包括肺脏在内的多种组织炎症的产生,导致微血管损伤、肺上皮细胞通透性增加及低氧血症,与感染性疾病的发生发展有关。国内外研究显示<sup>[13-14]</sup>,IL-17A在MPP患儿血清及肺泡灌洗液中呈高表达,且与病情严重程度有关。RANTES是由内皮细胞、T细胞及嗜酸性粒细胞分泌的CC趋化因子类,可以活化单核细胞、自然杀伤细胞及中性粒细胞,介导细胞募集及活化于炎症部位,导致炎症细胞黏附内皮细胞,从而激活T细胞增殖,调节免疫炎症反应<sup>[15]</sup>。国内研究显示<sup>[16]</sup>,RMPP的发病过程与RANTES有关,RMPP患儿血清及泡灌洗液中RANTES表达异常。GM-CSF是受损内皮细胞分泌释放的一种糖蛋白,也是粒细胞的激活因子,能影响粒细胞分化、生长及繁殖。既往研究认为,健康人群血清GM-CSF水平较低,当发生病原体感染后,其水平显著升高,是临床判断细菌感染的重要指标<sup>[17]</sup>。本研究结果,表明IL-17A、RANTES、GM-CSF可能参与了RMPP的发病过程。分析原

因为:IL-17A能调节黏附因子及趋化因子表达,激活中性粒细胞,并使其聚集至气道,导致气道炎症反应明显增强,从而加重病情。此外,IL-17A还能作用于内皮及上皮细胞,促进IL-8、IL-6等炎症刺激因子释放,引起局部炎症反应加重,影响病情进展。患儿感染肺炎支原体后,局部细胞表面会形成较高浓度的RANTES,而RANTES能激活T细胞及巨噬细胞,并对T细胞及巨噬细胞具有特异性趋化功能,可交联T细胞表面CD3,导致多种炎症因子异常释放,激活非特异性细胞,加剧机体炎症反应程度,从而加重病情<sup>[18]</sup>。GM-CSF水平过高会激活中粒细胞酶,而中粒细胞酶能分解肺泡间质成分,有利于扩散炎症反应,加剧肺泡组织炎症损伤,导致病情加重。

为探寻血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平对RMPP患儿的诊断价值,绘制ROC曲线发现,血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平联合诊断的AUC高达0.906,说明三者联合诊断可通过优势互补提高诊断价值。因此,临床需密切关注MPP患儿血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平变化,当患儿血清IL-17A $\geq 10.77$  pg/mL、RANTES $\geq 32.95$   $\mu$ g/L、GM-CSF $\geq 10.58$   $\mu$ g/L时,更易进展为RMPP,应及时加强管理,避免RMPP发生,以降低患儿不良预后风险。进一步Logistic回归分析显示,血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平过高是引起RMPP的独立危险因素,也证明了IL-17A、RANTES、GM-CSF与RMPP的发病过程有关,临床可通过检测血清IL-17A、RANTES、GM-CSF水平诊断RMPP。

综上所述,IL-17A、RANTES、GM-CSF在RMPP患儿血清中呈高表达,三指标联合检测的诊断效

能较高,可为临床尽早诊断、尽早干预 RMPP 提供一定的帮助。

### 参考文献

- [1] 郭旭伟,张利果,冯毅. IL-6、PCT及补体水平与肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度及相关性及对预后的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(1): 99-102+106.
- [2] 黄美霞,郑燕,潘丹峰,等. 血浆D-二聚体水平与儿童肺炎支原体肺炎疾病严重度及预后的相关性研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(1): 160-165.
- [3] 梁丹丹,纵书芳. 小儿难治性肺炎支原体肺炎肺泡灌洗液SF、SP-A、SP-D变化及其对治疗效果预测价值[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(11): 92-96.
- [4] 薛庆辉,安玉凤. 难治性肺炎支原体肺炎患儿外周血PCT、DD及IL-17水平的检测意义[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(7): 59-62.
- [5] 余燕娟,李敏,靳秀红. 肺炎支原体坏死性肺炎患儿支气管肺泡灌洗液IL-17A及MUC5AC检测的临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(1): 72-77.
- [6] 张松林,熊蕾蕾,余燕娟,等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿T细胞亚群、IL-8、IL-10、RANTES检测水平及其意义的研究[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(19): 2992-2996.
- [7] 吴会芳,张景丽,刘晓娟,等. HMGB1、GM-CSF、LDH在慢性肺炎患儿中的表达及相关性研究[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(10): 1158-1162.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023, 50(2): 79-85.
- [9] Chen J, Yin Y, Zhao L, et al. Mycoplasma pneumoniae infection prediction model for hospitalized community-acquired pneumonia children [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(12): 4020-4028.
- [10] Lee YC, Chang CH, Lee WJ, et al. Altered chemokine profile in Refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia infected children [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(4): 673-679.
- [11] 冯华,薛洪刚,徐玉秀. 难治性肺炎支原体肺炎患儿血清长链非编码RNA肺腺癌转移相关转录因子1和烟酰胺核苷酸反义转氢酶RNA1检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 7-12+164.
- [12] 郑雪香,林继雷,代继宏. 基于决策曲线和剂量反应分析评估乳酸脱氢酶对儿童难治性肺炎支原体肺炎的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 112-117.
- [13] 高龙飞,张景丽,吴晓杰,等. IL-17A对于儿童难治性肺炎支原体肺炎预测作用[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(5): 366-369+375.
- [14] Luo Y, Li C, Zhou Z, et al. Biological functions of IL-17-producing cells in mycoplasma respiratory infection [J]. *Immunology*, 2021, 164(2): 223-230.
- [15] 卢滔,彭春仙,卢伟力,等. 肺结核患者血清趋化因子CXCL8、RANTES与疗效的相关性[J]. 中国现代医生, 2023, 61(14): 37-41.
- [16] 张松林,熊蕾蕾,余燕娟,等. 血清IL-6、RANTES与儿童难治性肺炎支原体肺炎的关系[J]. 中华全科医学, 2023, 21(4): 619-621+684.
- [17] 吴爱萍,朱斌. 支原体肺炎患儿血清sB7-H3、IFN- $\gamma$ 、GM-CSF的变化观察[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6): 1042-1045.
- [18] 张松林,郭燕军,冯日昇. 难治性肺炎支原体肺炎患儿T细胞亚群、IgE和RANTES检测的意义[J]. 中国中西医结合儿科学, 2023, 15(3): 229-232.

(上接第759页)

- [7] 陈宜新,李振兴,朱翠红,等. CT引导下穿刺活检术联合血清 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶及异常凝血酶原对血清甲胎蛋白阴性原发性肝癌的诊断价值分析[J]. 中国医师进修杂志, 2023, 46(6): 503-507.
- [8] 潘春燕,李凤菊,陶亚飞,等. 磁共振扩散加权成像联合血清AFP、CA125、CEA、CA199检测在早期原发性肝癌中的诊断价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23): 4527-4530+4553.
- [9] 刘凤兰. 超声造影与彩色多普勒超声在肝肿瘤诊断中的效果对比[J]. 中国医药指南, 2020, 18(18): 82-83.
- [10] 刘倩,红华,李敏等. 超声造影参数结合CEA对原发性与转移性肝癌的鉴别诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(07): 790-794.
- [11] Shi L, Huang L, Liu L, et al. Diagnostic value of transvaginal three-dimensional ultrasound combined with color Doppler ultrasound for early cesarean scar pregnancy [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10): 10486-10494.
- [12] 陈昌达,陈超群,卢盛祥,等. AFP、AFU、CEA和CA19-9联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 海南医学, 2021, 32(4): 485-487.
- [13] 邱亮,丁兢,赵晓飞. 血清AFP、PIVKA-II、GGT及GGT/ALT检测对早期原发性肝癌的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(3): 270-273.
- [14] Wang Z, Wang Y, Huang J, et al. Sleep Disturbance Affects Immune Factors in Clinical Liver Cancer Patients [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(10): 7943-7952.

# 冠脉内尿激酶原溶栓联合急诊PCI治疗对STEMI患者CK-MB、cTnI及BNP水平的影响

丁延魁\* 闫海燕 郑红静 王记远 刘钊 张学伟 胡银杰 楚骏杰

**[摘要]** **目的** 分析冠脉内尿激酶原溶栓联合急诊经皮冠状介入术(PCI)治疗对ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)及B型钠尿肽(BNP)水平的影响。**方法** 选取2019年7月至2022年12月安徽省蒙城县第一人民医院收治的STEMI患者195例,根据治疗方式不同分为对照组85例(PCI)和观察组110例(尿激酶原溶栓+PCI)。记录两组治疗后临床疗效、血清CK-MB、cTnI及BNP水平、TIMI心肌灌注分级、心功能指标水平以及心血管不良事件发生情况。**结果** 观察组总疗效高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后观察组血清BNP、cTnI及CK-MB水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后观察组TIMI心肌灌注3级占比明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后观察组LVEDV、LVESV水平明显低于对照组,LVEF水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组心血管不良事件总发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 对STEMI患者进行急诊PCI术联合尿激酶原溶栓治疗具有良好的临床疗效,可有效改善患者心功能和心肌受损程度,提高心肌灌注量,减少心血管不良事件发生的风险,具有一定安全性。

**[关键词]** 尿激酶原溶栓; 急诊PCI; STEMI; CK-MB; cTnI; BNP

## Effects of intracoronary prourokinase thrombolysis combined with emergency PCI treatment on the levels of CK-MB, cTnI, and BNP in patients with STEMI

DING Yankui\*, YAN Haiyan, JIA Hongjing, WANG Jiyuan, LIU Zhao, ZHANG Xuwei, HU Yinjie, CHU Junjie (Department of Cardiovascular Medicine, the First People's Hospital of Mengcheng County, Mengcheng, Anhui, China, 233500)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the effects of intracoronary prourokinase thrombolysis combined with emergency percutaneous coronary intervention (PCI) treatment on creatine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI), and B-type natriuretic peptide (BNP) levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 195 STEMI patients admitted to the First People's Hospital of Mengcheng County, Anhui Province from July 2019 to December 2022 were selected and divided into a control group (85 cases) receiving PCI and an observation group (110 cases) receiving prourokinase thrombolytic + PCI. After treatment, the clinical efficacy, serum CK-MB, cTnI, and BNP levels, myocardial perfusion grade of TIMI, cardiac function index levels and the occurrence of cardiovascular adverse events were recorded in both groups. **Results** The total curative effect rate in the observation group was higher than that in the control group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The serum BNP, cTnI, and CK-MB levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The proportion of grade 3 TIMI myocardial perfusion in the observation group was significantly higher than that in the control group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The levels of LVEDV and LVESV in the observation group were significantly lower than those in the control group. The level of LVEF in the observation group was higher than that in the control group, and the difference was

基金项目:安徽省自然科学基金(2108085MC092)

作者单位:安徽省蒙城县第一人民医院心血管内科,安徽,蒙城 233500

\*通信作者:丁延魁, E-mail: dingyk0817@163.com

significant Statistically significant ( $P<0.05$ ). The total incidence of clinical cardiovascular adverse events in the observation group was 4.52%, which was lower than that in the control group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Emergency PCI combined with prourokinase thrombolytic therapy for STEMI patients has shown good clinical efficacy. It can effectively improve cardiac function and reduce myocardial damage, increase myocardial perfusion, and decrease the risk of cardiovascular adverse events. This treatment approach has a certain degree of safety.

**[KEY WORDS]** Prourokinase thrombolysis; Emergency PCI; STEMI; CK-MB; cTnI; BNP

ST段抬高型心肌梗死(ST elevation myocardial infarction, STEMI)主要由冠状动脉病变所致,伴有心肌、持久性的严重急性缺血发生,进行心电图检查出现相应区域ST段抬高<sup>[1]</sup>。STEMI临床主要表现为胸部疼痛、心动过速、心律失常,严重时可能出现休克和心力衰竭等,对患者的生命安全造成严重威胁<sup>[2]</sup>。目前,经皮冠状介入术(Percutaneous coronary intervention, PCI)是临床上治疗STEMI的首选手段,其可以使患者心肌及时得到有效的再灌注,改变冠状血流<sup>[3]</sup>。PCI治疗虽有效,但由于STEMI患者冠脉内有大量血栓的存在,进行PCI时无法使远端的细小血管得到完全开放,易导致灌注不彻底,甚至引起心肌损伤,直接影响患者预后<sup>[4]</sup>。因此,如何提高STEMI患者灌注成功率及预防心肌损伤是临床热门研究话题。研究指出,PCI时联合使用抗血栓药物,可有效预防血流慢及无复流的发生,保护患者的心肌功能<sup>[4]</sup>。尿激酶原为一种溶栓药物,可直接作用于内源纤维蛋白溶解系统,既可降解已形成的纤维蛋白凝块,又可降解血液循环中的纤维蛋白原,对血栓形成具有一定影响<sup>[5]</sup>。本文旨在分析冠脉内尿激酶原溶栓联合急诊PCI治疗对STEMI患者肌酸激酶同工酶(Creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(Cardiac troponin I, cTnI)及B型钠尿肽(B type natriuretic peptide, BNP)水平的影响。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年7月至2022年12月安徽省蒙城县第一人民医院收治的STEMI患者195例,根据治疗方式不同分为对照组85例(PCI)和观察组110例(尿激酶原溶栓+PCI)。其中对照组中男70例,女15例;平均年龄( $62.89\pm 8.14$ )岁;发病时间平均( $1.26\pm 0.76$ )h;观察组中男86例,女24例;平均年龄( $64.21\pm 7.41$ )岁;发病时间平均( $1.39\pm 0.62$ )h。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:①经检查均符合照《急性ST段抬高心肌梗死的诊断与治疗指南》<sup>[6]</sup>中的STEMI诊断标准;②均为右桡动脉穿刺;③临床资料无缺乏。排除标准:①具有精神、意识障碍,无法配合治疗;②合并心源性休克、恶性心律失常者;③具有颅内出血史者;④对治疗药物过敏者。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

对照组:对患者采取PCI治疗。术前给予阿司匹林肠溶片300 mg,阿托伐他汀钙片40 mg,硫酸氢氯吡格雷片600 mg。采用Seldinger穿刺法经患者肢体右桡动脉后进行穿刺术,成功后将造影导管从放置的鞘管中置入动脉血管中进行冠脉造影,确定梗死部位血管后选取适宜的PTCA球囊导管(湖南埃普特医疗器械有限公司,国械注准20153031321)置入梗死部位血管,当PTCA球囊扩张后再置入支架再进行血管造影,当病变部位残余狭窄低于10%,血流速度高于TIMI3级意味着手术顺利进行。观察组:对患者在对对照组的基础上注射尿激酶治疗。在PCI术PTCA球囊扩张后支架置入前,将20 mg的注射液尿激酶原[天士力生物医药股份有限公司,国药准字S20110003,5 mg(50万IU)/支]与10 mL的0.9% NaCl溶液混匀后在3 min内注射进冠脉。

两组术后均予以患者常规使用低分子肝素,并口服阿司匹林肠溶片100 mg,1次/d,阿托伐他汀钙片20 mg,1次/d,硫酸氢氯吡格雷片75 mg,1次/d。两组术后均治疗12个月。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组临床疗效对比

根据美国心脏病学会(American College of Cardiology, NYHA)<sup>[7]</sup>中治疗疗效相关指标评价。显效:治疗后患者心功能改善分级 $\geq 2$ 级,临床症状及体征显著改善。有效:治疗后患者心功能改善分级1级,临床症状及体征有缓解。无效:患者心功能未改善,临床症状及体征无缓解甚至恶化。总有

效率=[(显效+有效)例数/总例数]×100%。

### 1.3.2 两组血清CK-MB、cTnI及BNP水平对比

分别在患者治疗前后抽取患者晨起静脉血4 mL,静置30 min,离心(3 000 r/min, 10 min,离心半径8 cm),分离血清,零下80℃保存等待检测。使用干式荧光免疫分析仪(1200)检测血清cTnI,使用全自动生化免疫分析仪(cobas 8000)及配套产品检测BNP、CK-MB水平,操作严格按照说明书进行。

### 1.3.3 两组心肌灌注分级对比

根据TIMI心肌灌注分级标准<sup>[8]</sup>对患者进行分级:共分为0~3级,0级:心肌内无造影剂或只有极少量的造影剂进入;1级:造影剂进入心肌速度缓慢,细小血管心肌染色后为毛玻璃样,在下一个梗死相关血管支配心肌区造影剂依旧存在;2级:造影剂进入心肌速度和清除时间延长,心肌染色后为毛玻璃样,梗死相关血管支配心肌区表现为高密度,造影剂持续3个心动周期没有清除或只有少部分心肌表现为低密度;3级:造影剂进入心肌的速度正常,且可快速消除没有残留。

### 1.3.4 两组心功能指标水平对比

治疗前后通过深圳迈瑞便携式彩色多普勒超声系统(M9)对患者左心室舒张末期容积(Left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积(Left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)水平进行测评。

### 1.3.5 两组心血管不良事件发生情况对比

急诊PCI术后6个月定期向患者进行随访。经门诊、电话等方式了解患者情况,记录心血管不良事件发生,包括心律失常、心力衰竭、死亡。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两两间使用 $t$ 检验;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 $\chi^2$ 检验均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表2 两组血清CK-MB、cTnI及BNP水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum CK-MB, cTnI and BNP levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	CK-MB(U/L)		cTnI( $\mu$ g/L)		BNP(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	85	66.83±15.02	34.78±14.21 <sup>a</sup>	0.85±0.45	0.36±0.14 <sup>a</sup>	495.88±112.80	193.05±30.98 <sup>a</sup>
观察组	110	65.84±14.97	18.82±9.45 <sup>a</sup>	0.86±0.42	0.18±0.06 <sup>a</sup>	505.49±99.58	149.02±27.54 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.457	9.401	0.213	11.795	0.631	10.483
$P$ 值		0.548	<0.001	0.831	<0.001	0.529	<0.001

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

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

表1 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

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

组别	n	显效	有效	无效	总有疗效
对照组	85	30(35.29)	34(40.00)	21(24.70)	64(75.29)
观察组	110	49(44.54)	52(47.27)	9(8.18)	101(91.81)
$\chi^2$ 值					10.057
$P$ 值					0.002

### 2.2 两组CK-MB、cTnI及BNP水平比较

两组治疗后观察组血清BNP、cTnI及CK-MB水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 治疗后两组心肌灌注分级比较

治疗后,观察组TIMI心肌灌注3级占比明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组心肌灌注分级比较 $[n(\%)]$

Table 3 Comparison of myocardial perfusion grades between the two groups $[n(\%)]$

组别	n	0级	1级	2级	3级
对照组	85	0(0.00)	6(7.06)	20(23.52)	59(69.41)
观察组	110	0(0.00)	1(0.90)	14(12.73)	95(86.37)
$\chi^2$ 值			5.240	3.887	8.298
$P$ 值			0.022	0.049	0.004

### 2.4 治疗后两组心功能指标水平比较

治疗后观察组LVEDV、LVESV水平明显低于对照组;治疗后观察组LVEF水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.5 两组心血管不良事件比较

治疗后观察组心血管不良事件总发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

表4 两组治疗前后心功能指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of cardiac function indexes before and after treatment between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LVEDV(mL)		LVESV(mL)		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	85	119.20±14.28	103.20±8.56 <sup>a</sup>	58.68±7.54	44.05±6.39 <sup>a</sup>	46.98±4.76	51.50±4.39 <sup>a</sup>
观察组	110	119.63±14.02	92.10±8.51 <sup>a</sup>	58.17±7.89	37.98±5.68 <sup>a</sup>	46.74±5.21	55.68±6.41 <sup>a</sup>
t值		0.209	9.008	0.456	7.005	0.331	5.162
P值		0.834	<0.001	0.649	<0.001	0.741	<0.001

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表5 两组心血管不良事件发生率比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of the incidence of adverse cardiovascular events between the two groups [n(%)]

组别	n	心律失常	心力衰竭	死亡	总发生率
对照组	85	5(5.88)	3(3.52)	2(2.35)	10(11.75)
观察组	110	3(2.72)	1(0.90)	0(0.00)	4(4.52)
$\chi^2$ 值					4.754
P值					0.029

### 3 讨论

PCI是治疗STEMI的首选治疗手段,可有效恢复冠状动脉主支血液运行,改善患者灌注区域心肌的血液供应<sup>[9-10]</sup>。然而PCI手术静脉溶栓率低,是导致冠脉内血液无复流及慢血流的原因之一,易使患者灌注不彻底<sup>[11]</sup>。研究显示<sup>[12]</sup>,在STEMI患者行急诊PCI术时,联合使用冠脉内尿激酶原溶栓具有良好的临床疗效,可预防慢血流及无复流的出现。尿激酶原是一种从尿液中纯化提取的高分子单链尿激酶,主要作用是激活纤溶酶原成为有活性的纤溶酶,从而使血纤维蛋白凝块(血栓)溶解,对脑血栓、心肌梗死具有良好治疗效果<sup>[13]</sup>。本次研究结果说明冠脉内尿激酶原溶栓联合急诊PCI可有效降低STEMI患者CK-MB、cTnI及BNP水平,提高其心肌灌注量。CK-MB、cTnI及BNP是常用的心肌损伤指标,对心肌梗死的诊断和评估预后具有重要价值,其中CK-MB、cTnI水平的高低可反映心肌细胞受损程度;BNP是一种利钠肽成分,在心肌受到损伤时其分泌会增高,在临床上广泛应用于心脏方面疾病的检查<sup>[14]</sup>。本次研究显示,PCI联合尿激酶原溶栓比单一PCI治疗效果更佳。分析原因在于:PCI治疗采用心导管技术可开通因血栓导致的狭窄或闭塞的血管,而尿激酶原在临床上主要用于急性心肌梗死、深静脉血栓的溶栓治疗,可直接作用于血块表面的纤溶酶原,使纤溶酶原分子中的精氨酸560-缬氨酸561键断裂,产生纤溶酶,从而使纤维蛋白凝块、凝血因子

I、V和Ⅷ降解,并分解与凝血有关的纤维蛋白堆积物,具有良好的溶栓效果,两种治疗手段联合应用有效地开通了梗死血管,提高了患者的灌注量,减少了因长时间缺血缺氧导致的心肌细胞的损伤。

LVEDV、LVESV、LVEF水平变化可诊断患者心脏受损程度和判断患者心血管不良事件的发生。王海洋<sup>[15]</sup>等学者研究显示,对STEMI患者进行冠脉内溶栓可减少其PCI术后无复流的发生,还可改善患者心功能水平和减少心血管不良事件的发生。本次研究结果显示:治疗后观察组心功能指标优于对照组,且心血管不良事件总发生率低于对照组。分析其原因为:尿激酶原为第三代溶栓药物,可选择性激活血栓中纤溶酶原,精准作用于血栓部位,再通过PCI开通的梗阻血管到达冠状动脉的细小血管,使药物作用时间得到延伸;但该药物对血液中游离的纤溶酶原无激活作用,可有效避免和减少心血管过敏、细胞毒性反应。

综上所述,对STEMI患者进行急诊PCI术联合尿激酶原溶栓治疗具有良好的临床疗效,可有效改善患者心功能和心肌受损程度,提高心肌灌注量,减少心血管不良事件发生的风险,具有一定安全性。

### 参考文献

- [1] Jiang W, Xiong X, Du X, et al. Safety and efficacy study of prourokinase injection during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2021, 32(1):25-30.
- [2] 李青,张英,任珊. PCI治疗前冠脉内应用尿激酶原或替罗非班对STEMI患者心肌微循环再灌注的影响及安全性[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(2):123-127.
- [3] 韩风杰,郑海军,王中明,等. 重组人尿激酶原联合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.
- [4] 谢悦陶,宋学莲,刘立天,等. 急诊冠状动脉介入治疗术中血栓抽吸联合尿激酶原对老年高血栓负荷STEMI患者疗效分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(2):190-193.

(下转第773页)

# PTH、Lp-PLA2、miR-206对择期PCI术后冠心病患者出现PMI的预测价值

刘保民\* 赵文佳 王楠

**[摘要]** **目的** 研究择期经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的冠心病患者出现围手术期心肌损伤(PMI)的危险因素及血甲状旁腺激素(PTH)、脂蛋白相关磷脂酶A2(LP-PLA2)、微小RNA-206(miRNA-206)对PMI的预测价值。**方法** 选择2019年6月至2022年12月确山县人民医院择期PCI冠心病患者98例作为研究对象,根据PMI情况分为NC组(无PMI,  $n=52$ )和PMI组(发生PMI,  $n=46$ )。统计导致PMI的危险因素,观察并分析血PTH、Lp-PLA2、miR-206对PMI预测价值。**结果** NC组和PMI组年龄、多支病变、支架植入个数、支架植入总长度比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),PCI治疗后出现PMI危险因素包括:年龄 $>60$ 岁、支架植入个数 $\geq 2$ 个、支架植入总长度 $\geq 35$  mm( $P<0.05$ )。NC组PTH、Lp-PLA2含量低于PMI组,而miR-206含量高于PMI组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC曲线分析结果显示:血PTH、Lp-PLA2、miR-206及指标联合预测择期PCI治疗冠心病患者出现PMI概率AUC值依次为0.703、0.694、0.743、0.855。**结论** 冠心病患者择期进行PCI治疗后围手术期出现PMI与患者年龄、支架植入个数及植入总长度有关,血清PTH、Lp-PLA2、miR-206与冠心病择期PCI术后出现PIM密切相关,三者联合对PIM发生评估具有重要意义。

**[关键词]** 经皮冠状动脉介入治疗;围手术期心肌损伤;肌钙蛋白T;甲状旁腺激素;脂蛋白相关磷脂酶A2;微小RNA-206

## The predictive value of PTH, Lp-PLA2, and miR-206 for PMI in patients with coronary heart disease after elective PCI

LIU Baomin\*, ZHAO Wenjia, WANG Nan

(Department of Cardiology, the People's Hospital of Gushan County, Zhumadian, Henan, China, 463200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the risk factors of perioperative myocardial injury (PMI) in patients with coronary heart disease undergoing selective percutaneous coronary intervention (PCI) and the predictive value of serum parathyroid hormone (PTH), lipoprotein associated phospholipase A2 (LP-PLA2), and microRNA-206 (miRNA-206) for PMI. **Methods** From June 2019 to December 2022, 98 patients with coronary heart disease who underwent selective PCI at Queshan County People's Hospital were chosen as study participants. They were divided into two groups: the NC group (no PMI,  $n=52$ ) and the PMI group ( $n=46$ ) based on the presence of PMI. Statistical analysis was conducted to identify the risk factors associated with PMI, and the predictive value of blood PTH, Lp-PLA2, and miR-206 for PMI was observed and analyzed. **Results** There was a statistically significant difference ( $P<0.05$ ) between the NC group and the PMI group in terms of age, multiple vessel lesions, number of stents implanted, and total length of stents implanted. Risk factors for PMI after PCI treatment included age over 60 years, number of stents implanted  $\geq 2$ , and total length of stents implanted  $\geq 35$  mm ( $P<0.05$ ). The levels of PTH and Lp-PLA2 in the NC group was lower than that in the PMI group, while the levels of miR-206 were higher in the NC group compared to the PMI group, with a statistically signifi-

基金项目:河南省科技发展计划项目(182102311194)

作者单位:确山县人民医院,心内科,河南,驻马店 463200

\*通信作者:刘保民, E-mail: wanderdan@163.com

cant difference ( $P<0.05$ ). The results of receiver operating characteristic analysis showed that the AUC values for blood PTH, Lp-PLA2, miR-206, and combined indicators predicting the probability of PMI in patients with coronary heart disease undergoing elective PCI in the perioperative period were 0.703, 0.694, 0.743, and 0.855, respectively. **Conclusion** The perioperative incidence of PMI in patients with coronary heart disease undergoing elective PCI treatment is associated with patient age, number of stent implantations, and total implantation length. Serum levels of PTH, Lp-PLA2, miR-206 are closely linked to the occurrence of PMI after elective PCI for coronary heart disease, and their combination is highly significant in evaluating the occurrence of PMI.

**[KEY WORDS]** PCI; PMI; Cardiac Troponin T; PTH; Lp-PLA2; MicroRNA-206

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是现阶段冠心病最重要的治疗手段,而围手术期心肌损伤(perioperative myocardial injury, PMI)是其中最常见且主要并发症<sup>[1]</sup>。心肌损伤后肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)会被释放进入血液,并在血液中维持较长的一段时间,故临床常用cTnT上升判断PMI发生。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)作为内分泌激素广泛存在血管平滑肌、血管内皮细胞和心肌细胞中,近年多项研究表明其在多种心血管疾病中均起到重要靶点作用,且与冠心病的发生、发展存在相关关系<sup>[2-3]</sup>。脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, LP-PLA2)是近年兴起的与冠心病相关的新型炎症指标,其与动脉粥样硬化斑块稳定性密切相关<sup>[4]</sup>。微小RNA(microRNA, miRNA)中部分成员在心血管系统中呈高度表达和特异性表达,微小RNA-206(miRNA-206, miRNA-206)作为其中之一,在健康心脏中几乎检测不到,但在出现心脏疾病情况下其表达水平会明显增加<sup>[5]</sup>。临床对于血PTH、Lp-PLA2、miR-206能否作为择期PCI患者PMI发生的预测因子尚无定论,本研究分析血PTH、Lp-PLA2、miR-206对择期PCI术后冠心病患者出现PMI的预测价值,以期减少PMI发生提供新的辅助指标,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2019年6月至2022年12月确山县人民医院择期PCI患者98例作为研究对象,患者病历资料完整、对试验知情,且研究符合医学伦理学的要求。根据PMI情况分为NC组(无PMI,  $n=52$ )和PMI组(发生PMI,  $n=46$ )。

纳入标准:①年龄18~80岁间,性别不限;②均符合PCI择期手术标准,且均为首次进行PCI手术;③心肌损伤诊断标准为cTnT $\geq 99\%$ 参考值上

限,若cTnT值有升高或者下降(浮动 $>20\%$ )则视为PMI<sup>[6]</sup>。排除标准:①术前cTnI升高或介入前4周内发生过急性心肌梗死;②术中接受旋磨治疗或发生夹层、穿孔、边支丢失等严重并发症者;③因其他因素导致的cTnT、PTH、Lp-PLA2、miR-206含量变化;④术前服用非甾体类抗炎药或糖皮质激素者;⑤急性心肌梗死、其他严重器质性心脏病、重要脏器功能不全(如:肝、肾)、恶性肿瘤、造血或凝血功能障碍、自身免疫系统疾病。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集

调查患者临床资料,专门制表进行登记,包括:年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、既往病史(高血压史、糖尿病史、吸烟史、他汀类药物服用史)、冠脉病变情况、支架植入个数、支架植入总长度,并对导致PMI的危险因素进行分析。

#### 1.2.2 治疗情况

入组研究对象均参照《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》<sup>[7]</sup>完成PCI手术,且由同组医护人员实施,在PCI操作时尽量减少操作频次,以减少由手术因素引发的PMI,术中详细记录相关情况,围术期抗血小板及抗凝药物治疗方案遵循《冠心病合理用药指南》<sup>[8]</sup>。

#### 1.2.3 血清指标采集

入组研究对象分别于术前、术后24 h及48 h依次采肘部静脉血3 mL,离心(3 000 rpm/min, 10 min, 4℃,离心半径8 cm),采用荧光免疫层析法(星童Pylon3D全自动循环增强荧光免疫分析仪)检测cTnI水平。

入组研究对象均于PCI术后次日采集清晨空腹时采取静脉血3~4 mL,常温静置2 h,离心(3 000 rpm/min, 10 min, 4℃,离心半径8 cm)后取上清液置于无RNA酶的EP管中,存放至-80℃冰箱待测。使用免疫化学荧光法检测(UniCelDXI 800系列电化学发光分析仪)检测PTH含量,使用

比色法试剂(南京诺尔曼生物技术公司)检测 Lp-PLA2 含量;测定按照 miRNA 试剂盒说明书的步骤提取血清中总 miRNA,将其逆转录生成互补 DNA,选择 CFX96 实时荧光定量 PCR 仪(德国 Bio-Rad 公司)采用荧光定量 PCR 法以  $\beta$ -actin 为内参基因对血清 miRNA-206 相对表达量进行校准,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算相对表达量,引物由生工生物工程上海股份有限公司合成。

### 1.3 统计学方法

采取统计学软件 SPSS 22.0 处理数据,计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,计数资料  $n(\%)$  表示行  $\chi^2$  检验,采用多因素 Logistic 回归方程分析 PCI 治疗后出现 PMI 的相关影响因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)及 ROC 下面积(AUC)分析各指标及联合预测 PCI 治疗后出现 PMI 的价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PCI 治疗后出现 PMI 单因素分析

NC 组和 PMI 组年龄、多支病变、支架植入个

数、支架植入总长度比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 PCI 治疗后出现 PMI 多因素分析

PCI 治疗后出现 PMI 危险因素包括:年龄  $> 60$  岁、支架植入个数  $\geq 2$  个、支架植入总长度  $\geq 35$  mm ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 NC 组和 PMI 组血 PTH、Lp-PLA2、miR-206 含量比较

NC 组 PTH、Lp-PLA2 含量低于 PMI 组,而 miR-206 含量高于 PMI 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 NC 组和 PMI 组血 PTH、Lp-PLA2、miR-206 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PTH (pg/mL)	Lp-PLA2 (mg/L)	miR-206
NC 组	52	37.67 $\pm$ 16.85	256.92 $\pm$ 81.33	5.02 $\pm$ 1.41
PMI 组	46	50.27 $\pm$ 18.15	310.16 $\pm$ 74.41	6.47 $\pm$ 1.88
<i>t</i> 值		3.562	3.365	4.275
<i>P</i> 值		0.001	0.001	<0.001

表 1 PCI 治疗后出现 PMI 单因素分析 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Single factor analysis of PMI after PCI treatment [ $n(\%)$ ]

影响因素	NC 组 ( $n=52$ )	PMI 组 ( $n=46$ )	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值	
年龄(岁)	$\leq 60$	32(61.54)	38(54.29)	5.310	0.021
	$> 60$	20(71.43)	8(28.57)		
性别	男性	39(75.00)	36(78.26)	0.144	0.704
	女性	13(25.00)	10(21.74)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	$\leq 25$	28(53.85)	25(54.5)	0.002	0.960
	$> 25$	24(46.15)	21(45.65)		
既往病史	高血压史	36(69.23)	34(73.91)	0.262	0.609
	糖尿病史	23(44.23)	24(52.17)	0.617	0.432
	吸烟史	20(38.46)	21(45.65)	0.519	0.471
	他汀类药物服用史	15(28.85)	12(26.09)	0.093	0.760
冠脉病变情况	单支病变	20(38.46)	9(19.57)	4.183	0.041
	多支病变	32(61.54)	37(53.62)		
支架植入个数(个)	$< 2$	36(69.23)	22(47.83)	4.629	0.031
	$\geq 2$	16(30.77)	24(52.17)		
支架植入总长度(mm)	$< 35$	40(76.92)	26(56.25)	4.620	0.032
	$\geq 35$	12(23.08)	20(43.48)		

表 2 PCI 治疗后出现 PMI 多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of PMI after PCI treatment

影响因素	赋值	$\beta$ 值	SE 值	OR 值	Wald $\chi^2$ 值	95% CI	<i>P</i> 值
年龄	$\leq 60=0, > 60=1$	0.248	0.115	1.328	6.099	1.060~1.664	0.014
多支病变	单支病变=0, 多支病变=1	0.642	0.375	1.900	2.931	0.991~3.963	0.088
支架植入个数	$< 2=0, \geq 2=1$	0.316	0.159	1.372	3.950	1.004~1.873	0.048
支架植入总长度	$< 35=0, \geq 35=1$	0.277	0.132	1.319	4.404	1.018~1.709	0.037

## 2.4 PTH、Lp-PLA2、miR-206 对 PCI 治疗后出现 PMI 的预测价值

ROC 曲线分析结果显示:血 PTH、Lp-PLA2、

miR-206 指标联合预测价值高于单一检测 ( $P < 0.05$ )。见表 4、图 1。

表 4 PTH、Lp-PLA2、miR-206 对 PCI 治疗后出现 PMI 的预测价值

Table 4 Predictive value of PTH, Lp-PLA2, and miR-206 for PMI after PCI treatment

检查项目	AUC	灵敏度	特异度	95% CI	Z 值	P 值
PTH	0.703	0.587	0.846	0.599-0.808	$Z_1=3.248$	$P_1=0.001$
Lp-PLA2	0.694	0.674	0.712	0.588-0.799	$Z_2=3.066$	$P_2=0.002$
miR-206	0.743	0.690	0.770	0.643-0.843	$Z_3=2.232$	$P_3=0.026$
联合预测概率	0.855	0.978	0.558	0.784-0.927		

注:1 为 PTH 与联合预测概率 AUC 值比较;2 为 Lp-PLA2 与联合预测概率 AUC 值比较;3 为 miR-206 与联合预测概率 AUC 值比较。

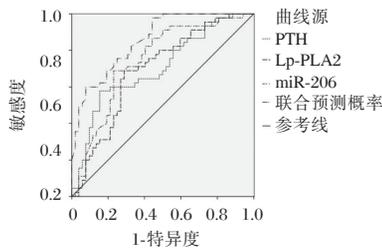


图 1 预测价值 ROC 曲线

Figure 1 Receiver operating characteristic

## 3 讨论

PCI 是冠心病重建血运最主要的治疗方案,其能显著改善患者心肌缺血症状,且因创伤小、恢复快等优势被广泛应用于临床治疗。PMI 是 PCI 常见并发症之一,且与患者不良预后发生密切相关。cTnT 因半衰期较长,是目前推荐使用的心肌损伤血清学标志物。PMI 的发病机制复杂多样,本研究对导致 PCI 术后出现 PMI 危险因素进行分析,发现危险因素有年龄  $>60$  岁、支架植入个数  $\geq 2$  个、支架植入总长度  $\geq 35$  mm,这与刘婕等<sup>[9]</sup>研究结果基本一致。老年冠心病患者因自身原因导致其冠脉病变相对更严重,且 PCI 操作更为复杂,导致其可能面临更多内皮细胞损伤,造成更多的斑块破裂和碎屑脱落,导致其更易出现心肌损伤;同时因年龄因素导致其心肌细胞更易出现缺血、缺氧表现,当老年冠心病患者出现短暂血流阻断也会诱发心肌细胞损伤<sup>[10]</sup>。PCI 患者植入更多的支架和支架植入总长度过长均会造成更多斑块破碎,也会在一定程度上增加内皮细胞损伤,故临床在进行 PCI 手术时尽量采用单个长支架代替多个短支架拼接,以降低术后 PMI 发生风险。上述结果提示临床需加强对此类高危人群关注,以减少 PMI 发生。

血清 PTH 水平升高不仅可引起体内钙、磷代谢失调,也会引起糖代谢的紊乱,血清 PTH 含量上升可能是心血管疾病潜在危险因素,与心肌损伤亦有一定相关性。PMI 可与心肌细胞膜上受体蛋白结合,导致钙内流增多,同时将心肌细胞线粒体上钙离子单向交换体开放,使得细胞内和线粒体钙超载,继而造成心肌细胞损伤<sup>[11]</sup>。Lp-PLA2 是冠心病危险因素之一,其由炎症细胞分泌,对激黏附因子和细胞因子有刺激作用,可促进单核细胞形成巨噬细胞,吞噬氧化型低密度脂蛋白成为泡沫细胞,使泡沫细胞聚集成为动脉粥样斑块,进而促进动脉粥样硬化及血栓的形成<sup>[12-13]</sup>。miR-206 作为重要的转录后因子,可调节血管内皮细胞和血管平滑肌细胞,其在心脏不同阶段的生理、病理活动中发挥着较为关键的作用,且可通过调节热休克蛋白表达,促进心肌细胞凋亡速度<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,PCI 术后出现 PMI 患者 PTH、Lp-PLA2 含量较高,而 miR-206 含量较低,这与陈诗等<sup>[15]</sup>研究结果有一定相似性。

目前临床对 PMI 检查方案较多,如:心肌损伤标志物检查、影像学检查(心血管磁共振、心肌声学造影超声心动图)等,但易受经济、时效、设备等条件限制。PMI 是由多因素共同作用结果,部分患者围术期出现的 cTnT 波动可能与本次手术无明确关系。因此,寻找预测灵敏度高、特异性强、适用人群广、可操作性强的生物标志物显得尤为重要。为进一步探究血 PTH、Lp-PLA2、miR-206 对 PCI 术后出现 PMI 预测价值,本研究通过 ROC 曲线分析发现:上述指标联合对择期 PCI 冠心病患者围术期出现 PMI 的 AUC 为 0.855 (95% CI: 0.784~0.927),灵敏度为 0.978、特异度为 0.557,说明三者联合对择期 PCI 患者 PMI 发生具有预测价值,且能在一定程度上提高诊断灵敏度。

综上所述,冠心病患者择期进行PCI治疗后围手术期出现PMI与患者年龄、支架植入个数及植入总长度有关,血清PTH、Lp-PLA2、miR-206与冠心病择期PCI术后出现PIM密切相关,三者联合对PIM发生评估具有重要意义。

## 参考文献

- [1] Chaudhry YP, MacMahon A, Rao SS, et al. Incidence, mortality, and complications of acute myocardial infarction with and without percutaneous coronary intervention in hip fracture patients[J]. *Injury*, 2021, 52(8):2344-2349.
- [2] 黄仕琼, 李利华. 甲状旁腺激素在心肌肥厚和纤维化中的作用机制[J]. *医学综述*, 2022, 28(10):1879-1884.
- [3] Scicchitano P, Iacoviello M, Passantino A, et al. Plasma Levels of Intact Parathyroid Hormone and Congestion Burden in Heart Failure: Clinical Correlations and Prognostic Role[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(10):334.
- [4] 张越, 李晓庆, 鲁翔. 脂蛋白相关磷脂酶A2在冠心病诊治方面的研究进展[J]. *实用老年医学*, 2023, 37(2):191-194.
- [5] 王皓月, 田晶, 韩清华. miR-206与心血管疾病研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(11):1007-1012.
- [6] Denmark KT, Usa JSA, Usa ASJ, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)[J]. *Global Heart*, 2018, 13(4):305-338.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5):382-400.
- [8] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(6):19-108.
- [9] 刘婕, 樊冰, 赵昕, 等. 择期经皮冠状动脉介入术前氯吡格雷抵抗、植入支架的数目及长度与围手术期心肌损伤相关[J]. *复旦学报(医学版)*, 2021, 48(5):630-636.
- [10] 周沛, 赵宇彤, 巩师毅, 等. 经皮冠状动脉介入治疗相关心肌梗死的危险因素和预测模型的建立[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(5):450-454.
- [11] Ayodele O, Mu F, Berman R, et al. Lower Risk of Cardiovascular Events in Adult Patients with Chronic Hypoparathyroidism Treated with rhPTH(1-84): A Retrospective Cohort Study[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(8):3845-3856.
- [12] Sheng G, Zhou J, Zhang C, et al. Relationship between Lp-PLA2 and in-stent restenosis after coronary stenting: a 3-year follow-up study[J]. *Scott Med J*, 2021, 66(4):178-185.
- [13] 孙俊翔, 陈燕春, 殷云杰, 等. 脂蛋白(a)与老年冠心病病人PCI术后心肌损伤关系的研究[J]. *实用老年医学*, 2022, 36(8):818-821.
- [14] 孙鹏瑜, 裴月皓, 李馨. 血清核富集转录体1和微小RNA-206与急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后心肌损伤及预后的相关性分析[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(12):1119-1124.
- [15] 陈诗, 吴祖飞, 宗刚军, 等. 血清甲状旁腺素与经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤及预后的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(4):332-339.

(上接第768页)

- [5] Wu Y, Fu X, Feng Q, et al. Efficacy and safety of intracoronary prourokinase during percutaneous coronary intervention in treating ST-segment elevation myocardial infarction patients: a randomized, controlled study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):308.
- [6] 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10):766-783.
- [7] Jiang C, Gao J, Luo DL, et al. Effect of pharmacoinvasive therapy with half-dose prourokinase on adverse cardiovascular events during angiography or percutaneous coronary intervention[J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(3):890-891.
- [8] 周宏伟, 罗秀英. 新活素联合左西孟旦治疗急性心肌梗死合并心源性休克的临床疗效研究[J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(2):9-14.
- [9] 刘道权, 宋丹, 鄢华, 等.  $\alpha 7nAChR$ 通过调节miR-124对心肌梗死大鼠TNF- $\alpha$ 转化酶、炎症反应及免疫功能的影响[J]. *转化医学杂志*, 2021, 10(5):291-297.
- [10] 仇俊玲, 郭欣, 陈芳. 重组人尿激酶原溶栓后转运经皮冠状动脉介入治疗对ST段抬高型心肌梗死患者的疗效和预后的影响[J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26(5):438-442.
- [11] 姚靖, 靳祺, 李思雪, 等. ST段抬高型急性心肌梗死患者行PCI治疗近期预后影响因素分析[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(2):57-61.
- [12] 朱烨然, 李玉仙. CRP、Hcy和D-D联合检测在青年急性ST段抬高型心肌梗死患者中的临床价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(9):1480-1483.
- [13] Wang X, Du R. Safety and efficacy of intracoronary prourokinase administration in patients with high thrombus burden[J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(6):493-499.
- [14] 饶利, 吴海燕, 王红, 等. 预后营养指数对ST段抬高型心肌梗死患者疾病严重程度的早期评估价值的初步研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2019, 50(1):102-105.
- [15] 王海洋, 刘琳, 申文字, 等. 冠状动脉内注射重组人尿激酶原对STEMI病人急诊PCI术后心肌血流灌注的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(1):124-127.

## miR-146a、miR-23b 水平与前列腺癌患者术前临床分期及预后的关系

张宇<sup>1</sup> 王宏权<sup>1</sup> 李俞润<sup>1</sup> 袁刚军<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 探索 miR-146a、miR-23b 表达水平与前列腺癌(PCa)患者术前临床分期及预后的关系。方法 选取2019年3月-2020年3月期间重庆市丰都县人民医院收治的70例PCa患者和70例良性前列腺增生症(BPH)患者,设为PCa组和BPH组,入组后分别进行前列腺组织取样,检测两组前列腺中 miR-146a、miR-23b 表达水平,分析 miR-146a、miR-23b 表达与PCa患者临床病理特征及预后的相关性。结果 PCa组 miR-146a、miR-23b 表达低于BPH组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );术前PCa患者 miR-146a、miR-23b 水平随 Gleason 评分和临床T分期升高而逐次下降( $P<0.05$ );PCa患者术前存在淋巴结转移者 miR-146a、miR-23b 水平低于无转移者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Spearman 相关性分析结果显示,PCa患者术前前列腺组织 miR-146a、miR-23b 表达水平分别与临床分期呈现负相关( $r=-0.758, -0.760$ , 均 $P<0.05$ );截止随访,预后不良的PCa患者 miR-146a、miR-23b 低于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );miR-146a、miR-23b 联合检测预测PCa预后 AUC 高于单一检测指标( $P<0.05$ )。结论 PCa患者前列腺组织中 miR-146a、miR-23b 表达较低,且与临床分期相关,miR-146a、miR-23b 表达水平对患者不良预后有一定预测价值。

**[关键词]** miR-146a; miR-23b; 前列腺癌; 良性前列腺增生

### Relationship between miR-146a and miR-23b levels and preoperative clinical staging and prognosis in patients with prostate cancer

ZHANG Yu<sup>1</sup>, WANG Hongquan<sup>1</sup>, LI Yurun<sup>1</sup>, YUAN Gangjun<sup>2\*</sup>

(1. Department of Urology, Fengdu County People's Hospital, Chongqing, China, 408200; 2. Department of Urology, Cancer Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing, China, 408200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship between miR-146a, miR-23b and preoperative clinical staging, prognosis of patients with prostate cancer (PCa). **Methods** A total of 70 patients with PCa and 70 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) at Fengdu County People's Hospital in Chongqing were enrolled in the PCa group and the BPH group between March 2019 and March 2020. All patients underwent prostate tissue sampling. The expression levels of miR-146a and miR-23b in the prostate were detected, and their correlation with clinicopathological characteristics and the prognosis of PCa patients were analyzed. **Results** The expression levels of miR-146a and miR-23b in the PCa group were lower than those in the BPH group ( $P<0.05$ ). The levels of miR-146a and miR-23b decreased with the increase of Gleason score and clinical T staging ( $P<0.05$ ). The expression levels of miR-146a and miR-23b in PCa patients with lymph node metastasis were lower than those without lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). The results of Spearman correlation analysis showed that the expression levels of miR-146a and miR-23b were negatively correlated with clinical staging ( $r=-0.758, -0.760, P<0.05$ ). By the end of follow-up, the expression levels of miR-146a and miR-23b in PCa pa-

基金项目:丰都县科技计划项目(FD2022-18)

作者单位:1.重庆市丰都县人民医院泌尿外科,重庆 408200

2.重庆大学附属肿瘤医院泌尿外科,重庆 408200

\*通信作者:袁刚军, E-mail:freeman17@126.com

tients with a poor prognosis were lower than those with a good prognosis ( $P<0.05$ ). The AUC of *miR-146a* combined with *miR-23b* for predicting the prognosis of PCa was greater than that of a single index ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** The levels of *miR-146a* and *miR-23b* expression in prostate tissues are low in PCa patients. These levels are correlated with clinical staging and have predictive value for poor prognosis.

[KEY WORDS] *MiR-146a*; *MiR-23b*; Prostate cancer; Benign prostatic hyperplasia

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 指前列腺上皮来源的恶性肿瘤, 常见于 60 岁以上男性, 为泌尿系统常见恶性肿瘤, 在欧美国家中发病率较高, 近年来随着我国老龄化日趋加重, PCa 发病人数也随之增加<sup>[1]</sup>。微小 RNA (microRNA, miR) 是一类非编码的 RNA, 可与靶标 RNA 结合, 参与细胞增殖、分化、凋亡等过程<sup>[2]</sup>。有研究发现, *miR-146a* 可以与靶标 *Rock-1* mRNA 结合从而抑制其表达, 促进 PCa 细胞凋亡, 在 PCa 诊断中有着十分重要的价值<sup>[3]</sup>。*miR-23b* 是一个参与调节多种信号通路的多功能 miRNA, 其作用涉及细胞增殖、分化、凋亡、粘附等各个方面, 参与调节多种肿瘤的进展与转移。本研究将探索 *miR-146a*、*miR-23b* 水平与 PCa 患者术前临床分期及预后的关系, 以期为临床诊断和预测预后提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2019 年 3 月至 2020 年 3 月重庆市丰都县人民医院收治的 70 例 PCa 患者和 70 例良性前列腺增生 (Benign prostatic hyperplasia, BPH) 患者为研究对象, 分别设为 PCa 组和 BPH 组。PCa 组患者年龄平均 ( $73.27\pm 10.12$ ) 岁; 根据美国癌症联合委员会制订 TNM 分期标准<sup>[4]</sup>, 其中 T1 期 13 例, T2 期 26 例, T3 期 15 例, T4 期 16 例, 术前均未进行放化疗和生物治疗, 行开放性根治性前列腺切除术。纳入标准: ① PCa 患者诊断符合《中国前列腺癌放射治疗指南 (2020 年版)》<sup>[5]</sup>; ② 患者经直肠指诊 (digital rectal examination, DRE)、前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA)、前列腺 MRI、前列腺 CT 等诊断明确为 PCa; ③ 患者其它重要器官功能基本正常; ④ 入选患者均未接受放、化疗治疗; ⑤ 前列腺上皮内瘤。排除标准: ① 精神异常或意识不清患者; ② 合并泌尿系统疾病; ③ 合并其它肿瘤; ④ 合并急性心脑血管疾病; ⑤ 术后不愿配合随访。BPH 组患者年龄平均 ( $72.68\pm 9.87$ ) 岁。纳入标准: ① BPH 患者符合《中国泌尿外科疾病诊断

治疗指南手册: 2014 版》的诊断标准<sup>[6]</sup>; ② 直肠 B 超等诊断确诊为 BPH; ③ 入组前未接受药物治疗; ④ 自愿参加该项研究。排除标准: ① 尿道狭窄或膀胱功能障碍; ② 合并膀胱肿瘤; ③ 合并急性心脑血管疾病; ④ 认知功能障碍; ⑤ 合并免疫系统、血液系统等严重疾病。两组年龄比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准通过, 患者及家属知情同意。

### 1.2 检测方法

两组入组后, 分别采集前列腺癌组织、前列腺增生组织 12 g, 分别提取样本总 RNA, 荧光定量 PCR 检测 *miR-146a*、*miR-23b* 表达, 以 *U6* mRNA 水平为标准, 采用  $\Delta\Delta$ CT 法计算 *miR-146a*、*miR-23b* 相对表达。具体操作参见文献<sup>[7]</sup>。

### 1.3 随访

对所有 PCa 患者进行门诊咨询、电话随访, 从术后第 1 天开始, 随访 3 年, 随访截止时间为 2023 年 3 月 31 日。术后第 1 年每 3 个月随访 1 次, 第 2 年至第 3 年每半年随访 1 次, 患者术后复发及转移情况通过门诊复查的方式确定, 经影像学检查确诊疾病出现转移或复发, 记录复发的时间、转移的器官等, 死亡患者记录死亡时间, 根据随访结局, 将出现复发、转移和死亡的患者归纳为预后不良。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计分析, 计量资料采用 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较行方差分析; 通过 Spearman 相关性分析 *miR-146a*、*miR-23b* 表达与临床病理的相关性; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 *miR-146a*、*miR-23b* 表达水平对患者预后的预测价值, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 *miR-146a*、*miR-23b* 表达分析

PCa 组 *miR-146a*、*miR-23b* 表达水平低于 BPH 组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1。

表1 两组 miR-146a、miR-23b 表达分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of miR-146a and miR-23b between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-146a	miR-23b
PCa 组	70	0.69±0.10	0.77±0.09
BPH 组	70	1.00±0.18	0.99±0.12
t 值		12.012	6.967
P 值		<0.001	<0.001

## 2.2 PCa miR-146a、miR-23b 水平与临床病理特征的关系分析

不同年龄段的 PCa 患者 miR-146a、miR-23b 水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；淋巴结转移患者 miR-146a、miR-23b 表达水平低于无淋巴结转移患者，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

## 2.3 术前 miR-146a、miR-23b 与临床分期的相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示，PCa 患者术前前列腺组织 miR-146a、miR-23b 表达水平分别与临床分期呈现负相关 ( $r=-0.758$ 、 $-0.760$ ，均  $P<0.05$ )。

## 2.4 不同预后情况的 PCa 患者 miR-146a、miR-23b 水平比较

截止随访，出现复发、转移或死亡者共 18 例（死亡 9 例，复发 7 例，转移 2 例），预后不良组 miR-146a、miR-23b 低于预后良好组，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 3。

## 2.5 miR-146a、miR-23b 及联合检测预测 PCa 组预后情况

ROC 曲线结果显示，miR-146a、miR-23b 及联合预测高于单一检测 ( $P<0.05$ )。见表 4 及图 1。

表3 不同预后情况的 PCa 患者 miR-146a、miR-23b 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of miR-146a and miR-23b in PCa patients with different prognosis ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-146a	miR-23b
预后良好组	52	0.71±0.12	0.81±0.12
预后不良组	18	0.64±0.08	0.65±0.08
t 值		2.299	5.254
P 值		0.025	<0.001

表4 miR-146a、miR-23b 及两者联合检测预测 PCa 组预后情况

Table 4 Prognosis prediction by miR-146a, miR-23b and combined detection

组别	临界值	AUC	敏感度	特异度	P 值
miR-146a	0.613	0.768	0.611	0.885	<0.001
miR-23b	0.725	0.788	0.778	0.722	<0.001
两者联合		0.872	0.722	0.904	<0.001

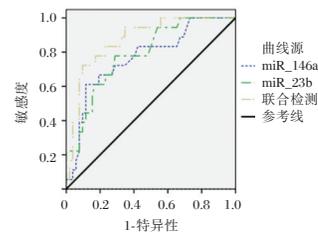


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

PCa 病因多认为与遗传、激素、年龄等因素有关，发病率及病死率在我国逐年增长。PCa 的治疗以外科手术、放疗、化疗、内分泌治疗为主，根据患者临床分期选择合适的治疗方法，可有效控制患

表2 PCa miR-146a、miR-23b 水平与临床病理特征的关系分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 The relationship between miR-146a, miR-23b and clinicopathological characteristics of PCa ( $\bar{x} \pm s$ )

临床特征	n	miR-146a	t/F 值	P 值	miR-23b	t/F 值	P 值
年龄							
<65 岁	32	0.71±0.10	1.320	0.191	0.79±0.11	1.593	0.116
≥65 岁	38	0.68±0.09			0.75±0.10		
Gleason 评分							
1-4 分	18	0.87±0.12	46.317	<0.001	0.93±0.11	38.655	<0.001
5-7 分	23	0.72±0.11 <sup>a</sup>			0.76±0.10 <sup>a</sup>		
8-10 分	29	0.56±0.10 <sup>ab</sup>			0.68±0.08 <sup>ab</sup>		
病理分期							
T1	13	0.89±0.15	124.705	<0.001	0.90±0.11	107.109	<0.001
T2	26	0.76±0.12 <sup>c</sup>			0.82±0.10 <sup>c</sup>		
T3	15	0.65±0.10 <sup>cd</sup>			0.71±0.09 <sup>cd</sup>		
T4	16	0.46±0.06 <sup>cde</sup>			0.63±0.07 <sup>cde</sup>		
淋巴结转移							
是	22	0.48±0.10	10.544	<0.001	0.67±0.08	4.676	<0.001
否	48	0.79±0.12			0.82±0.14		

注：Gleason 评分：与 1-4 分者比较，<sup>a</sup> $P<0.05$ ；与 5-7 分者比较，<sup>b</sup> $P<0.05$ ；病理分期：与 T1 期患者比较，<sup>c</sup> $P<0.05$ ；与 T2 期患者比较，<sup>d</sup> $P<0.05$ ；与 T3 期患者比较，<sup>e</sup> $P<0.05$ 。

者病情。但部分患者治疗后易出现生化复发,后期出现远处转移和复发,因此了解PCa病理分期、确定有效的检测指标及手段对于选择治疗方式和预测预后极为重要<sup>[8]</sup>。

Micro RNA是一类具有高度保守型的小分子非编码RNA,其通过与靶标mRNA的3'端非翻译区以碱基互补配对的形式结合,从而阻碍翻译起始蛋白形成和核糖体形成翻译复合体,进而阻止mRNA翻译成蛋白,最终影响蛋白合成,发挥调控作用。Micro RNA在肿瘤发生、发展中具有十分重要的作用<sup>[9]</sup>。既往李勇等<sup>[10]</sup>研究显示,PCa患者肿瘤细胞中*miR-146a*呈现异常低表达。本研究结果显示,*miR-146a*在PCa患者前列腺组织中表达水平显著低于BPH组。进一步研究结果提示前列腺组织中*miR-146a*表达水平与肿瘤分期相关,*miR-146a*可抑制PCa的发生、发展。冯超等<sup>[11]</sup>研究发现,*miR-146a*可通过调控PI3K/Akt信号通路抑制非小细胞肺癌的细胞增殖。张丽等<sup>[12]</sup>报道,*miR-146a-5p*靶向调控GATA结合蛋白,从而抑制直肠癌细胞集落形成,促进癌细胞凋亡,增加癌细胞对放疗的敏感性。

*miR-23b*在癌症发生发展中起着重要作用,其可能通过抑制细胞周期中关键调控蛋白的表达,进一步抑制肿瘤细胞周期,而阻止其分裂增殖,也可以作用于细胞代谢,影响肿瘤细胞增殖<sup>[13]</sup>。*miR-23b-3p*是*miR-23b*的主要形式,其可直接作用于细胞中的线粒体谷氨酸酶,引起谷氨酸催化代谢增加,使能量消耗增加和活性氧簇水平升高,而在PCa中其功能被原癌基因*c-myc*表达的*c-myc*蛋白抑制,其表达水平较低<sup>[14-15]</sup>。本研究结果提示*miR-23a*与PCa的发生、发展有关。

Bolayırlı IM等<sup>[16]</sup>报道,年龄与PCa及是否转移无关,而MiR的表达与PCa患者gleason评分有关。本研究结果提示*miR-146a*与*miR-23a*可能参与PCa患者肿瘤进展、转移过程。

相关性分析显示,*miR-146a*、*miR-23b*表达水平与T临床分期呈负相关。研究发现,*miR-23b*参与调控了PCa晚期治疗不佳和预后不良发展的关键过程<sup>[17]</sup>。李俊等<sup>[18]</sup>发现,*miR-146a*与胃癌预后相关,*miR-146a*低表达更容易出现淋巴结转移。本研究随访发现,预后不良组中*miR-146a*、*miR-23b*的表达水平明显低于预后良好组,提示两指标可以作为预测术后不良结局的检测指标之一。ROC曲线提示联合检测*miR-146a*、*miR-23b*对于

患者预后具有较高的预测价值。

综上所述,PCa患者前列腺组织*miR-146a*、*miR-23b*呈现低表达,且其低表达状态与肿瘤组织学分级、临床分期与淋巴结转移相关,*miR-146a*、*miR-23b*表达水平对患者不良预后有一定预测价值。

## 参考文献

- [1] 孙继建,潘世杰,赵俊峰. *miR-493-5p* 靶向 *HOPX* 基因对前列腺癌细胞增殖、凋亡的影响及机制[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2230-2234.
- [2] 赵琳,王富博,施晓磊,等. *MicroRNA-428* 在前列腺癌诊断中的价值[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(5): 659-663.
- [3] 蒋亮,刘春辉,许斌,等. *miR-146a* 通过抑制 *ROCK1* 基因的表达促进去势抵抗性前列腺癌细胞的凋亡[J]. 东南大学学报:医学版, 2015, 34(3): 357-360.
- [4] Bhindi B, Karnes RJ, Rangel LJ, et al. Independent validation of the American Joint Committee on cancer 8th edition prostate cancer staging classification [J]. J Urol, 2017, 198(6): 1286-1294.
- [5] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国前列腺癌放射治疗指南(2020年版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(5): 323-337.
- [6] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 2014版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 24-25.
- [7] Beres NJ, Szabo D, Kocsis D, et al. Role of altered expression of *miR-146a*, *miR-155*, and *miR-122* in pediatric patients with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22(2): 327-335.
- [8] 庞洪波,董艳霞. 超声检测前列腺体积与前列腺特异性抗原联合检测在前列腺癌诊断中的应用意义[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(6): 99-101.
- [9] Liu Y, Gao S, Du Q, et al. *miR-146a* and *miR-152* in prostate cancer and clinicopathological parameters [J]. J BUON, 2019, 24(4): 1692-1699.
- [10] 李勇,孙建明,曾向阳,等. 大蒜素对 *PC-3* 细胞生物学行为及 *miR-146a-5p* 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(7): 1673-1677.
- [11] 冯超,王秀兰,李春盈. 大黄提取物通过上调 *miR-146a* 调控 *PI3K/Akt* 信号通路影响非小细胞肺癌增殖的机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(7): 1664-1667.
- [12] 张丽,董巧云,宋荣,等. 干扰 *FAM201A* 通过调控 *miR-146a-5p*/*GATA6* 影响直肠癌细胞生物学行为[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(3): 694-699.
- [13] Yan J, Jiang JY, Meng XN, et al. *MiR-23b* targets cyclin G1 and suppresses ovarian cancer tumorigenesis and progression [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 13(35): 31.
- [14] Grossi I, Salvi A, Baiocchi G, et al. Functional Role of *microRNA-23b-3p* in Cancer Biology [J]. Microna, 2018, 7(3): 156-166.

# 神经梅毒患者实验室特征分析

李新月<sup>1,2</sup> 韩金育<sup>1</sup> 陈瑾<sup>1</sup> 梁静<sup>1</sup> 王雅杰<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 回顾性分析神经梅毒患者实验室检测结果,探究神经梅毒发病的危险因素。**方法** 纳入2020年5月至2023年2月期间,就诊于北京地坛医院的188例梅毒患者为研究对象,其中神经梅毒组124例、梅毒(非神经梅毒)组64例,比较两组患者性别、年龄、脑脊液和血清实验室检测结果。**结果** 神经梅毒组患者年龄、男性患者比例均高于梅毒组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );神经梅毒组脑脊液中蛋白、白细胞、TPPA阳性率、TRUST阳性率、FTA-ABS IgG阳性率、潘氏试验阳性率及血清FTA-ABS IgM阳性率、TRUST滴度分布均高于梅毒组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );与梅毒组相比,神经梅毒组NLR升高、LMR降低,主要表现在淋巴细胞计数降低,特别是CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞明显降低,差异有统计学意义( $Z=2.717$ ,  $P<0.05$ );性别(男性相较于女性)( $OR=2.660$ , 95%  $CI$ : 1.084~6.527,  $P=0.033$ )、年龄( $OR=1.058$ , 95%  $CI$ : 1.023~1.095,  $P=0.001$ )、脑脊液蛋白( $OR=1.047$ , 95%  $CI$ : 1.010~1.085,  $P=0.013$ )、脑脊液白细胞( $OR=1.257$ , 95%  $CI$ : 1.102~1.434,  $P=0.001$ )、血清TRUST $>1:8$ ( $OR=3.461$ , 95%  $CI$ : 1.123~10.665,  $P=0.031$ )可能是神经梅毒的独立危险因素。**结论** 性别(男性)、高龄、脑脊液蛋白和白细胞升高及血清TRUST滴度 $>1:8$ 是提示疾病进展为神经梅毒的高危因素。

**[关键词]** 神经梅毒; 脑脊液; 血清; 实验室检查

## Laboratory Characteristics of Neurosyphilis Patients

LI Xinyue<sup>1,2</sup>, HAN Jinyu<sup>1</sup>, CHEN Jin<sup>1</sup>, LIANG Jing<sup>1</sup>, WANG Yajie<sup>1\*</sup>

(1. Laboratory department, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100015;

2. Laboratory department, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing, China, 100096)

**[ABSTRACT]** **Objective** To retrospectively analyze the laboratory test results of neurosyphilis patients and to explore the risk factors. **Methods** A total of 188 syphilis patients who were admitted to Beijing Ditan Hospital from May 2020 to February 2023 were enrolled into this study, and they were divided into the neurosyphilis group (124 cases) and the syphilis (non-neurosyphilis) group (64 cases). The gender, age and laboratory test results of cerebrospinal fluid and serum were compared between the two groups. **Results** The age and proportion of male patients in the neurosyphilis group were higher than those in syphilis group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ); The levels of protein, leukocyte, positive rates of TPPA, TRUST, FTA-ABS IgG, Pan's test in cerebrospinal fluid, and positive rates of FTA-ABS IgM, TRUST titer distribution in serum which in the neurosyphilis group were higher than those in syphilis group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with the syphilis group, the NLR was higher and the LMR was lower in the neurosyphilis group, which was mainly manifested in the decrease of lymphocyte count, especially CD4<sup>+</sup>T lymphocyte, and the differences were statistically significant ( $Z=2.717$ ,  $P<0.05$ ). Gender (male vs. female) ( $OR=2.660$ , 95%  $CI$ : 1.084~6.527,  $P=0.033$ ), age ( $OR=1.058$ , 95%  $CI$ : 1.023~1.095,  $P=0.001$ ), cerebrospinal fluid protein ( $OR=1.047$ , 95%  $CI$ : 1.010~1.085,  $P=0.013$ ), cerebrospinal fluid leukocyte ( $OR=1.257$ , 95%  $CI$ : 1.102~1.434,  $P=0.001$ ), serum TRUST  $>1:8$  ( $OR=3.461$ , 95%  $CI$ : 1.123~10.665,  $P=0.031$ ) may be independent risk predictors for Neurosyphilis. **Conclusion** Gender (male), advanced age, the elevated level of cerebrospinal fluid protein and white blood cells, and serum TRUST  $>1:8$

作者单位:1.首都医科大学附属北京地坛医院检验科,北京100015

2.北京回龙观医院检验科,北京100096

\*通信作者:王雅杰, E-mail: wangyajie@ccmu.edu.cn

suggest high risk factors for neurosyphilis.

[KEY WORDS] Neurosyphilis; Cerebrospinal fluid; Serum; Laboratory examination

神经梅毒是由梅毒螺旋体侵犯中枢神经系统,导致脑膜、脑血管、脑实质、脊髓等部位不可逆性损伤的一组临床综合征,发病隐匿。由于抗生素的广泛使用、不规范治疗改变了梅毒的自然进程,使得神经梅毒临床表现更加复杂多样,临床极易漏诊或误诊<sup>[1]</sup>。近年来随着梅毒发病率的上升,神经梅毒的发病率也呈升高趋势<sup>[2-3]</sup>。神经梅毒患者在疾病早期若得不到有效驱梅治疗,可造成严重的神经系统损害,预后较差甚至危及生命。目前,神经梅毒诊断方法尚无金标准,主要依赖于临床表现、梅毒血清学试验及脑脊液异常指征等。本文通过回顾性分析神经梅毒患者的年龄、性别及多项实验室检测结果,探索了神经梅毒的危险因素,为疾病临床诊治提供一定理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2020年5月至2023年2月就诊于首都医科大学附属北京地坛医院的188例梅毒患者为研究对象,其中神经梅毒组124例,梅毒(非神经梅毒)组64例。所有患者均为临床确诊病例,均接受了腰椎穿刺检测,进行了脑脊液生化、常规、梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(*treponema pallidum* particle assay, TPPA)、甲苯胺红不加热血清试验(*toluidine red unheated serological test*, TRUST)检测。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:神经梅毒诊断标准参考欧洲诊断指南<sup>[4]</sup>,血清及脑脊液检测符合以下条件:①血清梅毒螺旋体试验阳性,即血清TPPA阳性和(或)血清TRUST阳性;②脑脊液TPPA阳性、脑脊液TRUST阳性;③若脑脊液TRUST阴性、需满足脑脊液TPPA阳性且脑脊液白细胞 $\geq 5 \times 10^6/L$ 或脑脊液蛋白 $> 50 \text{ mg/dL}$ ,且无引起异常的其他原因。满足①同时具备②或③即可诊断神经梅毒。

梅毒组:血清TPPA阳性和(或)血清TRUST阳性;均接受腰椎穿刺排除神经梅毒。

排除标准:①合并HIV感染;②其他引起脑脊液异常的疾病;③合并重要脏器严重感染者。

### 1.3 方法

通过实验室LIS系统查找研究对象的血常规

及淋巴细胞分型检测结果、脑脊液及血清TPPA、TRUST、荧光梅毒螺旋体抗体吸附试验IgG(*fluorescent treponemal antibody absorption IgG*, FTA-ABS IgG)、荧光梅毒螺旋体抗体吸附试验IgM(*fluorescent treponemal antibody absorption IgM*, FTA-ABS IgM)检测结果及脑脊液生化常规、潘氏试验测定结果,同时收集患者临床资料。

### 1.4 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行统计分析。非正态分布定量资料以 $M(p25, p75)$ 表示,采用Mann-Whitney  $U$ 检验进行差异比较;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间差异采用卡方检验进行分析;采用多因素Logistic向前逐步回归模型分析疾病的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

本研究共纳入188例研究对象,其中男性120例、女性68例,年龄19~75岁,中位年龄44岁。124例神经梅毒患者中,男性93例、女性31例,中位年龄49岁,其中无症状神经梅毒79例,症状性神经梅毒45例;64例梅毒患者中,男性27例、女性37例,中位年龄33岁。神经梅毒组患者年龄、男性患者比例均高于梅毒组,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。见图1。在小于60岁的患者中,随着年龄增加神经梅毒比例呈升高趋势,在51~60岁年龄段神经梅毒发病率最高。见图2。

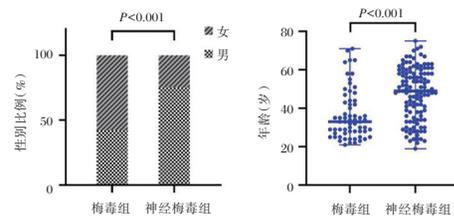


图1 两组患者一般资料比较

Figure 1 Comparison of general data between the two groups of patients

### 2.2 实验室检查结果

#### 2.2.1 两组患者脑脊液实验室结果比较

神经梅毒组脑脊液TPPA、TRUST、FTA-ABS IgG阳性率、脑脊液白细胞、蛋白、潘氏试验阳性率

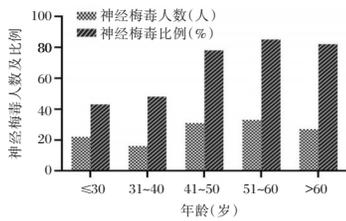


图2 不同年龄患者中神经梅毒人数及比例

Figure 2 The number and proportion of neurosyphilis in patients of different ages

均明显高于梅毒组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者脑脊液FTA-ABS IgM阳性率、脑脊液糖、氯化物差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

### 2.2.2 两组患者血常规结果比较

神经梅毒组淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比、血小板计数、血小板压积、淋巴细胞/单核细胞(lymphocyte/monocyte, LMR)均明显低于梅毒组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );神经梅毒组中性粒细胞百分比、中性粒细胞/淋巴细胞(neutrophil/lymphocyte, NLR)均明显高于梅毒组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.2.3 两组患者免疫学指标比较

神经梅毒组血清FTA-ABS IgM阳性率明显高于梅毒组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞/淋巴细胞以及CD4<sup>+</sup>T淋

表1 神经梅毒和梅毒患者脑脊液实验室结果比较

[ $n(\%)$ ,  $M(p25, p75)$ ]

Table 1 Comparison of cerebrospinal fluid laboratory results between neurosyphilis and syphilis patients

[ $n(\%)$ ,  $M(p25, p75)$ ]

项目	梅毒组	神经梅毒组	$\chi^2/Z$ 值	P值
例数	64	124		
TPPA 阳性	0(0.00)	124(100.00)	188.000	<0.001
TRUST 阳性	0(0.00)	48(38.71)	33.268	<0.001
FTA-ABS IgG 阳性	0(0.00)	123(99.19)	183.615	<0.001
FTA-ABS IgM 阳性	0(0.00)	2(1.61)	-	0.549
白细胞( $\times 10^9/L$ )	2(1, 4)	7(4, 14)	6.735	<0.001
蛋白(mg/dL)	25.15(19.65, 29.10)	39.90(31.85, 55.20)	7.609	<0.001
糖(mmol/L)	3.62(3.38, 3.88)	3.48(3.13, 3.95)	1.721	0.085
氯化物(mmol/L)	126(125, 127)	127(125, 128)	2.054	0.051
潘氏试验阳性	5(7.81)	52(41.94)	23.265	<0.001

注:-表示该项无数据。

巴细胞/CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞明显低于梅毒组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。两组患者血清TRUST滴度分布不同,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。神经梅毒组血清TRUST>1:8的患者比例明显高于梅毒组[41.93%(52/124) vs. 12.50%(8/64)];在血清TRUST>1:8的病例中,神经梅毒患者比例高于在TRUST≤1:8患者中的比例[86.67%(52/60) vs. 56.25%(72/128)]。见图3。

表2 神经梅毒和梅毒患者血常规结果比较 [ $M(p25, p75)$ ]

Table 2 Comparison of blood routine results between neurosyphilis and syphilis patients [ $M(p25, p75)$ ]

项目	梅毒组	神经梅毒组	Z值	P值
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	6.41(5.29, 7.10)	6.29(5.18, 7.79)	0.396	0.692
中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ )	4.12(2.82, 4.82)	4.08(3.23, 5.51)	1.249	0.212
淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )	1.71(1.36, 2.11)	1.61(1.18, 1.91)	2.066	0.039
单核细胞计数( $\times 10^9/L$ )	0.37(0.30, 0.47)	0.40(0.29, 0.51)	0.705	0.481
嗜酸性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ )	0.07(0.04, 0.13)	0.08(0.03, 0.16)	0.329	0.742
嗜碱性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ )	0.03(0.02, 0.04)	0.02(0.02, 0.04)	0.876	0.381
中性粒细胞百分比(%)	62.95(57.00, 68.40)	65.65(59.00, 73.55)	2.085	0.037
淋巴细胞百分比(%)	28.05(23.60, 34.85)	25.45(18.60, 31.30)	2.585	0.010
单核细胞百分比(%)	5.85(4.45, 7.50)	6.00(4.70, 7.80)	0.259	0.796
嗜酸性粒细胞百分比(%)	1.15(0.65, 2.10)	1.35(0.30, 2.45)	0.352	0.725
嗜碱性粒细胞百分比(%)	0.40(0.30, 0.60)	0.40(0.20, 0.50)	1.624	0.104
红细胞计数( $\times 10^{12}/L$ )	4.66(4.15, 4.86)	4.62(4.21, 4.90)	0.413	0.680
血红蛋白(g/L)	139(129, 151)	142(129, 149)	0.323	0.747
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	248(219, 286)	224(194, 256)	3.151	0.002
血小板压积(%)	0.25(0.23, 0.30)	0.23(0.20, 0.27)	3.102	0.002
血小板平均体积(fL)	10.20(9.70, 10.80)	10.30(9.80, 10.90)	0.603	0.547
血小板平均分布宽度(fL)	11.50(10.55, 13.70)	11.80(10.80, 13.05)	0.336	0.737
NLR	2.29(1.63, 2.91)	2.58(1.85, 3.94)	2.342	0.019
PLR	146(120, 188)	141(108, 196)	0.003	0.998
LMR	4.54(3.61, 6.485)	3.97(3.07, 5.26)	2.192	0.028

注:NLR,中性粒细胞/淋巴细胞(neutrophil/lymphocyte); PLR,血小板计数/淋巴细胞(platelet/lymphocyte); LMR,淋巴细胞/单核细胞(lymphocyte/monocyte)。

表3 神经梅毒和梅毒患者外周血免疫学指标比较 [n(%), M(p25, p75)]

Table 3 Comparison of peripheral blood immunological indexes between neurosyphilis and syphilis patients [n(%), M(p25, p75)]

项目	梅毒组	神经梅毒组	$\chi^2/Z$ 值	P值
TPPA 阳性	64(100.00)	124(100.00)		
TRUST 阳性	64(100.00)	120(96.77)		0.301
FTA-ABS IgG 阳性	64(100.00)	123(99.19)		1.000
FTA-ABS IgM 阳性	6(9.38)	32(25.81)	7.067	0.008
T淋巴细胞/淋巴细胞(%)	68.96(63.80, 74.73)	67.83(61.59, 73.58)	0.882	0.378
T淋巴细胞(cells/ $\mu$ L)	1097(875, 1443)	1042(777, 1359)	1.711	0.087
CD8 <sup>+</sup> T淋巴细胞/淋巴细胞(%)	27.31(23.31, 34.75)	29.35(22.40, 35.92)	0.938	0.348
CD8 <sup>+</sup> T淋巴细胞(cells/ $\mu$ L)	450(338, 592)	429(316, 636)	0.645	0.519
CD4 <sup>+</sup> T淋巴细胞/淋巴细胞(%)	38.85(34.07, 41.47)	34.77(28.70, 41.67)	2.390	0.017
CD4 <sup>+</sup> T淋巴细胞(cells/ $\mu$ L)	673(488, 786)	523(364, 730)	2.717	0.007
CD4 <sup>+</sup> T淋巴细胞/CD8 <sup>+</sup> T淋巴细胞	1.37(1.12, 1.67)	1.17(0.91, 1.72)	2.004	0.045
淋巴细胞(cells/ $\mu$ L)	1642(1 316, 2 095)	1598(1 141, 1 970)	1.575	0.115

注:-表示该项无数据。

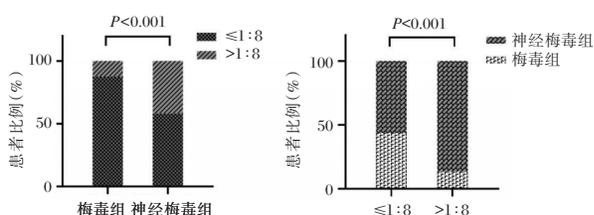


图3 两组患者血清TRUST滴度比较

Figure 3 Comparison of serum TRUST titers between the two groups of patients

### 2.2.4 神经梅毒危险因素分析

以病程是否进展为神经梅毒作为因变量,将性别、年龄、脑脊液白细胞、蛋白、潘氏试验、外周血淋巴细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、血小板计数、血小板压积、NLR、LMR、TRUST滴度(设定外周血TRUST滴度 $<1:8$ 为0、TRUST滴度 $>1:8$ 为1)、FTA-ABS IgM、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞/淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞/CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞作为自变量,经筛选后,性别(男性相较于女性)、年龄、脑脊液蛋白及白细胞、血清TRUST $>1:8$ 差异有统计学意义( $P<0.05$ ),可作为病程进展为神经梅毒的危险因素。见表4。

表4 神经梅毒危险因素分析

Table 4 Analysis of risk factors for Neurosyphilis

危险因素	$\beta$ 值	S.E.值	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR(95%CI)
性别	0.978	0.458	4.565	0.033	2.660(1.084, 6.527)
年龄	0.057	0.018	10.445	0.001	1.058(1.023, 1.095)
脑脊液蛋白	0.046	0.018	6.121	0.013	1.047(1.010, 1.085)
脑脊液白细胞	0.229	0.067	11.578	0.001	1.257(1.102, 1.434)
血清TRUST $>1:8$	1.242	0.574	4.675	0.031	3.461(1.123, 10.665)

## 3 讨论

神经梅毒是一种严重的神经系统性疾病,可发生在梅毒的任何阶段。神经梅毒可造成多器官损害,临床表现无特异性,随着抗生素的广泛使用,其发病更加隐蔽多样,临床诊断难度较大。为了更好地了解神经梅毒患者的实验室特征,提高诊疗水平,本文对相关实验室指标进行了回顾和分析。

本研究共纳入124例神经梅毒患者,男性占比75%,相比女性发病风险将近提升1.66倍,与既往研究结论相似<sup>[5-6]</sup>。造成性别差异的原因可能是由于不健康的性行为在男性中更为常见,为梅毒传播提供了更多的机会;也有研究指出性激素的两性免疫反应二态性,雌激素对神经系统具有保护作用<sup>[7]</sup>。

已有研究报道年龄大于45岁是神经梅毒独立的危险因素<sup>[6]</sup>。随着梅毒病程延长、高龄患者机体免疫下降,神经梅毒发病风险升高。在本研究中,51~60岁患者神经梅毒发病率最高,年龄每增加1岁,进展为神经梅毒的风险将增加0.058倍。

本研究结果显示,血清TRUST $>1:8$ 的患者中神经梅毒占86.7%,且血清TRUST滴度 $>1:8$ 时,神经梅毒发病风险提高将近2.461倍,与既往报道相似<sup>[8]</sup>。这一结论提示在临床中男性高龄梅毒患者血清TRUST滴度持续大于1:8时,应尽快完成腰椎穿刺排除神经梅毒。

大多数有症状的神经梅毒患者脑脊液白细胞 $>5 \times 10^6/L$ <sup>[4]</sup>,有研究<sup>[9]</sup>指出梅毒治疗失败的患者,脑脊液白细胞 $>8 \times 10^6/L$ 是继发神经梅毒的高危因素。谭燕等<sup>[10]</sup>对45例神经梅毒治疗监测中发现,神经梅毒脑脊液蛋白含量与病情加重、疾病预后

相关。本研究发现脑脊液白细胞每升高  $1 \times 10^6/L$ , 神经梅毒发病风险增加 0.257 倍; 脑脊液蛋白含量每升高 1 mg/dL, 神经梅毒发病风险增加 0.047 倍。在梅毒患者随访中发现脑脊液白细胞、蛋白升高可能预示病情加重或进展为神经梅毒。

血细胞(中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞及血小板)在全身免疫应答中起着重要作用, NLR、PLR、LMR 指数与全身炎症密切相关, 在心血管疾病<sup>[11]</sup>、自身免疫病<sup>[12]</sup>、COVID-19<sup>[13]</sup>等疾病的诊断及预后中有着潜在临床价值。有研究<sup>[14]</sup>提出 NLR 与外周血 TRUST 滴度呈正相关, NLR 可能是神经梅毒的潜在预测因子。本研究发现神经梅毒组 NLR 值明显高于梅毒组、LMR 值明显低于梅毒组, 差异有统计学意义, 但 NLR、LMR 并非神经梅毒的危险因素。在本研究中, 与梅毒组相比, 神经梅毒患者淋巴细胞减少, 这可能导致了 NLR 升高、LMR 降低。神经梅毒组淋巴细胞减少主要表现在  $CD4^+T$  淋巴细胞、 $CD4^+T$  淋巴细胞/ $CD8^+T$  淋巴细胞的下降, 提示神经梅毒患者存在明显的细胞免疫失衡及免疫抑制, 这与以往研究相符<sup>[15]</sup>。

综上所述, 性别(男性)、高龄、血清 TRUST 滴度  $>1:8$ 、脑脊液蛋白及白细胞升高的患者更容易发生神经梅毒, 可作为疾病进展的监测指标。

## 参考文献

- [1] Du F, Zhang H, Li J, et al. Neurosyphilis in China: A Systematic Review of Cases From 2009-2021 [J]. *Front Med*, 2022, 9.
- [2] 岳晓丽, 龚向东, 李婧, 等. 2014-2019 年中国梅毒流行趋势与特征分析[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(8): 668-672.
- [3] Rowley J, Vander HS, Korenromp E, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016 [J]. *Bull World Health Organ*, 2019, 97(8): 548-562.
- [4] Kingston M, French P, Higgins S, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015 [J]. *Int J STD AIDS*, 2016, 27(6): 421-446.
- [5] Fu Y, Yang L, Du J, et al. Establishment of HIV-negative neurosyphilis risk score model based on logistic regression [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1).
- [6] Li W, Jiang M, Xu D, et al. Clinical and Laboratory Characteristics of Symptomatic and Asymptomatic Neurosyphilis in HIV-Negative Patients: A Retrospective Study of 264 Cases [J]. *Biomed Res Int*, 2019: 1-6.
- [7] Broughton BRS, Brait VH, Kim HA, et al. Sex-Dependent Effects of G Protein-Coupled Estrogen Receptor Activity on Outcome After Ischemic Stroke [J]. *Stroke*, 2014(45): 835-841.
- [8] 李韦杰, 郭杰, 迟小伟, 等. 353 例梅毒患者脑脊液、血清检测结果及神经梅毒预测分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(5): 724-728.
- [9] Cui W, Yan J, Weng W, et al. Factors Associated With Neurosyphilis in Patients With Syphilis Treatment Failure: A Retrospective Study of 165 HIV - Negative Patients [J]. *Front Med*, 2022, 9.
- [10] 谭燕, 王丽娟, 张玉虎, 等. 神经梅毒脑脊液蛋白含量与 3 年远期预后相关研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(2): 183-186.
- [11] Karadeniz FÖ, Karadeniz Y, Altuntaş E. Systemic immune-inflammation index, and neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios can predict clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2023, 34: 1-7.
- [12] Taha SI, Samaan SF, Ibrahim RA, et al. Can Complete Blood Count Picture Tell Us More About the Activity of Rheumatological Diseases? [J]. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 2022, 15: 737392542.
- [13] Dymicka-Piekarska V, Dorf J, Milewska A, et al. Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) and Lymphocyte/Monocyte Ratio (LMR) - Risk of Death Inflammatory Biomarkers in Patients with COVID-19 [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 2209-2222.
- [14] He C, Shang X, Liu W, et al. Combination of the neutrophil to lymphocyte ratio and serum toluidine red unheated serum test titer as a predictor of neurosyphilis in HIV-negative patients [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 185.
- [15] 白春峰, 陈冠峰, 朱洲, 等. 神经梅毒患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平检测及临床意义 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(10): 720-724+761.
- [15] Jiang FN, Liang YX, Wei W, et al. Functional classification of prostate cancer-associated miRNAs through CRISPR/Cas9-mediated gene knockout. *Mol Med Rep* [J]. 2020, 22(5): 3777-3784.
- [16] Bolayırılı IM, Onal B, Adıguzel M, et al. The clinical significance of circulating miR-21, miR-142, miR-143, and miR-146a in patients with prostate cancer [J]. *J Med Biochem*, 2022, 41(2): 191-198.
- [17] Konoshenko MY, Bryzgunova OE, Laktionov PP. miRNAs and androgen deprivation therapy for prostate cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188625.
- [18] 李俊, 胡爱民, 王玲, 等. miR-146a 遗传变异与胃癌临床病理特征及预后的相关性 [J]. *广东医学*, 2015, 36(20): 3200-3203.

(上接第 777 页)

# 乳酸、白蛋白及其比值在ICU高致死率疾病中的应用进展

周银瑞<sup>1</sup> 年士艳<sup>2\*</sup> 冯磊<sup>3</sup> 槐以啟<sup>1</sup>

**[摘要]** 乳酸(Lac)是细胞通过无氧代谢而产生的重要产物,在组织灌注不足、缺氧时Lac水平会逐渐升高,临床上多与患者的不良预后相关。白蛋白(Alb)由肝脏合成,主要作用是维持血浆胶体渗透压,评价营养状态。目前,血清Lac、Alb及其比值的研究多集中于重症肺炎、脓毒症、急性肾损伤等重症监护病房(ICU)高致死率疾病中,三者的研究结果均与疾病的演变相关,可作为有效指标辅助诊治。但Lac、Alb及其比值在不同疾病的诊断、预后评估、病情监测等方面所涉及的调节机制、临床运用有所不同。本文通过阅读国内外相关文献,总结Lac、Alb及其比值在临床疾病中的最新研究成果,以期ICU高致死率疾病的诊断及预后等方面提供参考。

**[关键词]** 乳酸;白蛋白;重症肺炎;急性肾损伤;脓毒症

## Application of Lactate, Albumin and Its Ratio in High Mortality of ICU Diseases

ZHOU Yinrui<sup>1</sup>, NIAN Shiyan<sup>2\*</sup>, FENG Lei<sup>3</sup>, HUAI Yiqi<sup>1</sup>

(1. Department of Intensive Care Medicine, The Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi, Yunnan, China, 653100; 2. Department of Anesthesiology, The Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi, Yunnan, China, 653100; 3. Department of Laboratory Medicine, The Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi, Yunnan, China, 653100)

**[ABSTRACT]** Lactate (Lac) is an important product of cells produced by anaerobic metabolism. Lac levels will gradually increase during insufficient tissue perfusion and hypoxia, which is often clinically related to the poor prognosis of patients. Albumin (Alb) is synthesized by the liver. Its main role is to maintain plasma colloid osmotic pressure and evaluate its nutritional status. At present, the studies of serum Lac, Alb and their ratio are mostly focused on Intensive Care Units (ICU) high mortality diseases such as severe pneumonia, sepsis and acute kidney injury. The results of the three studies are all related to the evolution of the disease and can be used as effective indicators to assist diagnosis and treatment. However, Lac, Alb and its ratios have different regulatory mechanisms and clinical applications in the diagnosis, prognosis evaluation, disease monitoring and other aspects of different diseases. This paper reads the relevant literature at home and abroad, and summarizes the latest research results of Lac, Alb and their ratio in clinical diseases, in order to provide reference for the diagnosis and prognosis of high fatal diseases in ICU.

**[KEY WORDS]** Lactate; Albumin; Severe Pneumonia; AKI; Sepsis

重症监护病房(Intensive Care Units, ICU)患者因局部或全身的炎症反应,导致毛细血管内皮受损、细胞能量代谢障碍等损害,若不及时诊治,常

合并多器官功能障碍综合征(Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS)。其中重症肺炎(Severe Pneumonia, SP)、急性肾衰竭(Acute Kidney

基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项[2018FE001(-081)];云南省医学领军人才培养专项经费资助(L-2019022)

作者单位:1. 昆明医科大学第六附属医院重症医学科,云南,玉溪 653100

2. 昆明医科大学第六附属医院麻醉科,云南,玉溪 653100

3. 昆明医科大学第六附属医院检验医学科,云南,玉溪 653100

\*通信作者:年士艳, E-mail: nsyenglish@126.com

Injury, AKI)、脓毒症/脓毒性休克(Sepsis/Septic Shock)被视为ICU高致死率疾病<sup>[1]</sup>,早期诊断及临床干预在诊治过程中十分重要,但现存的生物指标临床效果欠佳。因此,寻找新的指标以期能早期诊断、疗效观察、预后评估,进而有效降低死亡率就显得非常重要。随着研究的深入,发现乳酸(Lactate, Lac)、白蛋白(Albumin, Alb)在炎症相关疾病中均有不同程度的升高或降低,进一步发现乳酸/白蛋白比值(Lactate/Albumin Ratio, LAR)可作为ICU危重患者预后的标志物<sup>[2]</sup>;此外,有学者研究中指出,在脓毒症患者的死亡预测中,LAR是较单独Lac更好的预测因子,但在脓毒性休克患者中未发现这种优势<sup>[3]</sup>。因此,本文综述Lac、Alb及其比值在重症肺炎、脓毒症、急性肾损伤中的研究新进展,以期能够对上述疾病在ICU的诊治中提供临床新思考。

## 1 相关概念

### 1.1 乳酸

Lac作为组织低灌注的指标,被广泛应用于脓毒症休克患者的早期诊断、预后评估和危险分级<sup>[4]</sup>。然而,Lac用于识别感染并不具有特异性,尚缺乏高质量的证据证明动态监测Lac水平具有更好的临床价值。

### 1.2 白蛋白

Alb是一种急性负时相反应蛋白<sup>[5]</sup>,可促进抗炎物质保护素(protectins)、消散素(resolvins)的形成,具有促消散和抗炎的作用。临床上可通过监测Alb的水平来评估营养状态和炎症反应严重程度。

### 1.3 乳酸/白蛋白比值

近年来,有研究将乳酸/白蛋白比值(Lactate/Albumin Ratio, LAR)作为新指标用于反映感染及炎症反应程度,显现出较好的临床运用价值。研究发现<sup>[6]</sup>LAR可作为急性胰腺炎预后评估的有效指标,其比值越高预示患者死亡风险越高。但LAR应用于急危重症患者诊治及预后的相关研究甚少,还需进一步大样本、前瞻性的研究验证其效能。

## 2 乳酸、白蛋白及其比值在重症肺炎中的价值

社区获得性肺炎(Community-Acquired Pneumonia, CAP)作为常见的感染性疾病,具有发病急骤、病死率高的特点,当治疗不及时容易进展成SP,其住院患者死亡率约为25%~50%<sup>[7]</sup>。目前,SP

公认的诊断指标主要参考C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT),但存在特异性不高的缺点,不能准确反应病情严重程度,故寻找SP早期诊断及预后评估的生物指标至关重要。但SP病情严重程度的评估不能依赖单一指标,这可能与机体对炎症反应的敏感性不同有关。需结合临床经验,探索生物标志物与SP的关系,及时做出有效措施,提高SP患者的生存率。有前瞻性研究指出<sup>[8]</sup>,Alb的增加与CAP患者30天死亡风险呈负相关,而Lac水平也因机体供氧不足逐渐升高。因此,二者可评估SP患者的病情严重程度,且随着病情的加重,Lac逐渐增加,而Alb逐渐下降。由于肺炎常累及心脏损伤<sup>[9]</sup>,在老年SP患者相关研究中发现,中性粒细胞/淋巴细胞比率(Neutrophil/Lymphocyte Ratio, NLR)、Lac、LAR与预测心肌损伤呈弱相关,三者AUC分别为0.689、0.732、0.737,提示Lac/Alb比值对老年SP患者心肌损伤预测效能最佳,同时指出LAR还可动态评估SP患者的病情变化。此外,在ICU危重患者中发现<sup>[10]</sup>,LAR可作为肺炎患者死亡的独立危险因素,其预测效能与急性生理与慢性生理评分系统II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACH II)、序贯器官衰竭评估评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)、Lac水平呈正相关,与Alb水平呈负相关。

由以上研究可知,LAR可反映患者营养状态及氧供情况,且LAR水平的升高预示着患者病情进一步加重,因此,LAR可有效评估SP患者病情严重程度,以便及时调整治疗方案,降低患者死亡率。

## 3 乳酸、白蛋白及其比值在急性肾损伤中的价值

AKI是由多种病因引起肾单位调节功能急剧减退的综合征,伴有水、电解质和酸碱平衡紊乱,造成肌酐值增加或尿量减少。研究显示<sup>[11]</sup>,过去几十年AKI的发病率增加至10%,而当AKI发生后,普通患者死亡率增加至15%,危重症患者升高至50%<sup>[12]</sup>。全球肾脏病改善预后委员指南中显示<sup>[13]</sup>,ICU住院患者AKI发生率达30%。因此,寻找早期诊断及预后评估AKI患者的临床指标,及时进行临床干预,降低患者的死亡率具有重要临床意义。目前AKI的诊断标准主要依靠传统指标肌酐(serum creatinine, Scr)和尿量,当二者出现

变化时,肾脏功能已经受损,缺乏一定的敏感性;此外,一部分新型标志物肾损伤因子-1(kinney injury molecule-1, KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、金属蛋白酶组织抑制剂-2(tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2),在 AKI 早期识别及预后评估中具有一定优势<sup>[14]</sup>。但存在检测方法复杂、特异性及灵敏度不高的问题,目前的证据尚不能全面评估其作用及经济价值。

有研究指出,Lac 水平可预测 AKI 患者一周的死亡率<sup>[15]</sup>,即使患者入院 Lac 正常,但随着 Lac 水平的升高,其死亡率也增加至 19%,当 Lac 高于 6 mmol/L 时,患者死亡率增加至 51.2%,这可能与低灌注打破 Lac 产生与消耗的平衡相关。针对 Alb,研究表明<sup>[16]</sup>其与住院患者发生 AKI 的风险有关,并且住院死亡率随着 Alb 水平的降低而增加,因此,在 AKI 患者预后评估中,其死亡率与 Lac 呈正相关,与 Alb 呈负相关。但另有研究提出<sup>[17]</sup>,在老年 AKI 危重患者 90 天住院死亡率的研究中发现,Alb 不具备足够的预测效能。Zhu Xu 等<sup>[18]</sup>提出,可将 LAR 运用到 AKI 患者预后评估中,其对 AKI 及脓毒症患者的住院及 ICU 死亡率具有预测价值,风险比分别为 1.19(95% CI: 1.15~1.24,  $P < 0.0001$ ), 1.18(95% CI: 1.13~1.23,  $P < 0.0001$ ),当 LAR $\geq$ 1.49 时患者死亡风险显著增加,因此 LAR 越高,AKI 危重患者住院及 ICU 死亡率越高。可能的机制是炎症因子作用于毛细血管组织,使得细胞供氧及氧利用能力下降,导致高 Lac 血症,而肾脏损伤致 Alb 部分渗漏<sup>[19]</sup>,故 Lac 越高,Alb 越低提示患者预后不良。

由此可见,Lac、Alb 及其比值在 AKI 患者的临床应用中,通过反映灌注水平及肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR),在 AKI 患者预后评估中起到了预测作用,其中高 LAR 与 AKI 患者的死亡风险密切相关。

#### 4 乳酸、白蛋白及其比值在脓毒症中的价值

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),在其发生、病情进展过程中时刻伴有炎症反应,不利于患者的转归及预后。国内 ICU 流行病学调查报告显示,ICU 患者脓毒症的发病率为 23.9%,90 天死亡率为 35.5%<sup>[20]</sup>,具有发病率高、死亡率高的特点。主要由于脓毒症的发病机制复杂,目前尚无

诊断脓毒症的金标准,临床仍缺乏早期诊断和疗效评估的有效指标。研究发现<sup>[21]</sup>PCT 和 CRP 在脓毒症诊断评估中具有临床价值,但其监测结果还应结合病史、体格检查及微生物学评估来解释。此外,一些新型生物标志物如:可溶性 CD14 亚型(soluble CD14 subtype, sCD14-ST)、肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)等为脓毒症患者的早期诊断及疗效评估中提供了新的手段<sup>[22]</sup>。但任何单一的生物标志物都难以准确评估脓毒症,故联合多种生物标志物及脓毒症评分可提高脓毒症诊断及疗效评估的准确性。

有学者提出<sup>[23]</sup>,脓症患者 Lac 水平及 Lac 清除率可有效预测 28 天死亡率,且随着病情的加重,Lac 水平也随之升高。针对老年脓症患者,研究发现<sup>[24]</sup>Alb 可作为死亡率预测的独立危险因素,而 Alb 的降低与炎症反应有关<sup>[25]</sup>,机体通过增加白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )抑制 Alb 的产生,使得 Alb 水平降低。由上述研究可知,Lac、Alb 水平的变化在脓毒症患者的疗效评估方面有较好的应用价值,但单独运用二者具有一定的局限性。因此,Cakir E 等<sup>[26]</sup>发现,LAR 在脓症患者疗效评估中有更强的临床效能,Lac、Alb、LAR 三者受试者工作特征曲线下面积(Area Under Curve, AUC)分别为 0.816、0.812、0.896,当 LAR $>$ 0.71 时预测效能显著增加。同样,Bou C 等<sup>[27]</sup>在急诊科脓毒症患者的救治中证实了这一观点,而 LAR $>$ 1.22 时预测效能最佳。

故 LAR 在脓症患者疗效评估方面具有更高的应用价值,且评估效能强于单独 Lac、Alb,可为临床决策提供更好的依据,并在一定程度上降低治疗成本。

#### 5 总结与展望

Lac、Alb 及其比值通过炎症、能量代谢等通路参与到 ICU 高致死率疾病的发生、发展及转归中。三者评价重症肺炎严重程度、急性肾损伤预后评估、脓毒症疗效观察方面具有临床价值,其中 LAR 的评估效能均强于单一 Lac、Alb,可为临床治疗提供进一步的指导,有效改善患者预后,但 Lac、Alb 及其比值在上述疾病中的早期诊断价值尚未明确,还需完善临床数据,以便早发现、早诊

断、早治疗,有效改善患者预后。目前,Lac、Alb及其比值的研究主要集中于重症肺炎、急性肾损伤及脓毒症中,还需纳入ICU其他高致死率疾病,以期能够明确并细化其在ICU高致死率疾病中的应用价值。本文所涉及的研究多为回顾性临床研究,还需进一步完善前瞻性研究,以便为患者的疾病管理提供更好的证据和指导。

### 参考文献

- [1] 孙梦雪,吴铁军,田辉.三甲医院重症医学科患者疾病构成及转归分析[J].中华危重病急救医学,2022,34(2):183-187.
- [2] Gharipour A, Razavi R, Gharipour M, et al. Lactate/albumin ratio: An early prognostic marker in critically ill patients[J]. Am J Emerg Med, 2020,38(10):2088-2095.
- [3] Bou CR, Geha M, Assaf M, et al. The prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting mortality in septic patients presenting to the emergency department: a prospective study[J]. Ann Med, 2021,53(1):2268-2277.
- [4] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021,49(11):e1063-e1143.
- [5] Lu Y, Guo H, Chen X, et al. Association between lactate/albumin ratio and all-cause mortality in patients with acute respiratory failure: A retrospective analysis [J]. PloS One, 2021,16(8):e0255744.
- [6] Liu Q, Zheng HL, Wu MM, et al. Association between lactate-to-albumin ratio and 28-days all-cause mortality in patients with acute pancreatitis: A retrospective analysis of the MIMIC-IV database[J]. Front Immunol, 2022,13:1076121.
- [7] Torres A, Chalmers JD, Dela CC, et al. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review [J]. Intensive Care Med, 2019,45(2):159-171.
- [8] Zhao L, Bao J, Shang Y, et al. The prognostic value of serum albumin levels and respiratory rate for community-acquired pneumonia: A prospective, multi-center study [J]. PloS one, 2021,16(3):e0248002.
- [9] Zhang L, Li Y, Lv C, et al. Predictive value of arterial blood lactate/serum albumin ratio for myocardial injury in elderly patients with severe community-acquired pneumonia [J]. Medicine (Baltimore), 2022,101(4):e28739.
- [10] Erdoğan M, Findikli HA. Prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting mortality in patients with pneumosepsis in intensive care units [J]. Medicine (Baltimore), 2022,101(4):e28748.
- [11] Yang L, Xing G, Wang L, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2015,386(10002):1465-1471.
- [12] Wald R, McArthur E, Adhikari NJ, et al. Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2015,65(6):870-877.
- [13] Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013,8(9):1482-1493.
- [14] Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury[J]. Crit Care Clin, 2020,36(1):125-140.
- [15] Ailustaoğlu BA, Aksay E, Oray NC. Lactate measurements accurately predicts 1-week mortality in emergency department patients with acute kidney injury [J]. Turk J Emerg Med, 2019,19(4):136-140.
- [16] Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MI A, et al. U-shape association of serum albumin level and acute kidney injury risk in hospitalized patients [J]. PloS one, 2018,13(6):e0199153.
- [17] Gong Y, Ding F, Gu Y. Can Serum Nutritional Related Biomarkers Predict Mortality Of Critically Ill Older Patients With Acute Kidney Injury?[J]. Clin Interv Aging, 2019,14:1763-1769.
- [18] Zhu X, Xue J, Liu Z, et al. The Lactate/Albumin Ratio Predicts Mortality in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: An Observational Multicenter Study on the eICU Database[J]. Int J Gen Med, 2021,14:10511-10525.
- [19] Tang S, Leung JC, Abe K, et al. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and in vivo [J]. J Clin Invest, 2003,111(4):515-527.
- [20] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey [J]. Crit Care Med, 2020,48(3):e209-e218.
- [21] Tan M, Lu Y, Jiang H, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. J Cell Biochem, 2019,120(4):5852-5859.
- [22] 郭磊,沈华,张铮.脓毒症的新型生物标志物研究进展[J].内科急危重症杂志,2020,26(2):155-158.
- [23] Ryoo SM, Lee JB, Lee YS, et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3 [J]. Crit Care Med, 2018,46(6):e489-e495.
- [24] rnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, et al. Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019,38(4):743-746.
- [25] kirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, et al. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients [J]. Am J Med, 2017,130(12):1465.e11-1465.e19.
- [26] Cakir E, Turan IO. Lactate/albumin ratio is more effective than lactate or albumin alone in predicting clinical outcomes in intensive care patients with sepsis [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2021,81(3):225-229.
- [27] Bou CR, Jamali S, Sabra M, et al. Lactate/Albumin Ratio as a Predictor of In-Hospital Mortality in Septic Patients Presenting to the Emergency Department [J]. Front Med, 2020,7:550182.

### 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。

