



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

# 分子诊断与治疗杂志

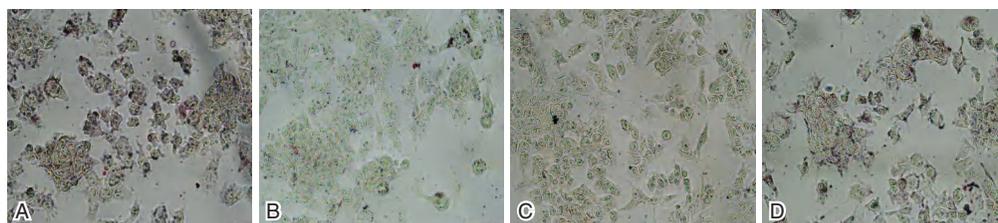
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2025年2月 第17卷 第2期 总第126期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 17 Number 2 February 2025



图(253) 各组油红O染色的 HepG2 细胞脂肪滴比较

中山大学 主管

中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)

中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊

中国期刊全文数据库全文必录期刊

中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊

中文生物医学期刊文献数据库 CMCC 收录期刊

中国生物医学期刊引文数据库 CMCI 收录期刊

中国学术期刊影响因子年报统计源期刊

ISSN 1674-6929



分子诊断与治疗杂志

二〇二五年二月

第十七卷 第二期

中山大学



# 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

2024年9月

证书编号：2023-G556-0847  
有效期至：2025年12月



# 分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2025 年 2 月 第 17 卷 第 2 期 总第 126 期 Monthly Volume 17 Number 2 February 2025

主管 中山大学  
主办 《中国家庭医生》杂志社有限公司

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 凌茜雯 麦蔚  
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 2025 年 2 月 18 日  
定价 RMB 15.00 元

**Responsible Institution** Sun Yat-sen University  
**Sponsor** China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.  
**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 LING Qianwen MAI Wei  
**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** 2025.2.18  
**Price** RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

# 分子诊断与治疗杂志

月刊 2025年2月 第17卷 第2期

## 目次

### 述评

基于数字PCR和二代测序技术对脓毒血症诊断的研究进展 ..... 史健 雷静 刘泽世 等(197)

### 论著

霍乱弧菌核酸检测试剂国家参考品的建立 ..... 麻婷婷 刘飞 胡晋君 等(201)

血清MMP-9、MMP-26、TIMP-4与弥漫大B细胞淋巴瘤分期及预后的相关性

..... 陆文苑 崔颖超 周怡恬 等(205)

NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D对急性脑梗塞并发脑心综合症的预测价值

..... 夏忠荣 夏旭东 周文生(209)

济南某院72 536例患者巨细胞病毒感染流行病学分析 ..... 潘璐 许丽 鲍国林 等(213)

基于MALDI-TOF MS快速鉴定临床尿液标本中病原菌的方法比较

..... 吴志妹 陆静芬 王淑玲(217)

DCE-MRI联合KDM6B、PD-L1在乳腺癌诊断及预后评估中的价值

..... 崔哲铭 许嘉琪 王甜甜 等(221)

心功能Ⅲ、Ⅳ级心衰患者血栓弹力图参数、25-羟维生素D及PLR与心功能指标的相关性

..... 王强 孙若兰 许蕊(226)

基于增强CT的瘤内-瘤周影像组学诊断肾嗜酸细胞腺瘤和嫌色细胞癌:一项多中心回顾性分析

..... 林文香 冯文辉 叶泳松 等(230)

外周血miR-183、miR-184表达对抑郁症患者病情判断的价值 ..... 贡冉 单亚洲 田艳 等(235)

HFNC与NPPV治疗对AECOPD合并II型呼吸衰竭患者血气指标和复发率的影响

..... 韩军侠 王举 王玉宏(239)

RDW、PLT及二者比值预测再次剖宫产高龄产妇产后出血的临床价值

..... 薛立梅 刘娜 唐连敏 等(243)

地西洋联合常规治疗对高热惊厥复发患儿的治疗效果及对NLR、NSE及PCT水平的影响

..... 仲苏蕾 王丽 华芸 等(247)

植物来源的miR-2096-3p靶向调控TAF15/FASN显著改善非酒精性脂肪肝病细胞模型脂肪变性

..... 陈辉 王佳华(251)

肺炎支原体感染患儿PLR、G-CSF、CCL17水平与病情严重程度的关系

..... 张怀坤 刘严 曹原(255)

三种微创术式对输尿管结石患者血清sCD166、CRP及sICAM-5水平的影响

..... 富雅洁 罗丽坤 于静轩 等(259)

银翘散加减对急性扁桃体炎患儿血清SAA、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-17的影响

..... 陆玲 陈冀伟 俞琴芳 等(263)

血清NT-pro BNP、ET-1与早产儿动脉导管未闭病情程度的关系

..... 姚芒 刘丽娜 封丽娟 等(267)

早产儿动脉导管未闭对肠道组织血氧饱和度、血流动力学指标的影响及关联度分析

..... 康迁 何永 邓斌 等(271)

|  |                   |
|--|-------------------|
| PDW、D-D、miR-223表达与重症MPP患儿病情及预后的相关性 .....                               | 邱潇 董玉斌 曹亚芹(275)   |
| PLT、NO及TIMP-1水平对剖宫产产后出血患者出血量的预测价值 .....                                | 刘娜 薛立梅 杨瑞冰等(279)  |
| 非瓣膜性房颤患者外周血REV-ERB $\alpha$ mRNA、miRNA-296-3p表达与心房重构的关系 .....          | 王伟鑫 刘雪霞 王媛等(283)  |
| 兰州地区492例婴幼儿AD患儿过敏原IgE检测结果分析 .....                                      | 俞韶华 任润霞 柳文红等(287) |
| TLR4、NF- $\kappa$ B及miR-146a、miR-21预测子宫切除术后患者肺部感染的价值 .....             | 高彦军 贾小梅(291)      |
| CircRNA_0000950在阿尔茨海默病中调控作用及机制 .....                                   | 曹忠萍 姜宴 吴靓晖等(295)  |
| 肺结核患者外周血miR-20a、NOD2 mRNA表达水平及其预后评估价值 .....                            | 孙卓琳 李佐君(300)      |
| 艾司氯胺酮与长托宁对乳腺手术患者呛咳反应、TLR4/NF- $\kappa$ B的影响 .....                      | 赵云 任学军 李阿丽(304)   |
| 银杏叶提取物联合HD-tDCS对老年精神分裂症的疗效及机制分析 .....                                  | 黄斌 张康 刘燕霞等(309)   |
| 先天性巨结肠患儿病变组织FOXA1、Pyk2的表达水平 .....                                      | 靳杯 张建安 王敏等(313)   |
| 综合早孕期sFlt-1/PLGF比值、血常规、生化指标构建妊娠期高血压疾病预测模型研究 .....                      | 侯雪晶 刘陈 齐俊巧等(317)  |
| 血清IL-6、ET-1及sCD206对儿童重症支原体肺炎治疗疗效的预测作用 .....                            | 董倩 李娜 于光志等(322)   |
| 维持性血液透析患者血清AGR、MHR表达及对死亡预测价值 .....                                     | 刘君 王超民 王赫男(326)   |
| 血清Hcy、PTX3对小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的预测效能 .....                                   | 解荣 韦国栋 陈闫等(330)   |
| 鼻黏膜IL-35、NLRP3水平与慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的关系 .....                               | 吴俊 何金强 方玉香等(334)  |
| HLA-B27核酸检测试剂的首次质量分析研究 .....   | 胡泽斌 游延军 张文新等(338) |
| 老年骨科患者术后感染病原菌及血清SIRI、SII与NLR的预测价值 .....                                | 何素瑞 张令博 王向朝等(342) |
| 体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术在输尿管结石中的应用及对血清NO、ET-1及预后的影响 .....                      | 范利 辛峰 刘久华等(346)   |
| 培美曲塞和多西他赛对一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌患者短期生存率、ALI及血清肿瘤标志物水平的影响 .....                | 白桦 王文慧 李瑞君等(350)  |
| NLR、dNLR对老年慢性阻塞性肺疾病患者急性发作的预测价值 .....                                   | 孙琳琳 亢宏山 焦亚平等(354) |
| 基于CCTA评估老年T2DM患者冠脉病变程度及其与血脂的关系 .....                                   | 肖俊成 张汇斌 谢玉海等(358) |
| 肠杆菌目产碳青霉烯酶基因型分析 .....  | 刘振嘉 杨春霞 毛熠等(362)  |
| 胃癌根治术联合洛铂对胃癌患者T细胞、ONECUT2及YAP水平的影响 .....                               | 徐毅 唐岩 韩栓柱等(366)   |
| PSA、PCA3联合超声图像对前列腺癌穿刺活检的诊断价值 .....                                     | 韩淑杰 庞洪波 董艳霞(370)  |
| 血清CA125、CA724、HE4、CEA水平对子宫内膜癌及术前淋巴结转移的预测价值 .....                       | 刘娜 贾慧 温丽等(374)    |
| HMGB1、miR-410、miR-200在系统性红斑狼疮患者外周血中的表达及意义 .....                        | 杨帆 汤志诚 张华勇(378)   |
| NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT水平及Treg/Th17对AECOPD患者并发呼吸衰竭的预测价值 ..... | 于营 卢冬喜 赵婧(383)    |

## 综 述

|  |                  |
|--|------------------|
| EndoPredict(EP)检测在ER+/HER2-乳腺癌患者中的应用进展 ..... | 徐渐飞 周广林 魏凤香(387) |
|--|------------------|

# JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 17 Number 2 February 2025

---

## CONTENTS

### COMMENTS

- Advances in the diagnosis of sepsis based on digital PCR and next -generation sequencing  
*SHI Jian, LEI Jing, LIU Zeshi, XIONG Chaoliang, GENG Yan* ..... (197)

### ORIGINAL ARTICLES

- Establishment of national reference materials for *Vibrio cholerae* nucleic acid detection reagents  
*MA Tingting, LIU Fei, HU Jinjun, XU Sihong, ZHOU Haiwei* ..... (201)
- Correlation of serum MMP-9, MMP-26, TIMP-4 with the staging and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma  
*LU Wenyuan, CUI Yingchao, ZHOU Yitian, LUO Aner, CHEN Jiuming* ..... (205)
- The predictive value of NT-proBNP/BNP, CK-MB and D-D for acute cerebral infarction complicated with brain-heart syndrome  
*XIA Zhongrong, XIA Xudong, ZHOU Wensheng* ..... (209)
- EPidemiological analysis of cytomegalovirus infection in 72,536 patients in a Hospital in Jinan  
*PAN Lu, XU Li, BAO Guolin, ZHAO Shiyu, LIU Yiqing* ..... (213)
- Comparison of methods for rapid identification of pathogens in clinical urine specimens based on MALDI-TOF MS  
*WU Zhimei, LU Jingfen, WANG Shuling* ..... (217)
- The value of DCE-MRI combined with KDM6B and PD-L1 in diagnosis and prognosis evaluation of breast cancer  
*CUI Zheming, XU Jiaqi, WANGN Tiantian, ZHU Geyi, WANG Tiejun* ..... (221)
- Correlation of thromboelastography parameters, 25-hydroxy vitamin D and PLR with cardiac function indices in patients with cardiac function class III and IV heart failure  
*WANG Qiang, SUN Ruolan, XU Rui* ..... (226)
- Intratumoral and peritumoral Radiomics based on multi-phase contrast-enhanced CT for diagnosis of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma: a multicenter retrospective study  
*LIN Wenxiang, FENG Wenhui, YE Yongsong, WENG Bei, XIE Shanghuang, ZHONG Guimian, LIU Tianzhu* ..... (230)
- The value of peripheral blood miR-183 and miR-184 expression in judging the condition of patients with depression  
*GONG Ran, SHAN Yazhou, TIAN Yan, PENG Jincheng, KONG Xiangbo, GAO Hongyu* ..... (235)
- Effects of HFNC and NPPV on blood gas indicators and recurrence rate in patients with AECOPD complicated with type II respiratory failure  
*HAN Junxia, WANG Ju, WANG Yuhong* ..... (239)
- Clinical value of RDW, PLT and their ratio in predicting postpartum hemorrhage in older women undergoing repeat cesarean sections  
*XUE Limei, LIU Na, TANG Lianmin, DONG Yan, YANG Ruixue, XIA Xiaoli* ..... (243)
- Curative effect of diazepam combined with routine treatment and its influences on NLR, NSE and PCT in children with recurrent febrile convulsion  
*ZHONG Suli, WANG Li, HUA Yun, HUA Meiqin, ZUO Anxia* ..... (247)
- Plant-derived miR-2096-3p targets TAF15/FASN and significantly improves steatosis in a cell model of non-alcoholic fatty liver disease  
*CHEN Hui, WANG Jiahua* ..... (251)

|   |         |
|---|---------|
| Relationship between PLR , G-CSF , CCL17 levels and the severity of Mycoplasma pneumoniae infection in children<br><i>ZHANG Huaikun , LIU Yan , CAO Yuan</i> .....  | ( 255 ) |
| Effects of three minimally invasive surgical procedures on serum sCD166 , CRP and sICAM-5 levels in patients with ureteral calculi<br><i>FU Yajie , LUO Likun , YU Jingxuan , XU Shanshan , KAISAIER·Aji</i> .....  | ( 259 ) |
| Effect of modified Yinqiaosan on serum SAA , TNF- $\alpha$ , CRP and IL-17 in children with tonsillitis<br><i>LU Ling , CHEN Jiwei , YU Qinfang , ZHU Weixiong , SHEN Junying</i> .....   | ( 263 ) |
| Relationship between serum NT-pro BNP , ET-1 and the severity of patent ductus arteriosus in premature infants<br><i>YAO Mang , LIU Lina , FENG Lijuan , HUANG Huijie</i> .....   | ( 267 ) |
| Effect of patent ductus arteriosus on intestinal tissue oxygen saturation and hemodynamic indexes in premature infants and their correlation analysis<br><i>KANG Qian , HE Yong , DENG Bin , YIN Linlin</i> .....   | ( 271 ) |
| Correlation between the expression of blood PDW , D-D , and miR-223 and the severity and prognosis of children with severe MPP<br><i>QIU Xiao , DONG Yubin , CAO Yaqin</i> .....  | ( 275 ) |
| The value of PLT , NO and TIMP-1 levels in predicting the amount of bleeding in patients with postpartum hemorrhage after cesarean section<br><i>LIU Na , XUE Limei , YAHG Ruibing , LIU Xuncan , NING Chao</i> .....   | ( 279 ) |
| Relationship between peripheral blood REV-ERB $\alpha$ mRNA and miRNA-296-3p expressions and atrial remodeling in patients with non-valvular atrial fibrillation<br><i>WANG Weixin , LIU Xuexia , WANG Yuan , CHEN Jia , ZHOU Zhiming , CHEN Jianchao</i> .....                   | ( 283 ) |
| Analysis of allergen IgE in 492 infants and young children with AD in Lanzhou<br><i>YU Shaohua , REN Runxia , LIU Wenhong , YUAN Yuan , KANG Ting , ZHANG Renjuan , HE Chunfeng</i> .....   | ( 287 ) |
| The value of TLR4 , NF- $\kappa$ B , miR-146 a and miR-21 in predicting pulmonary infection in patients after hysterectomy<br><i>GAO Yanjun , JIA Xiaomei</i> .....   | ( 291 ) |
| Regulatory role and mechanism of circRNA_0000950 in Alzheimer's disease<br><i>CAO Zhongping , JIANG Yan , WU Lianghui , WANG Hongcai , YANG Hui</i> .....   | ( 295 ) |
| Expression levels of miR-20a and NOD2 mRNA in peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis and their prognostic value<br><i>SUN Zhuolin , LI Zuojun</i> .....   | ( 300 ) |
| Effect of low-dose esketamine and pentoethylquine hydrochloride on choking response and TLR4/NF- $\kappa$ B in patients undergoing breast surgery<br><i>ZHAO Yun , REN Xuejun , LI Ali</i> .....  | ( 304 ) |
| Analysis of the efficacy and mechanism of Ginkgo biloba extract combined with HD-tDCS in the treatment of elderly schizophrenia<br><i>HUANG Bin , ZHANG Kang , LIU Yanxia , HE Shenchen</i> .....   | ( 309 ) |
| Expression of FOXA1 and Pyk2 in Hirschsprung's disease<br><i>JIN Bei , ZHANG Jianan , WANG Min , LI Xinfang , KONGN Deshuai , ZHAO Ping</i> .....   | ( 313 ) |
| Study on the construction of a prediction model for hypertensive disorders complicating pregnancy by combining the sFlt-1/PLGF ratio , blood routine and biochemical indicators in early pregnancy<br><i>HOU Xuejing , LIU Chen , QI Junqiao , PEI Mengran , LU Chunmei</i> ..... | ( 317 ) |
| Predictive effect of serum IL-6 , ET-1 and sCD206 on the therapeutic efficacy of severe mycoplasma pneumonia in children<br><i>DONG Qian , LI Na , YU Guangzhi , CHEN Juan , YANG Lin</i> .....   | ( 322 ) |
| Expression of serum AGR and MHR in maintenance hemodialysis patients and their predictive value for death<br><i>LIU Jun , WANG Chaomin , WANG Henan</i> .....   | ( 326 ) |
| Efficacy of serum Hcy and PTX3 in predicting myocardial damage in children with rotavirus enteritis<br><i>XIE Rong , WEI Guodong , CHEN Yan , ZHENG Peipei , ZHANG Xiumin</i> .....   | ( 330 ) |

|  |       |
|--|-------|
| Relationship between the levels of IL-35 and NLRP3 in nasal mucosa and the clinical outcome of chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery<br><i>WU Jun, HE Jinqiang, FANG Yuxiang, HU Xianjin</i> .....   | (334) |
| The first quality analysis study of HLA-B27 nucleic acid detection reagents<br><i>HU Zebin, YOU Yanjun, ZHANG Wenxin, ZHANG Mi, YU Ting, GAO Fei</i> .....   | (338) |
| Pathogens of postoperative infection in elderly orthopedic patients and the predictive value of serum SIRI, SII and NLR<br><i>HE Surui, ZHANG Lingbo, WANG Xiangchao, WANG Junzhao, ZHANG Xiaotong</i> .....   | (342) |
| Application of extracorporeal shock wave lithotripsy combined with ureteroscopic lithotripsy in ureteral calculi and its effect on serum NO, ET-1 and prognosis<br><i>FAN Li, XIN Feng, LIU Jihua, YAO Dongwei, YANG Jianghua</i> .....                                | (346) |
| Effects of pemetrexed and docetaxel on short-term survival rate, ALI and serum tumor marker levels in patients with advanced non-small cell lung cancer who have failed first-line chemotherapy<br><i>BAI Hua, WANG Wenhui, LI Ruijun, YANG Dan, YIN Meifeng</i> ..... | (350) |
| Predictive value of NLR, dNLR for acute onset in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease<br><i>SUN Linlin, GANG Hongshan, JIAO Yaping, WU Ying, TIAN Jingjing</i> .....  | (354) |
| Evaluation of the severity of coronary artery lesions and its relationship with blood lipids in elderly patients with T2DM based on CCTA<br><i>XIAO Juncheng, ZHANG Huibin, XIE Yuhai, GAO Xu, JIANG Zhe, HA Jiuda, LIU Wei</i> .....                                  | (358) |
| Analysis of the carbapenemase genotypes in enterobacteriaceae<br><i>LIU Zhenjia, YANG Chunxia, MAO Yi, WANG Peng, FAN Xin</i> .....  | (362) |
| Effects of radical gastrectomy combined with loperatin on T cells, ONECUT2 and YAP levels in patients with gastric cancer<br><i>XU Yi, TANG Yan, HAN Shuanzhu, LI Dongyang, ZHANG Xinping</i> .....  | (366) |
| The diagnostic value of PSA, PCA3 combined with ultrasound images in prostate cancer biopsy<br><i>HAN Shujie, PANG Hongbo, DONG Yanxia</i> .....   | (370) |
| Predictive value of levels of serum CA125, CA724, HE4 and CEA for endometrial carcinoma and preoperative lymph node metastasis<br><i>LIU Na, JIA Hui, WEN Li, ZHANG Qingxia</i> .....  | (374) |
| Expression and significance of HMGB1, miR-410 and miR-200 in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus<br><i>YANG Fan, TANG Zhicheng, ZHANG Huayong</i> .....   | (378) |
| The predictive value of NE, IFN- $\gamma$ , $\alpha$ 1-AT levels and Treg/Th17 immune imbalance in patients with AECOPD complicated with respiratory failure<br><i>YU Ying, LU Dongxi, ZHAO Jing</i> .....   | (383) |

## REVIEWS

|   |       |
|---|-------|
| Application progress of EndoPredict (EP) assay in ER+/HER2- breast cancer patients<br><i>XU Jianfei, ZHOU Guanglin, WEI Fengxiang</i> ..... | (387) |
|---|-------|

# 基于数字PCR和二代测序技术对脓毒血症诊断的研究进展

史健<sup>1</sup> 雷静<sup>2</sup> 刘泽世<sup>2</sup> 熊朝亮<sup>2</sup> 耿燕<sup>1,2\*</sup>

**[摘要]** 脓毒血症迄今仍是全球关注的重点难题,早期明确病原学诊断是正确诊治脓毒血症的关键。血培养作为血流感染诊断的“金标准”,因其耗时长且不能常规培养苛养菌和病毒,难以满足临床快速诊断需求。数字PCR作为高灵敏度、高耐受性、无需标准曲线即可对病原体核酸绝对定量分析的新兴检测技术,可实现对病原体及部分耐药基因的快速检测。同时,二代测序技术无需培养,可以直接对患者标本核酸进行无偏倚检测、具有广泛的病原体检测范围、且检测结果受患者使用抗菌药物影响较小。近年来,数字PCR和二代测序在脓毒血症诊断方面得到广泛研究,因此,本文就数字PCR和二代测序技术的特点及在脓毒血症诊断中的应用进展进行综述,以为临床提供新思路。

**[关键词]** 脓毒血症;二代测序;数字PCR;感染;病原体

## Advances in the diagnosis of sepsis based on digital PCR and next-generation sequencing

SHI Jian<sup>1</sup>, LEI Jing<sup>2</sup>, LIU Zeshi<sup>2</sup>, XIONG Chaoliang<sup>2</sup>, GENG Yan<sup>1,2\*</sup>

(1. College of Medical Technology, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, China, 712000; 2. Department of Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China, 710004)

**[ABSTRACT]** Sepsis is still a major problem in the world. Early etiological diagnosis is the key to correct diagnosis and treatment of sepsis. Blood culture, as the “gold standard” for the diagnosis of bloodstream infection, is difficult to meet the needs of rapid clinical diagnosis because it takes a long time and can not routinely culture fastidious bacteria and viruses. As a new detection technology with high sensitivity, high tolerance and no need for standard curve, digital PCR can achieve rapid detection of pathogens and some drug resistance genes. At the same time, the second-generation sequencing technology does not need culture, can directly detect the nucleic acid of patient specimens without bias, has a wide range of pathogen detection, and the detection results are less affected by the use of antibiotics by patients. In recent years, digital PCR and second-generation sequencing have been widely studied in the diagnosis of sepsis. Therefore, this paper reviews the characteristics and application progress of digital PCR and second-generation sequencing technology in the diagnosis of sepsis, hoping to provide new ideas for clinical practice.

**[KEY WORDS]** Sepsis; Next-generation sequencing; dPCR; infection; pathogen

脓毒血症是指宿主对感染的异常反应导致危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>,作为一种全球范围内常见的感染性疾病,其病死率目前仍居高不下。根据一项2017年全球4 890万例脓毒血症病例统计显示,每年至少有1 100万例患者死于脓毒血症,

占全球所有死亡病例的19.7%<sup>[2]</sup>。对于脓毒血症或感染性休克患者,每延迟1 h给予靶向抗菌药物治疗,其死亡率就会增加7.6%<sup>[3]</sup>。因此,早期、精准、全面地获取病原体信息对临床优化治疗方案具有重要意义。目前,血培养(Blood Culture, BC)

基金项目:陕西省重点研发计划(2023-YBSF-412)

作者单位:1. 陕西中医药大学医学技术学院,陕西,咸阳 712000

2. 西安交通大学第二附属医院检验科,陕西,西安 710004

\*通信作者:耿燕, E-mail: wsw87679358@163.com

仍是诊断血流感染(blood stream infection, BSI)的“金标准”,但因其培养周期长、难以常规培养苛养菌和病毒等,导致病原体检测范围相对狭窄、阳性检出率较低<sup>[4]</sup>。近年来,伴随分子诊断技术的发展,除了基于阳性血培养的病原体检测方法,也相继出现了一些可直接在全血中检测病原体的方法。其中,实时荧光定量 PCR(Quantitative Real-time PCR, qPCR)、微阵列技术、基于纳米颗粒的分析等方法,虽然将周转时间(turnaround time, TAT)缩短至数小时<sup>[5-8]</sup>,但血液中病原体负荷在感染早期常低于这些方法的检测下限。相比较,数字 PCR(digital PCR, dPCR)为解决这些挑战提供了许多优势<sup>[9]</sup>,其在 BSI 研究中已被证明具有较高的敏感性和特异性,可将 TAT 缩短至 4 h 左右,同时对抗微生物耐药性(Antimicrobial resistance, AMR)基因检测能力强,能够监测病原体的定量变化,指导临床及时调整用药治疗方案;二代测序(Next-generation sequencing, NGS)技术可以获得丰富的病原体信息,在罕见感染和难治性疾病的诊断方面可能具有更大的潜力<sup>[10-11]</sup>。因此,本文就 dPCR 和 NGS 技术的特点及在脓毒血症诊断中的应用进展进行探讨。

## 1 数字 PCR 和二代测序技术的特点

### 1.1 数字 PCR 技术的特点

数字 PCR 也称第三代 PCR,“数字 PCR”的概念于 1999 年首次由 Kinzler 和 Vogelstein<sup>[12]</sup>提出。在 dPCR 检测过程中,将样本划分为单个分子水平,然后进行 PCR 扩增,获得全或无(即数字)信号,并分析目标分子的性质或使用泊松分布计算目标分子的起始浓度<sup>[13]</sup>。dPCR 的灵敏度主要由检测器的灵敏度、PCR 扩增效率和反应单元数目来决定。根据反应单元的形成方式不同,dPCR 可分为三种类型:芯片式、微流控芯片式和微滴式<sup>[14]</sup>。其中,微滴式数字 PCR(droplet digital PCR, ddPCR)临床应用最为常见。与传统荧光 PCR 不同的是,dPCR 是不依赖于额外标准曲线即可对目标序列进行绝对定量的分子诊断技术,具有高耐受性,高灵敏度、高精度、不易受到扩增效率影响等优点<sup>[15-16]</sup>。

### 1.2 二代测序技术的特点

NGS 也称下一代测序或高通量测序,是不依赖于传统培养,将高通量测序与生物信息学分析相结合,允许数千至数十亿个 DNA 片段同时独立测序的技术<sup>[17]</sup>。NGS 可分为全基因组测序

(Whole-genome Sequencing, WGS)、靶向下一代测序(Targeted Next-generation Sequencing, tNGS)及宏基因组下一代测序(Metagenomics Next-generations Sequencing, mNGS)。WGS 通常研究整个基因组,包括编码、非编码和线粒体 DNA,主要用于多种微生物病原体的同时鉴定、分型和(或)抗菌药物敏感性预测,适用于新发传染病与目标疾病的基因组变异分析<sup>[18-19]</sup>。tNGS 侧重于基因组中特定的基因编码区,测序深度通常更大(1 000×以上),可以提高灵敏度和准确性,减少需要分析的数据负担<sup>[20-21]</sup>。但其在测序之前,需要通过某些方法富集特定的靶标,如针对特定基因的多重 PCR,因而结果可能会引入靶偏倚。与 tNGS 不同,mNGS 允许直接从患者标本中进行泛核酸检测,该方法非选择性地扩增特定靶标,允许无偏检测所有微生物群、抗性标记、毒力因子、甚至与不同疾病状态相关的宿主生物标记,因而具有直接从患者标本进行无假设诊断的优势<sup>[18-19]</sup>。相比 BC, NGS 分析时间更短、可无偏倚性检测、检测结果受患者使用抗生素影响较小,为诊断感染性疾病提供了有力证据,且在随访中具有半定量价值<sup>[22]</sup>。

## 2 数字 PCR 和二代测序技术在脓毒血症诊断中的应用进展

### 2.1 数字 PCR 在脓毒血症诊断中的应用进展

目前,dPCR 已被应用于多个临床领域,除癌症监测的液体活检和基因异常检测的无创产前检查外<sup>[9, 23-24]</sup>,还作为血液或其他临床样本中病原体鉴定、严重程度评估、预后和治疗指导的潜在工具<sup>[16]</sup>。在病原体鉴定方面,Wouters 等<sup>[25]</sup>研究发现,ddPCR 能够在 4 h 内检测全血中含量极少的病原体 DNA;且在诊断 BSI 的准确性方面,以 BC 为基准,ddPCR 检测 BSI 的总体敏感性为 80% (95%CI: 52~96),特异性为 87% (95%CI: 69~96)。对革兰阳性菌与阴性菌检测敏感性(约 70%)和特异性(约 90%)结果相似;对于真菌检测,ddPCR 的敏感性为 60% (95%CI: 15~95),特异性为 100% (95%CI: 91~100)。在病毒检测方面,Yuan 等<sup>[26]</sup>开发了一种基于 ddPCR 定量测定 HIV DNA 的方法,为抗逆转录病毒治疗后,无法检测到血浆 RNA 水平的患者提供 DNA 负荷信息。此外,有研究<sup>[27]</sup>发现,相比 qPCR, ddPCR 检测 EBV DNA 敏感性更高,有利于临床 EBV 病毒感染的早期诊断。

由于 ddPCR 的敏感度高达 1~10 CFU/mL,且培养的 CFU 数/mL 与 ddPCR 检测到的基因拷贝数/mL 几乎完全相关<sup>[28]</sup>,通过检测血液中病原体的拷贝数,可在一定程度上反映抗感染的疗效。在预后评估与指导治疗方面,有研究<sup>[29-30]</sup>表明,通过 ddPCR 动态监测病原体 DNA 载量变化,可用于判断 BSI 患者的抗生素疗效和更准确的预后评估。Tedim 等<sup>[28]</sup>通过对 4 种最重要的 BSI 细菌病原体 (*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Staphylococcus aureus*、*Enterococcus*) DNA 进行定量稀释检测,发现 ddPCR 在 BSI 诊断和(或)严重程度分层中的潜力,将 ddPCR 应用于患者的血液样本,可以提高诊断和缩短 TAT,改善病人的预后。

对于耐药基因,Abram 等<sup>[31]</sup>基于一种创新集成的一步血液 ddPCR 以及用于液滴分析的高通量 3D 粒子计数器系统,通过使用 *bla*<sub>CTX-M-9</sub> 家族 ESBLs 模型系统,证明了无需 BC 或样品处理,即可从全血样本中靶向检测革兰阳性菌耐药基因 (*vanA*、*nuc* 和 *mecA*) 和革兰阴性菌耐药基因 ESBLs (*bla*<sub>CTX-M-1</sub> 和 *bla*<sub>CTX-M-2</sub> 家族) 和 CREs (*bla*<sub>OXA-48</sub> 和 *bla*<sub>KPC</sub>)。以上研究表明,ddPCR 对于指导早期、适当的治疗和改善抗生素管理以应对 BSI 和抗生素耐药方面具有巨大潜力。

## 2.2 二代测序在脓毒血症诊断中的应用进展

NGS 自 2014 年首次被应用于 1 例中枢神经系统钩体病患者的成功诊断后<sup>[32]</sup>,目前已广泛应用于诊断多种感染性疾病,特别对于呼吸道感染,NGS 已被用于不同呼吸道标本的检测,如痰液、肺泡灌洗液等。此外,NGS 在脓毒血症患者血液标本检测中亦得到广泛应用。Grumaz 等<sup>[33]</sup>通过对脓毒血症发作时及之后的 6 个不同时间点采集血样并分离出游离循环 DNA (cell-free DNA, cf DNA),进行 NGS 和脓毒血症量化评分 (sepsis indicating quantifier, SIQ) 计算分析。结果显示,BC 阳性率在脓毒血症发作时最高 (33%),而 NGS 的阳性率在不同的时间点均为 70% 左右。在整个研究期间,BC 阳性率为 11%,而对所有患者的 cfDNA 进行 NGS 和 SIQ 计算,发现 96% 的脓毒血症发作时间点的阳性 NGS 结果是可信的。证明了在脓毒血症患者的血浆样本中使用 cf DNA 基于 NGS 进行诊断的总体可行性。

在病原学诊断方面, Lee 等<sup>[34]</sup>通过对 48 例脓毒血症患者进行 BC 和 NGS 分析,排除皮肤共生菌后,NGS 和 BC 的阳性率分别为 62.5% 和 14.5% ( $P < 0.001$ )。且在 NGS 阳性 BC 阴性病例中,NGS

额外检出 2 例耶氏肺孢子菌,1 例钩端螺旋体,说明 NGS 在检测 BC 难以培养的病原体时具有优势。同时,通过对抗菌药物使用前后分别进行 BC 和 NGS,发现 NGS 比 BC 具有更高的敏感性,并且可能能够在抗生素治疗的情况下检测微生物。此外,当 NGS 和 BC 联用时,BC 阳性的患者数量从 29% 增加到 47.9% ( $P = 0.033$ )。以上研究表明,基于 NGS 检测血浆 cfDNA 在脓毒血症病原学诊断方面具有一定优势,特别对于混合感染以及难以或不能培养的病原体。

## 3 总结与展望

相比 BC,dPCR 有望比 BC 平均提前 2~3 天获得完整的病原体信息,从而更早启动靶向抗感染治疗,改善患者的预后,缩短住院时间并减少耐药菌的产生。然而,dPCR 应用于脓毒血症诊断,还存在以下挑战:包括检测病原体有限、易污染而产生假阳性结果,临床检测尚无国家或行业标准、缺乏商品化的室内质控、成本高昂等。

相比 BC,NGS 具有较高敏感性与特异性、病原体覆盖度广、TAT 相对较短且受经验用药影响较小。然而,NGS 应用于脓毒血症诊断还存在以下挑战:包括检测成本高、不同检测机构病原体数据库的完整性和准确性缺乏统一标准、不同厂家测试产品的病原体检测判读阈值尚缺乏公认判读标准、通过 NGS 诊断不同病原体的临界值及其在脓毒血症中的临床应用仍不明确、宿主高背景核酸增加了致病病原体的区分难度、临床标本中低浓度致病病原体采用常规 mNGS 策略可能会漏检、且微生物基因组的低覆盖度导致对特定耐药基因或毒力基因的分析难以实现。

综上所述,临床应基于 dPCR 和 NGS 的特点,根据不同应用场景合理选择应用,如 dPCR 可能适用于血流感染常见病原体及 AMR 基因快检,而 NGS 检测的病原体范围更广,可作为 dPCR 的额外补充,更适合辅助诊断血流感染。相信随着 dPCR 自动化检测流程的实现;NGS 方法上的改进,dPCR 和 NGS 技术将会在脓毒血症临床诊断实践中更加完善并普及。

## 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *Jama*, 2016, 315(8): 801-10.

- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [3] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(6): 1589-96.
- [4] 陈晗璐, 吴盛海. 血培养阴性血流感染影响因素及实验室检测研究进展 [J]. *检验医学*, 2022, 37(7): 688-694.
- [5] Walker T, Dumadag S, Lee CJ, et al. Clinical Impact of Laboratory Implementation of Verigene BC-GN Microarray-Based [J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(7): 1789-1796.
- [6] van den Brand M, van den Dungen FAM, Bos MP, et al. Evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of bacterial [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 018-2010.
- [7] Zhang C, Zheng X, Zhao C, et al. Detection of pathogenic microorganisms from bloodstream infection specimens using [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 018-31200.
- [8] Dubourg G, Raoult D, Fenollar F. Emerging methodologies for pathogen identification in bloodstream infections: an update [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019, 19(2): 161-173.
- [9] Caswell R C, Snowsill T, Houghton J A L, et al. Noninvasive Fetal Genotyping by Droplet Digital PCR to Identify Maternally Inherited Monogenic Diabetes Variants [J]. *Clin Chem*, 2020, 66(7): 958-965.
- [10] Lin K, Zhang HC, Zhao YH, et al. The direct application of plasma droplet digital PCR in the ultra-early pathogen detection and warning during sepsis: Case reports [J]. *J Infect Public Health*, 2022, 15(4): 450-454.
- [11] Hu B, Tao Y, Shao Z, et al. A Comparison of Blood Pathogen Detection Among Droplet Digital PCR, Metagenomic Next-Generation Sequencing, and Blood Culture in Critically Ill Patients With Suspected Bloodstream Infections [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 641202.
- [12] Vogelstein B, Kinzler KW. Digital PCR [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(16): 9236-9241.
- [13] Sedlak RH, Jerome KR. Viral diagnostics in the era of digital polymerase chain reaction [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(1): 1-4.
- [14] 赵治国, 崔强, 赵林立, 等. 微滴数字PCR技术应用进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2017, 37(6): 93-96.
- [15] 张瑾, 张娟, 徐翻飞, 等. 数字PCR技术及在病原微生物检测中的应用 [J]. *口岸卫生控制*, 2019, 24(5): 16-20.
- [16] Merino I, De La Fuente A, Domínguez-Gil M, et al. Digital PCR applications for the diagnosis and management of infection in critical care medicine [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 63.
- [17] Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection [J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 319-338.
- [18] Pei XM, Yeung MHY, Wong ANN, et al. Targeted Sequencing Approach and Its Clinical Applications for the Molecular Diagnosis of Human Diseases [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 493.
- [19] Mitchell SL, Simner PJ. Next-Generation Sequencing in Clinical Microbiology: Are We There Yet? [J]. *Clin Lab Med*, 2019, 39(3): 405-418.
- [20] Bewicke-Copley F, Arjun Kumar E, Palladino G, et al. Applications and analysis of targeted genomic sequencing in cancer studies [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17: 1348-1359.
- [21] Charre C, Ginevra C, Sabatier M, et al. Evaluation of NGS-based approaches for SARS-CoV-2 whole genome characterisation [J]. *Virus Evol*, 2020, 6(2): veaa075.
- [22] Goldberg B, Sichtig H, Geyer C, et al. Making the Leap from Research Laboratory to Clinic: Challenges and Opportunities for Next-Generation Sequencing in Infectious Disease Diagnostics [J]. *Mbio*, 2015.6(6): e01888-15.
- [23] Boldrin E, Mazza M, Piano MA, et al. Putative Clinical Potential of ERBB2 Amplification Assessment by ddPCR in FFPE-DNA and cfDNA of Gastroesophageal Adenocarcinoma Patients [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2180.
- [24] Shirai R, Osumi T, Sato-Otsubo A, et al. Quantitative assessment of copy number alterations by liquid biopsy for neuroblastoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2022, 61(11): 662-669.
- [25] Wouters Y, Dalloyaux D, Christenhusz A, et al. Droplet digital polymerase chain reaction for rapid broad-spectrum detection of bloodstream infections [J]. *Microb Biotechnol*, 2020, 13(3): 657-668.
- [26] Yuan L, Liu Z, Zhang X, et al. Development of a droplet digital polymerase chain reaction assay for the sensitive detection of total and integrated HIV-1 DNA [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(6): 729-736.
- [27] 林卫虹, 叶俊凯, 罗景燕, 等. 数字PCR和荧光定量PCR技术在EB病毒核酸定量检测中的应用比较 [J]. *中国处方药*, 2022, 20(06): 142-144.
- [28] Tedim AP, Merino I, Ortega A, et al. Quantification of bacterial DNA in blood using droplet digital PCR: a pilot study [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2024, 108(1): 116075.
- [29] Shao Z, Zhu J, Wei Y, et al. Pathogen load and species monitored by droplet digital PCR in patients with bloodstream infections: A prospective case series study [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 771.
- [30] Zhao Y, Lin K, Zhang H, et al. Evaluation of droplet digital PCR rapid detection method and precise diagnosis and treatment for suspected sepsis (PROGRESS): a study protocol for a multi-center pragmatic randomized controlled trial [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 630.
- [31] Abram TJ, Cherukury H, Ou CY, et al. Rapid bacterial detection and antibiotic susceptibility testing in whole blood using one-step, high throughput blood digital PCR [J]. *Lab Chip*, 2020, 20(3): 477-489.
- [32] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, et al. Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(25): 2408-17.
- [33] Grumaz C, Hoffmann A, Vainshtein Y, et al. Rapid Next-Generation Sequencing-Based Diagnostics of Bacteremia in Septic Patients [J]. *J Mol Diagn*, 2020, 22(3): 405-418.
- [34] Lee IK, Chang JP, Huang WC, et al. Comparative of clinical performance between next-generation sequencing and standard blood culture diagnostic method in patients suffering from sepsis [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022, 55(5): 845-852.

# 霍乱弧菌核酸检测试剂国家参考品的建立

麻婷婷<sup>1,2,3</sup> 刘飞<sup>4</sup> 胡晋君<sup>1,2,3</sup> 许四宏<sup>1,2,3\*</sup> 周海卫<sup>1,2,3\*</sup>

**[摘要]** **目的** 建立霍乱弧菌核酸检测试剂国家参考品并制定质量标准。**方法** 收集并筛选霍乱弧菌核酸阳性和阴性细菌培养物样本,建立霍乱弧菌核酸检测试剂国家参考品,并对参考品稳定性和均匀性进行评价;经7个实验室的协作标定,依据标定结果制定国家参考品质量标准。**结果** 霍乱弧菌核酸检测试剂国家参考品包括阳性8份、阴性10份、重复性2份和检测限2份。参考品均匀性符合要求。冻融1次、2~8℃及室温(25℃)环境中放置7天均不影响参考品的稳定性。国家参考品的质量标准为阳性符合率8/8,阴性符合率10/10,重复两个浓度水平Ct值的变异系数均不高于5.0%,L1和L2要求1:10<sup>4</sup>稀释或更高浓度时应均为霍乱弧菌阳性。检测限和重复性参考品L1、L2、R1和R2分别赋值为3.9×10<sup>7</sup> U/mL、2.4×10<sup>7</sup> U/mL、7.3×10<sup>7</sup> U/mL和6.3×10<sup>7</sup> U/mL。**结论** 建立了霍乱弧菌核酸检测试剂国家参考品,可用于相关试剂的质量控制及评价。

**[关键词]** 霍乱弧菌;核酸检测;参考品;质量评价

## Establishment of national reference materials for *Vibrio cholerae* nucleic acid detection reagents

MA Tingting<sup>1,2,3</sup>, LIU Fei<sup>4</sup>, HU Jinjun<sup>1,2,3</sup>, XU Sihong<sup>1,2,3\*</sup>, ZHOU Haiwei<sup>1,2,3\*</sup>

(1. Division II of In Vitro Diagnostics for Infectious Diseases, Institute for In Vitro Diagnostics Control, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Medical Devices, Beijing, China, 100050; 3. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of In Vitro Diagnostics, Beijing, China, 100050; 4. Hunan Institute For Drug Control, Changsha, Hunan, China, 410001)

**[ABSTRACT]** **Objective** To develop a national reference panel for *Vibrio cholerae* nucleic acid tests and establish the relative quality requirements. **Methods** The bacterium culture samples positive and negative for nucleic acid of *Vibrio cholerae* were collected and screened to establish a national reference panel for *Vibrio cholerae* nucleic acid tests. The stability and homogeneity of the reference panel were evaluated, and the quality criterion of the reference panel was established by through collaborative calibration involving seven laboratories. **Results** The national reference panel consists of 8 positive, 10 negative, 2 precision and 2 lower detection limit samples. The homogeneity of the reference panel meets the requirements, and the stability of the reference panel was not affected by freezing and thawing once, storing for 7 days at 2~8℃ and room temperature (25℃). The quality requirements of the national reference panel are that the positive coincidence rate is 8/8, and the negative coincidence rate is 10/10. For precision, the coefficient of variation (CV) of the Ct value at the two concentration levels is not higher than 5.0%. For the limit of minimum detection, a dilution ratio of 1:10<sup>4</sup> or higher concentrations on L1 and L2 should be positive for nucleic acid of *Vibrio cholerae*. Precision and lower detection limit samples L1, L2, R1 and R2 are assigned as 9×10<sup>7</sup> U/mL, 2.4×10<sup>7</sup> U/mL, 7.3×10<sup>7</sup> U/mL, and 6.3×10<sup>7</sup> U/mL. **Conclusion** A national reference panel for *Vibrio cholerae* nucleic acid tests has been established. This panel can be used for quality control and evaluation of related diagnostics.

**[KEY WORDS]** *Vibrio cholerae*; Nucleic acid tests; Reference panel; Quality requirements

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2305300),国家科技重大专项(2018ZX10102001)

作者单位:1. 中国食品药品检定研究院体外诊断试剂检定所传染病诊断试剂二室,北京 100050

2. 国家药品监督管理局医疗器械质量研究与国家重点实验室,北京 100050

3. 国家药品监督管理局体外诊断试剂质量研究与国家重点实验室,北京 100050

4. 湖南省药品检验检测研究院,湖南,长沙 410001

\*通信作者:许四宏, E-mail: xushong@nifdc.org.cn; 周海卫, E-mail: zhouhaiwei@nifdc.org.cn

霍乱弧菌属弧菌科弧菌属,呈弯杆状或逗点状的革兰氏阴性菌。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)根据O抗原生化性状、特异性及致病性等差异,将霍乱弧菌分为O1血清群、非O1血清群和不典型O1血清群<sup>[1]</sup>。霍乱弧菌有多个血清群,目前仅有O1和O139血清群能致病<sup>[2]</sup>。因此本次参考品的阳性原料只选用了这两个血清群。霍乱弧菌是引发急性胃肠疾病霍乱的病原体<sup>[3]</sup>。实验室常用的检测方法有病原体分离、免疫学诊断、分子生物学方法等<sup>[4]</sup>。荧光PCR法检测是临床应用最广的检测手段<sup>[5]</sup>。目前无霍乱弧菌的国际标准品或参考品,相关试剂也无系统的质量评价和统一的质量标准。

## 1 材料与方法

### 1.1 参考品原料

61份病原菌分离培养物(编号分别为S01~S61,包括10份拟态弧菌、10份溶藻弧菌、10份创伤弧菌、15份霍乱弧菌、6份副溶血弧菌、7份河流弧菌和3份弗尼斯弧菌),均来自于中国疾病预防控制中心传染病所。所有细菌培养液均经过灭活处理,保存于-70℃及以下条件。

### 1.2 主要仪器与试剂

1379生物安全柜(美国赛默飞世尔科技公司),SLAN-96P实时荧光定量PCR仪(上海宏石),ABI7500(美国赛默飞世尔科技公司),NP968-C核酸提取仪(西安天隆生物科技有限公司),QX200数字PCR(Bio-Rad Laboratories Inc., Bio-Rad公司),TD-1数字PCR平台(新羿生物科技有限公司),DQ24数字PCR平台(苏州思纳福医疗科技有限公司),QIAcuity数字PCR平台(凯杰生物)。

样本初筛使用苏州天隆、上海之江、圣湘生物和华大基因的霍乱弧菌核酸检测试剂盒、副溶血弧菌核酸检测试剂盒、拟态弧菌核酸检测试剂盒、创伤弧菌核酸检测试剂盒和河弧菌核酸检测试剂盒。协作标定使用7种霍乱弧菌核酸检测试剂(简称A~G)。稳定性和均匀性研究使用江苏硕世的霍乱弧菌核酸检测试剂盒。

### 1.3 参考品的制备

使用6种弧菌核酸检测试剂对参考品原料初筛。筛选及确认后的原料样本经离心和稀释处理后,制备阳性、阴性、重复性及检测限参考品。

### 1.4 稳定性和均匀性

本参考品为定性用。选择检测限参考品L1和L2,分别经2~8℃和室温环境中及冻融1次等处理后使用定性霍乱弧菌核酸检测试剂盒进行检测,以评价其短期稳定性。

选择重复性参考品R1和R2进行均匀性研究。分别随机抽取5支R1和R2,去离子水1:10稀释后使用定性霍乱弧菌核酸检测试剂盒进行检测,每支样本重复检测3次。

### 1.5 参考品协作标定及核酸定值

使用7家企业的检测试剂对参考品进行协作标定。依据试剂说明书进行检测并判定结果。依据标定结果制定参考品质量标准。

使用QX200数字PCR、TD-1数字PCR平台、DQ24数字PCR平台和QIAcuity数字PCR平台,在6个实验室(简称1~6)进行核酸定值研究。

### 1.6 统计学分析

均匀性数据分析:使用Excel 2016软件,计算统计量CV,当 $CV \leq 5\%$ ,表明参考品是均匀的。稳定性数据分析:使用的统计学方法为配对T检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

定值结果分析:使用Excel 2016软件,计算了定值结果的均值(mean)和中位值(median)统计值浓度,参考已建立的定值统计方法,为避免出现定值偏倚,取中位值作为重复性和检测限的定值浓度<sup>[6]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 原料的筛选及参考品的基本信息

原料样本经PCR扩增、检测、分型,确定其型别。从中筛选8份霍乱弧菌核酸为阳性的样本(包括6份O1血清群、2份O139血清群)作为阳性参考品;10份霍乱弧菌核酸为阴性的样本(包括副溶血弧菌和弗尼斯弧菌各1份;拟态弧菌、溶藻弧菌、河流弧菌、创伤弧菌各2份)作为阴性参考品;检测限参考品和重复性参考品各2份(分别为霍乱弧菌O1血清群和O139血清群)。见表1。

### 2.2 参考品制备

选择8份阳性使用生理盐水稀释后为阳性参考品P1~P8,选择10份阴性使用生理盐水稀释后为阴性参考品N1~N10,选择S01和S07使用生理盐水稀释后为检测限参考品L1~L2,选择S11和S13使用生理盐水稀释后为重复性参考品R1~R2。装量均为0.5 mL/支。参考品具体处理参见表1。

表1 霍乱弧菌核酸检测试剂国家参考品组成

| 参考品类型  | 样本编号  | 原料编号 | 稀释度   | 病原体名称 | 型别       |  |
|--------|-------|------|-------|-------|----------|--|
| 阳性参考品  | P1    | S01  | 1:500 | 霍乱弧菌  | O1 血清群   |  |
|        | P2    | S06  | 1:10  |       | O1 血清群   |  |
|        | P3    | S07  | 1:10  |       | O139 血清群 |  |
|        | P4    | S09  | 1:10  |       | O1 血清群   |  |
|        | P5    | S10  | 1:100 |       | O1 血清群   |  |
|        | P6    | S12  | 1:100 |       | O1 血清群   |  |
|        | P7    | S13  | 1:100 |       | O139 血清群 |  |
|        | P8    | S14  | 1:10  |       | O1 血清群   |  |
|        | 阴性参考品 | N1   | S16   | 1:50  | 副溶血弧菌    |  |
|        |       | N2   | S22   | 1:50  | 拟态弧菌     |  |
| N3     |       | S32  | 1:50  | 溶藻弧菌  |          |  |
| N4     |       | S46  | 1:50  | 河流弧菌  |          |  |
| N5     |       | S45  | 1:50  | 弗尼斯弧菌 |          |  |
| N6     |       | S61  | 1:50  | 创伤弧菌  |          |  |
| N7     |       | S23  | 1:50  | 拟态弧菌  |          |  |
| N8     |       | S33  | 1:50  | 溶藻弧菌  |          |  |
| N9     |       | S42  | 1:50  | 河流弧菌  |          |  |
| N10    |       | S53  | 1:50  | 创伤弧菌  |          |  |
| 检测限参考品 | L1    | S01  | 1:10  | 霍乱弧菌  | O1 血清群   |  |
|        | L2    | S07  | 1:10  |       | O139 血清群 |  |
| 重复性参考品 | R1    | S12  | 1:5   | 霍乱弧菌  | O1 血清群   |  |
|        | R2    | S13  | 1:5   |       | O139 血清群 |  |

### 2.3 均匀性及稳定性研究

重复性参考品(R1和R2)进行均匀性检测,Ct值的CV结果分别为1.36%和1.83%提示均匀性较好。见表2。稳定性考察结果显示:室温(25℃)及2-8℃环境中放置7天、冻融1次等条件下,P值分别为0.12、0.60和0.98,差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

表2 均匀性检测结果

| 重复性参考品 | Ct值   |       |       | CV(%) |
|--------|-------|-------|-------|-------|
|        | 检测1   | 检测2   | 检测3   |       |
| R1-1   | 19.32 | 19.25 | 19.14 | 1.36  |
| R1-2   | 19.28 | 19.30 | 19.35 |       |
| R1-3   | 19.26 | 19.29 | 19.47 |       |
| R1-4   | 19.52 | 19.37 | 19.41 |       |
| R1-5   | 20.03 | 19.85 | 19.90 |       |
| R2-1   | 19.52 | 19.64 | 19.37 | 1.83  |
| R2-2   | 19.45 | 19.43 | 19.37 |       |
| R2-3   | 19.64 | 19.47 | 19.59 |       |
| R2-4   | 19.95 | 19.76 | 19.94 |       |
| R2-5   | 20.54 | 20.25 | 20.23 |       |

### 2.4 协作标定结果及质量标准

检测阳性参考品(P1~P8),6种试剂的阳性符合率为8/8,1种试剂为7/8;检测阴性参考品(N1~N10),7种试剂的阴性符合率均为10/10;检测重复性参考品(2个不同浓度水平R1和R2)10次,5种试剂的CV均不大于5%,1种试剂R1(1:100)CV为8.6%,1种试剂R2无法检出;检

表3 稳定性考察结果

| 参考品编号 | 稀释倍数   | Ct值    |       |        |       |
|-------|--------|--------|-------|--------|-------|
|       |        | -20℃对照 | 室温7天  | 2-8℃7天 | 冻融1次  |
| L1    | 10     | 18.92  | 19.03 | 19.46  | 19.65 |
|       | 100    | 22.35  | 22.52 | 22.79  | 23.00 |
|       | 1 000  | 25.84  | 26.13 | 26.23  | 26.40 |
| L2    | 10 000 | 29.19  | 29.57 | 29.49  | 29.77 |
|       | 10     | 21.29  | 27.21 | 22.85  | 24.45 |
|       | 100    | 24.93  | 30.64 | 26.41  | 27.99 |
|       | 1 000  | 28.74  | 33.75 | 29.84  | 31.64 |
|       | 10 000 | 32.50  | 38.38 | 33.13  | 34.98 |
| P值    | -      | -      | 0.12  | 0.60   | 0.98  |

注:表中列的Ct值为两次独立检测结果的算术均值,“-”不涉及该项目。

测检测限参考品(L1和L2),5种试剂检测L1和L2的1:10<sup>4</sup>稀释及更高浓度结果均为阳性,1种试剂检测L1的1:10<sup>4</sup>和L2的1:10<sup>3</sup>的稀释度及更低浓度为阴性,1种试剂检测L1的1:10<sup>6</sup>及更高浓度为阳性。见表4。由此,制定参考品标准为:P1~P8要求均为霍乱弧菌核酸阳性,且与预期霍乱弧菌型别一致(适用时);N1~N10要求均为霍乱弧菌核酸阴性;L1和L2的1:10<sup>4</sup>稀释或更高浓度时应均为霍乱弧菌阳性,且与预期霍乱弧菌型别一致(适用时);对R1和R2的两个稀释度各重复检测10次,应均为霍乱弧菌阳性且与预期霍乱弧菌型别一致(适用时),且霍乱弧菌靶通道Ct值(或其它检测值)的变异系数(CV,%)均不大于5.0%(适用时)。

### 2.5 核酸定值结果

共6个实验室、采用4种数字PCR平台进行核酸定值研究。参考NIBSC核酸标准品赋值方式,本参考品中检测限和重复性参考品L1、L2、R1和R2分别赋值为3.9×10<sup>7</sup> U/mL、2.4×10<sup>7</sup> U/mL、7.3×10<sup>7</sup> U/mL和6.3×10<sup>7</sup> U/mL,其中U为unit的缩写。见表5。

## 3 讨论

气候变化、局部冲突、被迫迁徙和新冠大流行等对经济和社会造成的破坏,使一些多年未受霍乱影响的国家(如海地、黎巴嫩等)再次出现了霍乱疫情<sup>[7-8]</sup>。WHO统计数据表明,截至2023年12月15日,全球本年度报告的霍乱病例数已超过2022年(超过66.7万例,死亡4 000人)<sup>[9]</sup>。全球霍乱控制工作组(The Global Task Force on Cholera Control, GTFCC)模型显示如果不采取行动,仅人口增长和城市化就可能未来20年病例增加一

表4 霍乱弧菌核酸检测试剂国家参考品协作标定结果

| 试剂 | 阳性符合率<br>(P1~P8) | 阴性符合率<br>(N1~N10) | 重复性(CV,%)    |               |              |               | 检测限               |                   |
|----|------------------|-------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|-------------------|-------------------|
|    |                  |                   | R1<br>(1:10) | R1<br>(1:100) | R2<br>(1:10) | R2<br>(1:100) | L1                | L2                |
| A  | 8/8              | 10/10             | 0.4          | 1.0           | 0.6          | 1.5           | 1:10 <sup>6</sup> | 1:10 <sup>6</sup> |
| B  | 8/8              | 10/10             | 0.6          | 0.7           | 0.8          | 0.8           | 1:10 <sup>6</sup> | 1:10 <sup>6</sup> |
| C  | 8/8              | 10/10             | 0.4          | 0.4           | 0.9          | 0.5           | 1:10 <sup>5</sup> | 1:10 <sup>4</sup> |
| D  | 8/8              | 10/10             | 0.9          | 0.5           | 0.7          | 1.6           | 1:10 <sup>6</sup> | 1:10 <sup>4</sup> |
| E  | 8/8              | 10/10             | 4.0          | 8.6           | 4.2          | 4.0           | 1:10 <sup>3</sup> | 1:10 <sup>2</sup> |
| F  | 8/8              | 10/10             | 0.9          | 1.1           | 0.3          | 0.9           | 1:10 <sup>7</sup> | 1:10 <sup>5</sup> |
| G  | 7/8              | 10/10             | 0.2          | 0.2           | -            | -             | 1:10 <sup>6</sup> | 1:10 <sup>2</sup> |

注：“-”表示检测结果为阴性。

表5 检测限和重复性参考品定值结果

| 样本编号 | 1                    | 2                    | 3                    | 4                    | 5                    | 6                    | 中位值                  | 均值                   |
|------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| L1   | 6.32×10 <sup>8</sup> | 4.60×10 <sup>7</sup> | 1.46×10 <sup>6</sup> | 2.30×10 <sup>7</sup> | 9.32×10 <sup>7</sup> | 3.11×10 <sup>7</sup> | 3.85×10 <sup>7</sup> | 1.38×10 <sup>8</sup> |
| L2   | 1.78×10 <sup>8</sup> | 1.38×10 <sup>7</sup> | 9.33×10 <sup>6</sup> | 9.42×10 <sup>6</sup> | 2.09×10 <sup>7</sup> | 2.62×10 <sup>7</sup> | 2.36×10 <sup>7</sup> | 6.37×10 <sup>7</sup> |
| R1   | 6.70×10 <sup>8</sup> | 3.02×10 <sup>7</sup> | 7.05×10 <sup>6</sup> | 4.43×10 <sup>7</sup> | 7.73×10 <sup>7</sup> | 6.80×10 <sup>7</sup> | 7.27×10 <sup>7</sup> | 1.95×10 <sup>8</sup> |
| R2   | 6.35×10 <sup>8</sup> | 6.76×10 <sup>7</sup> | 8.09×10 <sup>6</sup> | 5.00×10 <sup>7</sup> | 7.70×10 <sup>7</sup> | 3.36×10 <sup>7</sup> | 6.35×10 <sup>7</sup> | 2.47×10 <sup>8</sup> |

注：单位 copies/mL。

倍<sup>[10]</sup>。目前,我国无霍乱弧菌核酸试剂的行业标准、审评指导原则和标准物质,亦无已获批上市的霍乱弧菌核酸检测试剂。为应对可能出现的霍乱疫情并对国内正在研发的此类产品进行质量评价并建立统一的质量标准,本研究研制了霍乱弧菌核酸检测试剂国家参考品(编号为370077-202001)。

对61份灭活分离培养物进行初筛及分型后,筛选出阴性参考品原料共10份、阳性参考品原料共8份。征集7个检测试剂生产单位对参考品盘协作标定,结果显示:A~D和F试剂的阳性符合率均为8/8,阴性符合率均为10/10,重复性CV≤5.0%,检出限L1和L2的1:10<sup>4</sup>稀释或更高浓度均为霍乱弧菌阳性;E试剂阳性符合率为8/8,阴性符合率为10/10,重复性R1(1:100)CV为8.6%,L1的1:10<sup>4</sup>和L2的1:10<sup>3</sup>的稀释度及更低浓度为阴性;G试剂阳性符合率为7/8,阴性符合率为10/10,重复性R2无法检出,L2的1:10<sup>3</sup>的稀释度及更低浓度为阴性。分析上述检测结果的差异,发现,E试剂检测靶标为霍乱弧菌特异性的RNA,其检测结果与样本的新鲜程度有较大相关性,而国家参考品原料为保存时间较长的冻存样本,可能不适用于该试剂;G试剂检测靶标为O1血清群霍乱弧菌,对于O139血清群霍乱弧菌,能检出部分高浓度样本,提示G试剂可能需要进一步优化改进。基于以上结果,制定本参考品的质量标准。

本参考品原料为临床病原菌分离培养物,含有病原体的全部基因组信息,适用于不同靶基因的核酸检测试剂;同时,阴性参考品基本包含了能引起类似临床症状的弧菌科细菌,有利于评估试剂的特异性。考虑到临床可能存在的沙门菌、大肠杆菌和志贺菌等样本,由于暂时未收集到,下一步将继续收集相关样本,并对参考品进行完善改进。总的来说,本研究所研制的霍乱弧菌核酸检测试剂国家参考品能够满足霍乱弧菌核酸检测试剂的质量控制和质量评价要求。

### 参考文献

- [1] 黄象安. 传染病学[M]. 北京. 第2版. 北京:中国中医药出版社, 2017,173-180.
- [2] Learoyd TP, Gaut RM. Cholera: under diagnosis and differentiation from other diarrhoeal diseases[J]. J Travel Med, 2018, 25(suppl\_1):S46-S51.
- [3] Tarh, Jacqueline. A Review on Diagnostic Methods for the Identification of *Vibrio cholerae* [J]. J Adv Med Med Res, 2020,32(8): 136-164.
- [4] 方微微,王恒樑,李晓晖等. 霍乱弧菌检测技术研究进展[J]. 微生物学报, 2019,59(10):1855-1863.
- [5] Yang J, Xu H, Ke Z, et al. Absolute quantification of viable *Vibrio cholerae* in seawater samples using multiplex droplet digital PCR combined with propidium monoazide [J]. Front Microbiol, 2023,14:1149981.
- [6] Zhou H, Liu D, Ma L. A SARS-CoV-2 reference standard quantified by multiple digital PCR platforms for quality assessment of molecular tests[J]. Anal Chem, 2021,93(2): 715-721.

(下转第208页)

# 血清 MMP-9、MMP-26、TIMP-4 与弥漫大 B 细胞淋巴瘤分期及预后的相关性

陆文苑 崔颖超 周怡恬 罗安珥 陈韭铭\*

**[摘要]** 目的 研究血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶-26(MMP-26)、基质金属蛋白酶抑制剂-4(TIMP-4)与弥漫大 B 细胞淋巴瘤(Diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)病理分期及预后的相关性。方法 选取 2021 年 1 月 1 日至 2022 年 4 月 1 日于上海交通大学医学院附属瑞金医院治疗的 75 例 DLBCL 患者为研究组,另选取 75 例淋巴结反应性增生患者作为对照组,观察研究组与对照组及研究组不同分期、不同发病部位血清 MMP-9、MMP-26 及 TIMP-4 水平;采用 Spearman 分析 DLBCL 患者血清 MMP-9、MMP-26 与 TIMP-4 间的相关性;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,分析 MMP-9、MMP-26、TIMP-4 水平与 DLBCL 患者预后的关系。结果 研究组血清 MMP-9、MMP-26 水平均高于对照组,血清 TIMP-4 水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组 I~II 期患者血清 MMP-9、MMP-26 水平低于 III~IV 期患者,血清 TIMP-4 水平高于 III~IV 期患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组不同发病部位患者血清 MMP-9、MMP-26、TIMP-4 水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。DLBCL 患者血清 MMP-9、MMP-26 水平与 TIMP-4 水平呈负相关( $P<0.05$ );血清 MMP-9 水平与 MMP-26 水平正相关( $P<0.05$ )。MMP-9 和 MMP-26 高表达、TIMP-4 低表达组患者累积生存率低于其他组患者,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 血清 MMP-9、MMP-26 及 TIMP-4 水平与 DLBCL 病理分期及患者预后密切相关,检测血清 MMP-9、MMP-26 及 TIMP-4 水平有助于明确 DLBCL 病理分期及评价患者预后。

**[关键词]** 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; MMP-26; TIMP-4; MMP-9

## Correlation of serum MMP-9, MMP-26, TIMP-4 with the staging and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma

LU Wenyuan, CUI Yingchao, ZHOU Yitian, LUO Aner, CHEN Jiuming\*

(Department of Laboratory Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China, 201801)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the correlation between serum levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), matrix metalloproteinase 26 (MMP-26), tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP-4) and the pathological stage and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A total of 75 patients with DLBCL treated at Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 1, 2021 to April 1, 2022 were selected as the study group. Another 75 patients with reactive lymph node hyperplasia were chosen as the control group. The serum levels of MMP-9, MMP-26, and TIMP-4 were observed in the study group at different stages and disease sites. Spearman's correlation analysis was used to examine the relationship between serum MMP-9, MMP-26, and TIMP-4 levels in DLBCL patients. Kaplan-Meier survival curves to be drawn to assess the association between serum MMP-9, MMP-26, and TIMP-4 levels and the prognosis of DLBCL patients. **Results** The serum levels of MMP-9 and MMP-26 in the study group were higher than those in the control group, while the serum levels of TIMP-4 were lower. This difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Additionally, the serum levels of MMP-9 and MMP-26 in patients with stage I to II were lower than those in patients with stage III to IV, and the serum levels of TIMP-4 were higher in the latter group.

基金项目:国家自然科学基金青年基金(82202581)

作者单位:上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科,上海 201801

\*通信作者:陈韭铭, E-mail: chen\_sossos@163.com

This difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in serum levels of MMP-9, MMP-26, and TIMP-4 among patients with different disease sites ( $P>0.05$ ). Furthermore, serum MMP-9 and MMP-26 levels in DLBCL patients were negatively correlated with TIMP-4 levels ( $P<0.05$ ). In addition, the serum MMP-26 level was positively correlated with the MMP-9 level ( $P<0.05$ ). The cumulative survival rate of patients with high expression of MMP-9 and MMP-26 and low expression of TIMP-4 was lower than that of other patients, and this difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of MMP-9, MMP-26, and TIMP-4 are closely related to the pathological staging and prognosis of DLBCL patients. Detecting these levels in the serum can be helpful in determining the pathological stage of DLBCL and evaluating the prognosis of patients.

[KEY WORDS] Diffuse large B cell lymphoma; MMP-26; TIMP-4; MMP-9

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (Diffuse large B cell-lymphoma, DLBCL) 为非霍奇金淋巴瘤 (Non Hodgking Lymphoma, NHL) 的常见亚型, 具有恶性程度高、侵袭性强、治疗困难、发病率高特征。明确发病机制、进行早期防治是抑制疾病进展、改善患者预后的关键。基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinases-9, MMP-9)、基质金属蛋白酶-26 (Matrix metalloproteinases-26, MMP-26) 是基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 家族的成员<sup>[1]</sup>。MMP-9 可降解 IV 型胶原, 在肿瘤细胞浸润及转移中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。MMP-26 可表达于多种肿瘤细胞, 可降解多种蛋白质, 参与肿瘤的进展与侵袭<sup>[3]</sup>。基质金属蛋白酶抑制剂-4 (Tissue inhibitor of metalloproteinase-4, TIMP-4) 是 MMPs 抑制剂, 可经抑制 MMPs 在肿瘤发生及进展中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。本研究收集 DLBCL 患者 75 例, 检测其血清 MMP-9、MMP-26 及 TIMP-4 水平, 以探究其与 DLBCL 病理分期的关系及在预后评价中的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月 1 日至 2022 年 4 月 1 日于上海交通大学医学院附属瑞金医院治疗的 DLBCL 患者 75 例纳入研究组。男 48 例, 女 27 例, 年龄平均  $(50.59\pm 5.31)$  岁; 病理分期: 7 例 I 期, 11 例 II 期, III 期 38 例, 19 例 IV 期; 发病位置: 结外 28 例, 结内 47 例。纳入标准: ①符合 WHO 淋巴组织肿瘤分类标准中 DLBC 诊断标准, 并经病理学确诊者<sup>[5]</sup>; ②术前未行放化疗者; ③初治者; ④知情同意者。排除标准: ①合并其他恶性肿瘤者; ②合并感染性疾病、自身免疫性疾病、血液疾病等疾病者; ③依从性差者; ④妊娠期、哺乳期女性。另选取同期淋巴结反应性增生患者 75 例作为对照组, 男 50 例,

女 25 例, 年龄平均  $(50.24\pm 5.29)$  岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 血清 MMP-9、MMP-26 及 TIMP-4 检测

清晨采集两组 5 mL 空腹静脉血, 离心机心离心, 速度 3 500 r/min, 离心半径 10 cm, 离心 10 min, 提取上清液, 置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱内待检。以 ELISA 法检测血清 MMP-9、MMP-26 及 TIMP-4 水平, 人 MMP-9 ELISA 试剂盒、人 MMP-26 ELISA 试剂盒及人 TIMP-4 试剂盒均购自于上海酶联生物科技有限公司, 型号规格均为 48 测试/盒。

### 1.3 随访

对上述 75 例确诊为 DLBCL 患者通过到院复查及电话询问的方式进行随访, 调查患者预后生存情况, 所有患者均随访两年, 截止时间为 2024 年 4 月 1 日。通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析 DLBCL 患者 MMP-9、MMP-26 及 TIMP-4 的表达与患者预后生存的关系。

### 1.4 统计学分析

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, 使用  $t$  检验; 计数资料采用  $n(\%)$  表示, 采用  $\chi^2$  检验; 采用 Spearman 分析 DLBCL 患者血清 MMP-26、MMP-9 与 TIMP-4 间的相关性; 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 分析 MMP-9、MMP-26、TIMP-4 水平与 DLBCL 患者预后的关系; 以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 MMP-9、MMP-26 及 TIMP-4 水平比较

研究组血清 MMP-9、MMP-26 水平均高于对照组, 血清 TIMP-4 水平均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1。

表1 两组血清MMP-9、MMP-26及TIMP-4水平比较  
( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | MMP-9(ng/mL) | MMP-26(ng/mL) | TIMP-4(ng/mL) |
|-----|----|--------------|---------------|---------------|
| 研究组 | 75 | 118.45±13.07 | 15.48±1.72    | 0.84±0.09     |
| 对照组 | 75 | 98.86±10.16  | 8.46±0.86     | 1.60±0.18     |
| t值  |    | 10.248       | 31.614        | 32.705        |
| P值  |    | <0.001       | <0.001        | <0.001        |

## 2.2 研究组不同病理分期患者血清MMP-9、MMP-26、TIMP-4水平比较

研究组I~II期患者血清MMP-9、MMP-26水平低于III~IV期患者,血清TIMP-4水平高于III~IV期患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 研究组不同病理分期患者血清MMP-9、MMP-26、TIMP-4水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | n  | MMP-9(ng/mL) | MMP-26(ng/mL) | TIMP-4(ng/mL) |
|---------|----|--------------|---------------|---------------|
| I~II期   | 18 | 110.54±12.96 | 14.23±1.59    | 0.98±0.10     |
| III~IV期 | 57 | 120.95±14.27 | 15.88±1.74    | 0.80±0.09     |
| t值      |    | 2.755        | 3.577         | 7.203         |
| P值      |    | 0.007        | 0.001         | <0.001        |

## 2.3 研究组不同发病部位患者血清MMP-9、MMP-26、TIMP-4水平比较

研究组不同发病部位患者血清MMP-9、MMP-26、TIMP-4水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

表3 研究组不同发病部位患者血清MMP-9、MMP-26、TIMP-4水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n  | MMP-9(ng/mL) | MMP-26(ng/mL) | TIMP-4(ng/mL) |
|----|----|--------------|---------------|---------------|
| 结外 | 28 | 118.97±13.12 | 15.10±1.69    | 0.86±0.10     |
| 结内 | 47 | 118.14±13.02 | 15.71±1.75    | 0.83±0.09     |
| t值 |    | 0.266        | 1.479         | 1.339         |
| P值 |    | 0.791        | 0.144         | 0.185         |

## 2.4 DLBCL患者血清MMP-26、MMP-9、TIMP-4间的相关性

DLBCL患者血清MMP-26、MMP-9水平与TIMP-4水平呈负相关( $r=-0.723, -0.659, P<0.05$ );血清MMP-26水平与MMP-9水平正相关( $r=0.773, P<0.05$ )。

## 2.5 血清MMP-9、MMP-26、TIMP-4水平与DLBCL患者预后的关系

根据研究组患者血清MMP-9、MMP-26、TIMP-4水平中位数(123.79、15.02、0.75)进行分组,将同时满足MMP-9 $\geq$ 123.79, MMP-26 $\geq$ 15.02, TIMP-4 $<$ 0.75的患者分为MMP-9和MMP-26高表达、TIMP-4低表达组,满足MMP-9 $<$ 123.79或

MMP-26 $<$ 15.02或TIMP-4 $\geq$ 0.75任一的患者分为其他组。所有患者均获得随访,随访结果发现,MMP-9和MMP-26高表达、TIMP-4低表达组患者累积生存率64.71%(22/34),平均生存时间(21.59 $\pm$ 3.86)个月;其他组患者累积生存率90.24%(37/41),平均生存时间(23.59 $\pm$ 1.41)个月。MMP-9和MMP-26高表达、TIMP-4低表达组患者累积生存率低于其他组患者,差异具有统计学意义( $\chi^2=7.760, P<0.05$ )。

## 3 讨论

DLBCL是非霍奇金淋巴瘤(NHL)的亚型,除某些亚型和特殊的结外受累患者外,其标准治疗方案是利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松(rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, R-CHOP)。尽管多数患者可用R-CHOP治愈,但仍有部分患者对该疗法无反应或复发,预后较差<sup>[6]</sup>。资料显示,MMPs及其抑制剂与DLBCL的发生、发展关系密切,但其作用机制尚不完全清晰<sup>[7]</sup>,故探究MMPs及其抑制剂在DLBCL中的表达以及和患者预后的关系具有重要价值。

MMP-26、MMP-9属于MMPs家族,具有降解细胞外基质(ECM)的能力,可参与血管生成、细胞生长转移和组织重塑、信号通路改变、免疫反应调节等作用,与肿瘤进展密切相关<sup>[8]</sup>。曾有报道,MMP9能调控细胞黏附,参与血管生成,调节肿瘤微环境,促进肿瘤生长发育和转移,与肿瘤免疫浸润、患者预后关系密切<sup>[9-10]</sup>。Piskór BM等<sup>[11]</sup>发现,MMP-26表达上调会增加癌细胞恶性表型,诱导血管生成,增强癌细胞迁移能力,进而参与癌症进展。本研究结果提示血清MMP-9、MMP-26与弥漫大B细胞淋巴瘤分期和发展有关,推测MMP-9、MMP-26可能通过调节机体免疫反应,参与肿瘤细胞生长和转移,从而促进肿瘤进展。

MMPs的蛋白水解活性受金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的调节,MMPs活性和TIMP水平间平衡对健康组织稳态至关重要<sup>[12-13]</sup>。研究发现,TIMP-4为抑癌因子,其低表达可导致MMPs活性增强,使肿瘤细胞快速增殖<sup>[14]</sup>。本研究中,研究组血清TIMP-4水平低于对照组,研究组I~II期患者血清TIMP-4水平高于III~IV期患者,提示TIMP-4

可能参与弥漫大B细胞淋巴瘤分期和发展。推测其可能是通过影响MMPs活性,调控肿瘤细胞增殖,从而发挥抑癌作用。这与Fukutsu K等<sup>[7]</sup>研究相似,上调TIMP-4、下调MMP-9表达可抑制肿瘤细胞迁移、侵袭及黏附。

本研究还发现,血清MMP-26、MMP-9水平与TIMP-4水平呈负相关,血清MMP-26水平与MMP-9水平呈正相关,提示TIMP-4可能通过调控MMP-26、MMP-9活性参与弥漫大B细胞淋巴瘤进展。MMP-9和MMP-26高表达、TIMP-4低表达组患者累积生存率较低,提示血清MMP-26、MMP-9、TIMP-4水平与患者预后有关。临床通过监测血清MMP-26、MMP-9、TIMP-4水平可能对弥漫大B细胞淋巴瘤分期和预后具有一定诊断价值。

综上所述,血清MMP-9、MMP-26及TIMP-4水平与DLBCL病理分期及患者预后密切相关,检测血清MMP-9、MMP-26及TIMP-4水平有助于明确DLBCL病理分期及评价患者预后,可能具有一定临床应用价值。

## 参考文献

- [1] 徐辉,张丽.身心并重共护延伸护理在弥漫大B细胞淋巴瘤化疗患者中的应用[J].保健医学研究与实践,2023,20(3):84-87.
- [2] 杨宇娟,王倩,张慈现,等.弥漫大B细胞淋巴瘤MYD88、A20基因突变的表达及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(8):1414-1417+1421.
- [3] 朱正阳,林嘉元,裴子旭,等.转录因子ZBTB20对垂体瘤侵袭发展的影响[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(3):26-29.
- [4] Qiu M, Yu L, Liang J, et al. Alopentine Prevents Migration, Invasion, and Adhesion by Upregulating TIMP-4 in Human Bladder Cancer Cells[J]. Protein Pept Lett, 2023, 30(3): 250-259.
- [5] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-405.
- [6] Wang L, Li LR, Young KH. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 175.
- [7] Ozdemir K, Zengin I, Guney Eskiler G, et al. The Predictive Role of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 Serum Levels in the Complete Response of the Tumor to Chemotherapy in Breast Cancer Patients[J]. J Invest Surg, 2022, 35(7): 1544-1550.
- [8] Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9739.
- [9] Zeng Y, Gao M, Lin D, et al. Prognostic and Immunological Roles of MMP-9 in Pan-Cancer[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:2592962.
- [10] Dofara SG, Chang SL, Diorio C, et al. Gene Polymorphisms and Circulating Levels of MMP-2 and MMP-9: A Review of Their Role in Breast Cancer Risk[J]. Anticancer Res, 2020, 40(7): 3619-3631.
- [11] Piskór BM, Przyłipiak A, Dąbrowska E, et al. Plasma Concentrations of Matrilysins MMP-7 and MMP-26 as Diagnostic Biomarkers in Breast Cancer[J]. J Clin Med, 2021, 10(7): 1436.
- [12] Coates-Park S, Lazaroff C, Gurung S, et al. Tissue inhibitors of metalloproteinases are proteolytic targets of matrix metalloproteinase 9[J]. Matrix Biol, 2023, 123:59-70.
- [13] Barabás L, Hritz I, István G, et al. The Behavior of MMP-2, MMP-7, MMP-9, and Their Inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in Adenoma-Colorectal Cancer Sequence[J]. Dig Dis, 2021, 39(3): 217-224.
- [14] Olivares-Urbano MA, Griñón-Lisón C, Zurita M, et al. Matrix metalloproteinases and TIMPs as prognostic biomarkers in breast cancer patients treated with radiotherapy: A pilot study[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 139-148.
- [15] Fukutsu K, Kase S, Iwata D, et al. The Expression of Matrix Metalloproteinases in Eyes with Intraocular Lymphoma[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2022, 30(7-8): 1798-1802.

(上接第204页)

- [7] Froelich BA, Daines DA. In hot water: effects of climate change on Vibrio-human interactions[J]. Environ Microbiol, 2020, 22(10): 4101-4111.
- [8] Jutla A, Khan R, Colwell R. Natural Disasters and Cholera Outbreaks: Current Understanding and Future Outlook[J]. Curr Environ Health Rep, 2017, 4(1): 99-107.
- [9] Multi-country outbreak of cholera, External situation report #

- 10 [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-cholera--external-situation-report--10---11-january-2024>. [Accessed Feb 18, 2024].
- [10] GTFCC Steering Committee statement [EB/OL]. Geneva: Global Task Force on Cholera Control, 2022. Available from: <https://www.gtfcc.org/events/>. [Accessed Feb 18, 2024].

# NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D对急性脑梗塞并发脑心综合症的预测价值

夏忠荣<sup>1\*</sup> 夏旭东<sup>2</sup> 周文生<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨急性脑梗塞(ACI)患者血清N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)/B型利钠肽(BNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、D-二聚体(D-D)水平变化及对并发脑心综合征(CCS)的预测价值。**方法** 纳入2020年8月至2023年8月间合肥市第八人民医院收治的ACI患者92例,根据是否并发CCS分为ACI组58例和CCS组34例,另选取同时期本院招募的健康志愿者50名为对照组。采集各组患者血液,检测NT-proBNP、BNP、CK-MB、D-D水平并计算NT-proBNP/BNP值;统计分析上述指标与ACI患者并发CCS的关系和预测价值。**结果** 各组的NT-proBNP、BNP、NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D水平均有CCS组>ACI组>对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); NT-proBNP、BNP、NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D、吸烟、嗜酒、高血压、冠心病、糖尿病、高血脂为发生ACI的危险因素,NT-proBNP、BNP、NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D、吸烟、嗜酒为ACI并发CCS的危险因素( $P<0.05$ ); NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D联合诊断ACI并发CCS的曲线下面积(Area under curve, AUC)最大,优于单一检测( $P<0.05$ ); NT-proBNP、BNP、NT-proBNP/BNP、CK-MB均与D-D水平正相关( $P<0.05$ )。**结论** 血清NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D水平的升高与ACI患者并发CCS相关,对ACI患者并发CCS均具有预测价值。

**[关键词]** 急性脑梗塞; 脑心综合征; N末端B型利钠肽原/B型利钠肽; 肌酸激酶同工酶; D-二聚体

## The predictive value of NT-proBNP/BNP, CK-MB and D-D for acute cerebral infarction complicated with brain-heart syndrome

XIA Zhongrong<sup>1\*</sup>, XIA Xudong<sup>2</sup>, ZHOU Wensheng<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the Eighth People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China, 238000;  
2. Department of Neurology, the Eighth People's Hospital of Hefei City, Hefei, Anhui, China, 238000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the changes of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)/B-type natriuretic peptide (BNP), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and D-dimer (D-D) levels in patients with acute cerebral infarction (ACI) and their predictive value for brain-heart syndrome (CCS). **Methods** A total of 92 patients with ACI were admitted to the Eighth People's Hospital of Hefei from August 2020 to August 2023. They were divided into two groups: the ACI group (58 cases) and the CCS group (34 cases) based on whether they had concurrent CCS. Additionally, 50 healthy volunteers recruited by the hospital during the same period were selected as the control group. Blood samples were collected from each group to detect the levels of NT-proBNP, BNP, CK-MB, and D-D. The NT-proBNP/BNP value was calculated for each patient. The relationship between these indicators and CCS in ACI patients, as well as their predictive value, were statistically analyzed. **Results** The levels of NT-proBNP, BNP, NT-proBNP/BNP, CK-MB, and D-D in the CCS group were higher than in the ACI group and control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). NT-proBNP, BNP, NT-proBNP/BNP, CK-MB, D-D, smoking, alcohol consumption, hypertension, coronary heart disease, diabetes, and hyperlipidemia were identified as risk factors for ACI. NT-

基金项目:2021年度安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a036)

作者单位:1.合肥市第八人民医院检验科,安徽,合肥238000

2.合肥市第八人民医院神经内科,安徽,合肥238000

\*通信作者:夏忠荣, E-mail: 13625645317@163.com

proBNP, BNP, NT-proBNP/BNP, CK-MB, D-D, smoking, and alcohol were found to be risk factors for ACI complicated with CCS ( $P<0.05$ ). The Area under the curve (AUC) of the combination of NT-proBNP/BNP, CK-MB, and D-D in the diagnosis of ACI complicated with CCS was the largest, indicating better performance than single detection methods ( $P<0.05$ ). NT-proBNP, BNP, NT-proBNP/BNP, and CK-MB showed a positive correlation with D-D levels ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Elevated levels of serum NT-proBNP/BNP, CK-MB and D-D are linked to CCS in ACI patients, and they can predict the presence of CCS in ACI patients.

**[KEY WORDS]** ACI; Brain-heart syndrome; NT-proBNP/BNP; CK-MB; D-D

脑心综合征 (Cerebrocardiac syndrome, CCS) 是一类心脏活动异常的心脏并发症的统称,发病率和致残率较高,是神经内科领域的常见急症<sup>[1]</sup>。急性脑梗塞 (Acute cerebral infarction, ACI) 是由脑血栓、动脉粥样硬化等病症引发的脑血管异常疾病,表现为脑部血液供应受阻,是 CCS 最常见的病因之一,ACI 并发 CCS 不仅进一步加重了心脑血管负担,还可导致心肌损伤,影响心脏的搏动节律和泵血功能<sup>[2]</sup>。越来越多的血清生物标志物被证实与 ACI 并发 CCS 的病理生理过程密切相关,如氨基末端脑钠肽素 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 及其活性形式 B 型脑钠肽 (Brain natriuretic peptide, BNP)、肌酸激酶同工酶 (Creatine kinase isoenzyme, CK-MB) 以及 D-二聚体 (D-dimer, D-D) 等。NT-proBNP 和 BNP 作为心室分泌的肽类激素,是反映心脏功能状态的重要标志物<sup>[3]</sup>。CK-MB 是心肌损伤的重要标志物,健康人群中水平较低,在心肌存在损伤时明显升高<sup>[4]</sup>。D-D 是反映机体凝血与纤溶系统状态的敏感指标,在 ACI 患者中,由于血栓形成、纤维蛋白溶解等因素,D-D 的血清水平通常会显著升高<sup>[5]</sup>。本研究旨在深入探讨 ACI 患者血清 NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D 水平的变化特点及其对并发 CCS 的预测价值,以期为临床诊断提供思路和参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2020 年 8 月至 2023 年 8 月间合肥市第八人民医院收治的 ACI 患者 92 例,根据是否并发 CCS 分为 ACI 组 (未并发 CCS) 58 例和 CCS 组 34 例。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 (2018)》<sup>[6]</sup>中关于 ACI 的相关诊断标准,且首次确诊为 ACI;②CCS 组符合 Byer 等<sup>[7]</sup>提出的 CCS 定义,即急性脑病发生后出现心肌损伤标志物高于正常范围和/或超声心电图参数异常;③无先天性心脏病及其它心脏疾病史。排除标准:①合并重要器官及循环

系统功能不全;②免疫功能异常;③合并恶性肿瘤;④先天性心脏发育异常;⑤合并严重感染性疾病或营养不良;⑥既往病历资料缺失。纳入同时期本院招募的健康志愿者 50 名为对照组。所有患者及健康志愿者均已签署知情同意书。本研究已获合肥市第八人民医院伦理委员会批准 (伦理编号:20200716)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清 NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D 水平检测

ACI 组和 CCS 组的患者于确诊当日或次日、健康志愿者于体检当日,采集空腹静脉血 5 mL, 3 500 r/min 下离心 10 min (离心半径 13.5 cm), 取上层血清,即刻采用干式免疫荧光分析仪 (Getein 1600, 南京基蛋生物) 及配套试剂盒检测 BNP、NT-proBNP 水平,计算 NT-proBNP/BNP 的比值;采用全自动生化分析仪 (7600, 日本 HITACHI) 检测 CK-MB 水平;采用全自动血凝检测仪 (CS-5100, 日本希森美康) 检测 D-D 水平。

#### 1.2.2 一般资料收集

收集各组的性别、体质量指数 (Body mass index, BMI)、年龄、吸烟/嗜酒情况及是否存在高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症病史。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述,两组间行  $t$  检验,多组间行方差检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验;采用 Logistic 回归进行多因素分析;采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析各指标对 ACI 并发 CCS 的预测价值;采用 Pearson 分析 NT-proBNP/BNP、CK-MB 与 D-D 水平的相关性。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组的血清指标比较

各组的 NT-proBNP、BNP、NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D 水平均有 CCS 组 > ACI 组 > 对照组,差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1。

表1 三组的血清指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                | 对照组 (n=50)   | ACI组 (n=58)                 | CCS组 (n=34)                  | F值      | P值     |
|-------------------|--------------|-----------------------------|------------------------------|---------|--------|
| NT-proBNP (pg/mL) | 124.25±37.65 | 2484.13±640.37 <sup>a</sup> | 4034.33±821.22 <sup>ab</sup> | 479.448 | <0.001 |
| BNP (ng/L)        | 88.41±28.34  | 342.97±54.74 <sup>a</sup>   | 577.05±79.54 <sup>ab</sup>   | 745.392 | <0.001 |
| NT-proBNP/BNP     | 1.42±0.05    | 5.99±1.74 <sup>a</sup>      | 7.70±1.67 <sup>ab</sup>      | 246.591 | <0.001 |
| CK-MB (U/L)       | 10.84±4.91   | 24.33±5.27 <sup>a</sup>     | 27.21±6.97 <sup>ab</sup>     | 112.025 | <0.001 |
| D-D (μg/L)        | 129.54±36.94 | 364.13±46.89 <sup>a</sup>   | 576.48±100.15 <sup>ab</sup>  | 448.487 | <0.001 |

注:与对照组相比,<sup>a</sup>P<0.05;与ACI组相比,<sup>b</sup>P<0.05。

## 2.2 各组的一般资料比较

3组的性别、BMI、年龄的差异无统计学意义 (P>0.05)。各组的吸烟、嗜酒、高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症例数比较,差异有统计学意义 (P<0.05)。见表2。

表2 三组的一般资料比较 [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

| 指标                       | 对照组 (n=50) | ACI组 (n=58)             | CCS组 (n=34)              | F/χ <sup>2</sup> 值 | P值     |
|--------------------------|------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|--------|
| 性别(例)                    |            |                         |                          |                    |        |
| 男                        | 26 (52.00) | 32 (55.17)              | 18 (52.94)               | 0.115              | 0.944  |
| 女                        | 24 (24.00) | 26 (44.83)              | 16 (47.06)               |                    |        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.61±1.20 | 25.01±1.76              | 25.27±1.92               | 1.719              | 0.183  |
| 年龄(岁)                    | 58.31±4.35 | 59.14±7.33              | 60.01±8.36               | 0.653              | 0.522  |
| 吸烟/嗜酒(例)                 |            |                         |                          |                    |        |
| 吸烟                       | 6 (12.00)  | 19 (32.76) <sup>a</sup> | 10 (29.41) <sup>ab</sup> | 6.776              | 0.034  |
| 嗜酒                       | 2 (4.00)   | 22 (37.93) <sup>a</sup> | 15 (44.12) <sup>ab</sup> | 21.741             | <0.001 |
| 高血压(例)                   | 0 (0.00)   | 44 (75.86) <sup>a</sup> | 27 (79.41) <sup>a</sup>  | 73.348             | <0.001 |
| 冠心病(例)                   | 0 (0.00)   | 9 (15.52) <sup>a</sup>  | 7 (20.59) <sup>a</sup>   | 7.805              | 0.020  |
| 糖尿病(例)                   | 0 (0.00)   | 15 (25.86) <sup>a</sup> | 12 (35.29) <sup>a</sup>  | 16.509             | <0.001 |
| 高脂血症(例)                  | 0 (0.00)   | 20 (34.48) <sup>a</sup> | 14 (41.18) <sup>a</sup>  | 21.830             | <0.001 |

注:与对照组相比,<sup>a</sup>P<0.05;与ACI组相比,<sup>b</sup>P<0.05。

## 2.3 多因素 Logistic 回归分析各指标与 ACI 和 CCS 并发的关系

以是否发生 ACI 为因变量作多因素 Logistic 回归分析,结果显示 NT-proBNP、BNP、NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D、吸烟、嗜酒、高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症均为发生 ACI 的危险因素;以 ACI 患者是否并发 CCS 为因变量作多因素 Logistic 回归分析,结果显示 NT-proBNP、BNP、NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D、吸烟、嗜酒均为 ACI 并发 CCS 的危险因素 (P<0.05)。见表3。

表3 多因素 Logistic 回归分析各指标与 ACI 和 CCS 并发的关系

| 影响因素                      | OR 值   | 95% CI        | P 值    |
|---------------------------|--------|---------------|--------|
| 对照组-ACI 组 (发生 ACI 赋值为 1)  |        |               |        |
| NT-proBNP                 | 23.196 | 4.436~121.297 | <0.001 |
| BNP                       | 8.215  | 3.863~17.472  | <0.001 |
| NT-proBNP/BNP             | 2.447  | 1.785~3.354   | <0.001 |
| CK-MB                     | 3.468  | 2.095~5.739   | <0.001 |
| D-D                       | 34.605 | 6.035~198.415 | <0.001 |
| 吸烟                        | 11.083 | 3.617~33.963  | <0.001 |
| 嗜酒                        | 38.500 | 7.904~187.539 | <0.001 |
| 高血压                       | 27.031 | 9.073~80.537  | <0.001 |
| 冠心病                       | 7.569  | 2.060~27.811  | 0.002  |
| 糖尿病                       | 18.822 | 8.937~39.638  | <0.001 |
| 高脂血症                      | 9.757  | 3.831~24.852  | <0.001 |
| ACI 组-CCS 组 (并发 CCS 赋值 1) |        |               |        |
| NT-proBNP                 | 1.004  | 1.002~1.006   | 0.001  |
| BNP                       | 1.035  | 1.015~1.055   | 0.001  |
| NT-proBNP/BNP             | 1.442  | 1.063~1.956   | 0.019  |
| CK-MB                     | 2.026  | 1.410~2.911   | <0.001 |
| D-D                       | 1.028  | 1.015~1.042   | <0.001 |
| 吸烟                        | 15.737 | 1.884~131.47  | 0.011  |
| 嗜酒                        | 16.727 | 2.042~137.027 | 0.009  |
| 高血压                       | 2.885  | 0.958~8.689   | 0.060  |
| 冠心病                       | 2.245  | 0.646~7.810   | 0.203  |
| 糖尿病                       | 1.392  | 0.547~3.538   | 0.488  |
| 高脂血症                      | 1.982  | 0.713~5.515   | 0.190  |

## 2.4 NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D 对 ACI 并发 CCS 的预测价值

ROC 分析显示,NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D 联合诊断 ACI 并发 CCS 的曲线下面积 (Area under curve, AUC) 最大,优于单一检测 (P<0.05)。见表4、图1。

## 2.5 NT-proBNP/BNP、CK-MB 与 D-D 水平的相关性

Pearson 相关性分析显示,NT-proBNP、BNP、

表4 ROC 分析 NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D 对 ACI 并发 CCS 的预测价值

| 指标            | AUC   | 95% CI      | 截断值          | 敏感度    | 特异度    | 约登指数  | P 值    |
|---------------|-------|-------------|--------------|--------|--------|-------|--------|
| NT-proBNP/BNP | 0.663 | 0.550~0.776 | 7.898        | 38.20% | 89.70% | 0.279 | 0.009  |
| CK-MB         | 0.891 | 0.818~0.965 | 6.300 U/L    | 73.50% | 94.80% | 0.683 | <0.001 |
| D-D           | 0.912 | 0.836~0.987 | 460.870 μg/L | 79.40% | 98.30% | 0.777 | <0.001 |
| 联合预测          | 0.974 | 0.938~1.000 |              | 91.20% | 98.30% | 0.895 | <0.001 |

NT-proBNP/BNP、CK-MB 均与 D-D 水平正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

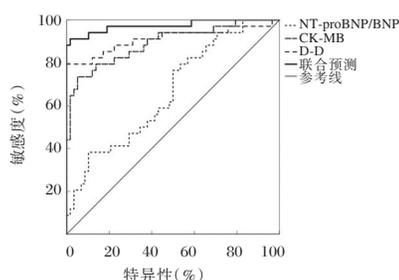


图1 NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D 预测 ACI 并发 CCS 的 ROC 曲线

表5 NT-proBNP/BNP、CK-MB 与 D-D 水平的相关性

| 指标            | D-D   |        |
|---------------|-------|--------|
|               | r 值   | P 值    |
| NT-proBNP     | 0.873 | <0.001 |
| BNP           | 0.900 | <0.001 |
| NT-proBNP/BNP | 0.614 | <0.001 |
| CK-MB         | 0.660 | <0.001 |

### 3 讨论

ACI 又名急性缺血性脑卒中,是由脑部血管病变或血栓栓塞等原因,引起脑部血液供应急性中断,导致脑组织发生缺血并发生缺氧性坏死的一种严重脑血管疾病,是最常见的卒中类型,据统计 ACI 约占所有卒中的 62.4%,且患病率与死亡率均呈上升趋势<sup>[8]</sup>。ACI 临床表现取决于梗死灶的大小和梗塞的部位,常见症状包括肢体活动能力减弱甚至丧失、出现偏身感觉、言语、视觉、吞咽障碍及头晕头痛等,大面积脑梗塞或脑干梗塞的患者可能出现嗜睡、昏迷等意识障碍症状,而当 ACI 所致的脑出血累及下丘脑、脑干及自主神经中枢时,心血管中枢的调节功能紊乱,导致 CCS 并发<sup>[9]</sup>。ACI 并发 CCS 涉及多种因素等引起的神经体液紊乱、炎症及细胞因子过度表达、免疫异常和心脑血管病变,可加速心肌细胞死亡,是脑血管疾病后的第二大死亡原因,调查显示 CCS 并发率为 25~75%,严重影响 ACI 患者的心脏、神经及循环功能,增加了卒中预后不良的风险<sup>[10]</sup>。因此,通过血清指标对患者的病情评估和潜在并发症进行预测,有助于评估 ACI 后并发 CCS 的风险,为临床制定个性化治疗方案参考,改善患者的病后康复和预后。

NT-proBNP 和 BNP 均为评估心脏功能状态的生物标志物,健康人群 NT-proBNP 和 BNP 均处于低水平状态,而当 ACI 并发 CCS,心功能严重失

衡,NT-proBNP 和 BNP 因心肌代偿性扩张而大量合成,随后释放入外周血中,以此促进体液代谢循环、保持血管持续舒张并维持外周压力,其水平可反映 CCS 的严重程度<sup>[11]</sup>。相较于 BNP,NT-proBNP 敏感度高,半衰期长,而 NT-proBNP/BNP 可综合 NT-proBNP 和 BNP 在疾病发展期间的不同变化趋势,部分排除个体差异,有效反映心功能变化,其升高预示了较差的预后,对 ACI 并发 CCS 及预后风险具有更好的预测价值<sup>[12]</sup>。CK-MB 主要存在于心肌中,在 ACI 患者中,由于脑部病变导致颅内压升高、脑水肿等病理变化,引发心脏炎症和心脏神经调节紊乱,加重心功能障碍和心肌损伤,最终诱发 CCS<sup>[13]</sup>。D-D 是纤维蛋白降解的产物,其水平可以反映纤维蛋白的溶解活性,是反映机体凝血与纤溶系统状态的敏感指标<sup>[14]</sup>。本研究发现 D-D 血清水平与 NT-proBNP/BNP、CK-MB 正相关,表明高水平 D-D 不仅表示 ACI 患者存在较高的血栓形成风险,还与 CCS 的并发及不良预后关系密切。在 ACI 患者中,由于长期高血压、糖尿病、高脂血症等因素导致血管壁损伤,激活血小板和凝血系统,与多种血液成分结合形成血栓<sup>[15]</sup>。D-D 是血栓溶解过程中的产物之一,其水平异常升高提示凝血-纤溶系统失衡,纤维蛋白过度溶解可能导致增加脑出血风险,而血栓溶解不足则可能影响脑部微血管循环,加重脑组织损伤,对 ACI 的病情产生不良影响<sup>[16]</sup>。而 ACI 并发 CCS 后,患者的心肌缺血性损伤进一步加剧,心脏功能受损严重,循环、代谢受阻导致血液黏度增加,凝血-纤溶系统发生紊乱,使 D-D 水平进一步升高<sup>[17]</sup>。

综上所述,血清 NT-proBNP/BNP、CK-MB、D-D 水平的升高与 ACI 患者并发 CCS 相关,对 ACI 患者并发 CCS 均具有预测价值。

### 参考文献

- [1] 王金航,韩毅.急性脑梗塞并发脑心综合征患者血清内源性孤啡肽与血清 S-100 钙结合蛋白  $\beta$  水平变化的研究[J].中国心血管病研究, 2023, 21(7): 601-606.
- [2] 廖永凤,温玉媚,邓艳丽,等.急性脑梗死后认知功能障碍特征及影响因素分析[J].华南预防医学, 2021, 47(8): 1024-1026.
- [3] Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8): 1820.

## 济南某院 72 536 例患者巨细胞病毒感染流行病学分析

潘璐<sup>1</sup> 许丽<sup>2</sup> 鲍国林<sup>1</sup> 赵士玉<sup>1</sup> 刘义庆<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 了解山东地区济南某院感染性疾病中人巨细胞病毒(HCMV)-DNA 的感染情况及流行病学特征。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2021 年 12 月就诊于山东第一医科大学附属省立医院的 72 536 例疑似 HCMV 感染患者,利用实时荧光定量 PCR 技术对其淋巴细胞进行 HCMV-DNA 检测。并对不同年龄、性别、季节的患者 HCMV 感染情况进行分析。**结果** 检测的 72 536 例患者中,感染 HCMV 患者 4 860 例,总阳性检出率为 6.70%。男性与女性阳性检出率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中,男性阳性检出率高于女性,为 7.01%。各年龄段的阳性检出率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中, $<1$  岁感染阳性检出率最高,为 18.68%。春、夏、秋、冬四季 HCMV 阳性检出率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中,春季阳性检出率最高,为 7.08%。2017 年至 2021 年 HCMV 阳性检出率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中,2020 年阳性检出率最低,为 5.43%。**结论** HCMV 感染存在性别、年龄、季节、年份差异;各年龄段均可感染,但 $<1$  岁的婴幼儿感染率最高,应加强巨细胞病毒感染监测;全年均可感染 HCMV,春、冬季感染率较高。

**[关键词]** 人巨细胞病毒; DNA 检测; 流行病学

### EPidemiological analysis of cytomegalovirus infection in 72,536 patients in a Hospital in Jinan

PAN Lu<sup>1</sup>, XU Li<sup>2</sup>, BAO Guolin<sup>1</sup>, ZHAO Shiyu<sup>1</sup>, LIU Yiqing<sup>1\*</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong, China, 250021; 2. Department of Infectious Disease and Hepatology, the Second Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong, China, 250033)

**[ABSTRACT]** **Objective** To understand the infection and epidemiological characteristics of human cytomegalovirus (HCMV)-DNA infectious diseases in a hospital in Jinan, Shandong Province. **Methods** A total of 72,536 patients with suspected HCMV infection in Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University were collected between January 2017 and December 2021. The HCMV-DNA of lymphocytes was detected using real-time quantitative PCR. The aim was to analyze the HCMV-infected patients of different ages, genders and seasons. **Results** Among the 72,536 patients, 4,860 cases were infected with HCMV, with an overall positive detection rate of 6.70%. The positive detection rate of infection between female and male was statistically significant ( $P<0.05$ ), and it was higher with 7.01% in male than in female. The positive detection rate of infection at different ages was different among all groups ( $P<0.05$ ). The positive detection rate of infants lower than one year old was the highest with 18.68%. The positive detection rate in spring, summer, autumn and winter was different among all groups ( $P<0.05$ ), and the positive detection rate in spring was the highest with 7.08%. When comparing the positive detection rate from 2017 to 2021, there were significant differences among all groups ( $P<0.05$ ), and the positive detection rate in 2020 was the lowest at 5.43%. **Conclusion** The incidence of HCMV infection varies by gender, age, season, and year. While individuals of all ages can be infected, infants under one year old have the highest infection rates. Therefore, monitoring for CMV infection should be strengthened. HCMV-related diseases can occur at any time of the year, with higher infection rates observed in spring and winter.

**[KEY WORDS]** Human cytomegalovirus; DNA detection; EPidemiology

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2020MH316)

作者单位:1. 山东第一医科大学附属省立医院临床医学检验部,山东,济南 250021

2. 山东大学第二医院感染性疾病科/肝病科,山东,济南 250033

\*通信作者:刘义庆, E-mail: yqliu1979@163.com

人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV), 于1956年由Margaret首次分离获得, 是一种潜伏性的双链DNA, 属于 $\beta$ 疱疹病毒亚科, 是临床上引起感染性疾病中最常见的病原体之一<sup>[1]</sup>。HCMV感染人体后可持续存在于宿主体内, 具有潜伏性和再激活特征。免疫功能正常的个体多表现为无症状感染, 但在病理性和免疫功能下降的人群中, 尤其是免疫系统发育不成熟的胎儿、婴幼儿, 其可侵袭神经、呼吸、血液及消化系统等多系统疾病。导致胎儿或婴幼儿出现先天性疾病或缺陷等<sup>[2]</sup>。目前临床上尚无治疗HCMV感染的特效药物, 主要是以积极对症治疗和强化护理为主<sup>[3]</sup>。因此, HCMV的早期诊断和治疗具有十分重要的临床意义。本研究对本院收治的疑似HCMV感染患者进行HCMV-DNA检测, 旨在了解山东第一医科大学附属省立医院近五年来不同年龄段患者中HCMV的感染状况, 为HCMV感染的相关疾病提供诊疗依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料与研究对象

选取2017年1月至2021年12月山东第一医科大学附属省立医院就诊的72 536名HCMV检测者作为研究对象, 回顾性分析其样本的检测数据, 并采集有临床诊疗价值的阳性标本信息, 但不涉及患者个人隐私信息。研究对象按照性别分为男性组41 179例, 女性组31 357例; 按年龄分为5组, <1岁组( $n=11 876$ ), 1~20岁组( $n=18 170$ ), 21~40岁组( $n=15 062$ ), 41~60岁组( $n=17 255$ ), >60岁组( $n=10 173$ ), 其中最年轻为1天, 最大年龄为86岁。纳入标准: ①山东第一医科大学附属省立医院HCMV-DNA血液标本检测者; ②HCMV-DNA实验室检出为阳性。排除标准: ①与纳入标准不符合; ②存在肝炎病毒、梅毒、弓形虫、风疹病毒等其他病毒感染者; ③近期服用抗病毒感染类药物者。本研究已通过医院伦理委员会审核。

### 1.2 仪器与试剂

本研究采用美国ABI7500型实时荧光定量PCR分析仪进行HCMV核酸扩增和FQ-PCR检测。试剂采用中山大学达安基因股份有限公司HCMV-DNA诊断试剂盒(48人份/盒), 试剂批号随厂家配送在效期内使用国产配套试剂、定标液和质控品。

### 1.3 检测方法

所有患者采用真空抽血管抽取EDTA-K2抗凝1 mL静脉血, 缓缓加入1 mL等量的淋巴细胞分离液, 采用水平离心机840 $\times$ g(离心半径12 cm)密度梯度离心15 min后, 收集中间白细胞层, 用于HCMV病毒DNA检测。处理好的标本采用专用试剂盒提取DNA模板, 加入试剂盒预制的PCR反应管中。同时做阴性对照、阳性对照、高低水平质控及4个水平阳性标准品。PCR扩增条件: 93 $^{\circ}$ C, 2 min 预变性; 93 $^{\circ}$ C 45 s, 55 $^{\circ}$ C 60 s, 10个循环; 然后按93 $^{\circ}$ C 30 s, 55 $^{\circ}$ C 45 s, 30个循环。实时荧光定量PCR对CMV检出率高, 克服了传统PCR重复性差、易假阳性等缺点, 在临床得到了广泛的应用。结果判断: 阴性对照无扩增。阳性对照扩增, 曲线呈典型的S型曲线。质控有扩增, 且均在控。标准品的扩增曲线呈典型的S型曲线, 平行等距。标准曲线相关性 $R^2 \geq 0.99$ 。满足以上要求则结果有效。样本的阳性结果判定参考中华医学会儿科分会感染消化学组制定的《巨细胞病毒感染诊断方案》中的诊断标准<sup>[4]</sup>。扩增曲线呈典型的S型曲线且HCMV DNA $\geq 500$  coPies/mL为阳性, <500 copies/mL为阴性。

### 1.4 统计学方法

应用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。计数资料用 $n(\%)$ 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 HCMV检测阳性率与性别的关系

检测的72 536例患者中, 感染HCMV患者4 860例, 总阳性检出率为6.70%。男性与女性阳性检出率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 HCMV-DNA检测阳性率与性别的关系

| 组别         | 总检测人数(例) | 阳性人数(例) | 阳性率(%) |
|------------|----------|---------|--------|
| 男          | 41 179   | 2886    | 7.01   |
| 女          | 31 357   | 1974    | 6.30   |
| $\chi^2$ 值 |          |         | 14.48  |
| $P$ 值      |          |         | <0.05  |

### 2.2 HCMV检测阳性率与年龄的关系

其中, <1岁感染阳性检出率最高, 为18.68%。各年龄段的阳性检出率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 HCMV 检测阳性率与年龄的关系

| 组别         | 总检测人数(例) | 阳性人数(例) | 阳性率(%)   |
|------------|----------|---------|----------|
| <1岁        | 11 876   | 2 219   | 18.68    |
| 1~20岁      | 18 170   | 606     | 3.34     |
| 21~40岁     | 15 062   | 965     | 6.41     |
| 41~60岁     | 17 255   | 743     | 4.31     |
| >60岁       | 10 173   | 327     | 3.21     |
| $\chi^2$ 值 |          |         | 3 415.83 |
| P值         |          |         | <0.05    |

### 2.3 HCMV 检测阳性率与季节、年份的关系

春、夏、秋、冬四季 HCMV 阳性检出率比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中, 春季阳性检出率最高, 为 7.08%。2017 年至 2021 年 HCMV 阳性检出率比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中, 2020 年阳性检出率最低, 为 5.43%。见表 3、4。

表3 HCMV 检测阳性率与季节的关系

| 组别         | 总检测人数(例) | 阳性人数(例) | 阳性率(%) |
|------------|----------|---------|--------|
| 春季(3~5月)   | 17 971   | 1272    | 7.08   |
| 夏季(6~8月)   | 17 560   | 1117    | 6.36   |
| 秋季(9~11月)  | 18 551   | 1189    | 6.41   |
| 冬季(12~2月)  | 18 454   | 1282    | 6.95   |
| $\chi^2$ 值 |          |         | 11.64  |
| P值         |          |         | <0.05  |

表4 HCMV 检测阳性率与年份的关系

| 组别         | 总检测人数(例) | 阳性人数(例) | 阳性率(%) |
|------------|----------|---------|--------|
| 2017       | 12 039   | 885     | 7.35   |
| 2018       | 14 574   | 1114    | 7.64   |
| 2019       | 17 870   | 1210    | 6.77   |
| 2020       | 13 554   | 736     | 5.43   |
| 2021       | 14 499   | 915     | 6.31   |
| $\chi^2$ 值 |          |         | 67.55  |
| P值         |          |         | <0.05  |

## 3 讨论

HCMV 是一种普遍存在于人类体内的病毒, 在发达国家和发展中国家均具有较高的流行率。多数患者原发感染后无明显症状, 一旦感染人体后可在宿主体内长期持续存在, 具有潜伏和再激活的感染特征<sup>[5]</sup>。HCMV 可导致免疫功能低下患者(艾滋病患者和实体器官移植或造血干细胞移植受者)的严重疾病。HCMV 也是先天性畸形最常见的感染原因, 研究表明有 10~15% 的患者会出现发育迟缓、感音神经性听力丧失和胎儿死亡<sup>[6]</sup>。用于血液中 HCMV-DNA 的定量 PCR 方法已成为首选的诊断测试方法, 广泛用于临床中<sup>[7]</sup>。因此, 了解 HCMV 在人群中的感染状况, 能够为 HCMV 感染相关疾病

的诊治提供一定的帮助。本文结果显示 72 536 例 hCMV-DNA 定量检测结果中男性 hCMV-DNA 阳性率明显高于女性, 这与贵州地区研究结果基本一致<sup>[8]</sup>。本研究中, 0~1 岁婴幼儿感染 HCMV 例数最多, 共 2 219 例, 占总阳性数的 45.66%, 此结果与 1 岁以下婴幼儿属于高峰人群相符<sup>[9]</sup>。儿童呼吸道感染若不及时有效治疗, 可能严重危害儿童的正常发育和生命安全<sup>[10]</sup>。作为儿童呼吸道感染的重要病原体, 肺部症状无特异性, 单凭临床症状表现很难与其他感染区分, 所以早期准确检测对有效治疗十分重要<sup>[11]</sup>。妊娠期 HCMV 感染中各个时期均可发生 HCMV 感染, 而患者大多数无临床症状, 部分患者可出现不同的 HCMV 病毒株再次感染<sup>[12]</sup>。原发感染多发生于婴幼儿时期, 一旦感染将持续终身<sup>[13]</sup>。因此 HCMV 感染对婴幼儿健康危害较大, 可引起多种并发症, 需及早诊治以改善患儿预后<sup>[14]</sup>。

预防妊娠期感染是防止 HCMV 母婴垂直传播而导致胎儿出生缺陷的最好方法, 但实际上多数育龄妇女存在 HCMV 既往感染。研究表明, 虽然目前还没有有效的疫苗、胎儿干预和新生儿治疗, 但是及早发现感染, 并进行相应地抗病毒治疗可改善感染婴儿的预后<sup>[15]</sup>。2017 年共识建议中也有指出, 应考虑对新生儿 HCMV 进行普遍筛查, 以实现先天性巨细胞病毒感染的早期发现<sup>[16]</sup>, 建议在出生后第 14 天内进行。对于胎儿和婴幼儿而言, 母体感染 HCMV 后会经胎盘、产道、乳汁等途径将病毒传至其体内而导致其感染病毒, 感染会累及多个脏器, 如心、肝、肺、肾等, 引起多种并发症, 危害大<sup>[17]</sup>。此外, 本研究显示, 春季 HCMV 阳性检出率最高, 这与宁夏地区研究结果不一致<sup>[18]</sup>, 因此 HCMV 感染可能与气候相关, 存在地域差异, 提醒春季气候转变较大, 注意冷暖交替防范。2017 年至 2021 年 HCMV 阳性检出率结果显示, 2020 年阳性检出率明显下降, 这可能与新冠疫情, 民众戴口罩加强防护, 阻断了传播途径有关。

综上所述, 本院收集的人群 HCMV 病毒感染率较高, HCMV 的感染存在性别、年龄、季节、年份上的差异。本文的不足之处在于未结合临床症状进行分析, 今后将进一步结合 HCMV 病毒感染所致疾病种类和临床症状分析 HCMV 病毒感染与疾病的关系。

## 参考文献

- [1] Semmes Ec, Hurst Jh Walshkm, et al. Cytomegalovirus as an immunomodulator across the lifesPan [J]. *Curr OPin Virol*, 2020, 44(10):112-120.
- [2] 李莉. 新生儿巨细胞病毒感染管理要点[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(11):801-805.
- [3] 段泓宇, 喻韬, 万朝敏, 等. 巨细胞病毒感染诊断及治疗进展[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2010, 6(1):68-71.
- [4] 中华医学会儿科学分会感染消化学组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(2):121.
- [5] De Juan Gallach A, Alemany Albert M, Marco Hernandez Av, et al. Neurological sequelae in Patients with congenital cytomegalovirus [J]. *An Pediatr (Barc)*, 2020, 93(2):111-117.
- [6] Ligat G, Alain S, Hantz S. Towards a ProPhylactic Vaccine for the Prevention of HCMV Infection [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(9):968.
- [7] 白敏凤, 尹利民. 肾移植术后巨细胞病毒感染的检测方法及相关研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 19(10):1431-1434.
- [8] 许永杰, 罗振元, 叶芝旭, 等. 贵州地区981例人巨细胞病毒荧光定量PCR检测结果分析[J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(18):3057-3060.
- [9] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿科临床病毒感染协作组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童巨细胞病毒性感染疾病诊断和防治的建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(4):290-292.
- [10] 马慧, 沈永明, 司萍, 等. 急性呼吸道感染儿童9种呼吸道病原体IgM抗体检测分析及其与空气污染的相关性探讨[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(4):576-582.
- [11] 钟霞, 潘建华, 童坚. 巨细胞病毒与肺炎支原体抗体联合检测对儿科呼吸道感染性疾病的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(6):743-745.
- [12] Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus se-roPrevalence and demograPhic characteristics associated with infec-tion [J]. *Rev Med Virol*, 2010, 20(4):202-213.
- [13] 郭丽丽. 人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(10):113-1133.
- [14] 翁玉英, 倪琛, 林秀凤, 等. 不同标本巨细胞病毒检测在诊断小儿人巨细胞病毒感染中的应用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2014, 6(6):410-414.
- [15] ScarPini S, Morigi F, Betti L, et al. DeveloPment of a vaccine against human cytomegalovirus: Advances, barriers, and imPlications for the clinical Practice [J]. *Vaccines*, 2021, 9(6):551-551.
- [16] Rawlinson WD, BoPPana SB, Fowler KB, et al. Congenital cy tome galovirus infection in Pregnancy and the neonate: consensus recommendations for Prevention, diagnosis, and theraPy [J]. *L ancet Infect Dis*, 2017, 17(6):e177-e188.
- [17] 赵代艳, 苏爱芳, 郭长根. 巨细胞病毒性疾病患儿尿HCMV-DNA水平、并发症及更昔洛韦治疗后转归分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(12):1635-1638.
- [18] 刘玲玲, 刘香花, 徐培淇. 实时荧光定量PCR检测儿童人巨细胞病毒感染的临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(10):1415-1417.
- [4] Puzanov I, Subramanian P, Yatsynovich YV, et al. Clinical characteristics, time course, treatment and outcomes of patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002553.
- [5] 王蕾, 魏亚楠, 杨玉山, 等. 髋部骨折术后患者血液凝血四项、D-二聚体水平与感染及血栓发生的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(2):253-257.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [7] Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiograms with large, upright T waves and long Q-T intervals [J]. *Am Heart J*, 1947, 33(6):796-806.
- [8] Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10):795-820.
- [9] 屠静静, 裘丽媛, 俞臻贻. 中风通脉汤联合康复训练对急性脑梗塞患者神经功能和免疫功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(12):3050-3053.
- [10] Lin HB, Li FX, Zhang JY, et al. Cerebral-Cardiac Syndrome and Diabetes: Cardiac Damage After Ischemic Stroke in Diabetic State [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(27):737170.
- [11] Lian H, Xu X, Shen X, et al. Early prediction of cerebral-cardiac syndrome after ischemic stroke: the PANSCAN scale [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1):272.
- [12] Wang M, Peng Y. Advances in brain-heart syndrome: Attention to cardiac complications after ischemic stroke [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15(8):1053478.
- [13] 花蕊, 张翠柳, 黄志勇. 心力衰竭合并肺部感染患者的细菌学特征及CHE、IL-6、PCT、NT-proBNP/BNP比值水平变化及意义研究[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(5):135-138.
- [14] 彭倩, 张晶晶, 房新月, 等. 基于表面增强拉曼光谱技术的心肌生物标志物检测[J]. *化学进展*, 2022, 34(12):2573-2587.
- [15] 彭松, 贺莉, 武欣迎, 等. D-二聚体对新型冠状病毒肺炎患者病情严重程度及预后的评估价值[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(17):2321-2324.
- [16] Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Pavlova A. Experiences in Routine Genetic Analysis of Hereditary Hemorrhagic, Thrombotic, and Platelet Disorders [J]. *Hamostaseologie*, 2022, 42(S1):S5-S12.
- [17] 中国医药教育协会. 安宫牛黄丸临床应用专家共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(8):933-946.

(上接第212页)

# 基于MALDI-TOF MS快速鉴定临床尿液标本中病原菌的方法比较

吴志妹<sup>1</sup> 陆静芬<sup>1</sup> 王淑玲<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 本研究旨在通过对比分析基于离心法的基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)与短时细菌培养法结合MALDI-TOF MS这两种技术,评估其在直接鉴定尿液标本中病原菌的效能,以期找到一种快速、准确且可靠的替代传统尿液培养的方法。**方法** 选取2023年1月至3月在苏州市第九人民医院收集的947份来自疑似尿路感染(UTI)患者的尿液标本,并采用了两种方法进行病原菌的鉴定:一是直接基于离心处理的尿液样本使用MALDI-TOF MS进行鉴定;二是先将尿液进行短时细菌培养,随后利用MALDI-TOF MS进行鉴定。同时,以常规尿液培养作为参照标准,对两种方法的结果进行了比较。**结果** 在常规培养阳性211例中,革兰氏阴性菌占80.6%,阳性菌占19.4%,主要病原菌为大肠杆菌和肺炎克雷伯菌。离心MALDI-TOF MS与短期培养联合MALDI-TOF MS检测准确率分别为82.4%/46.3%和91.2%/65.9%,三者间差异无统计意义( $P>0.05$ )。两种MALDI-TOF方法总体识别得分的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。菌落计数与MALDI-TOF MS检出率相关性分析显示,革兰氏阴性菌鉴定差异显著,低菌落计数时短期培养结合MALDI-TOF MS检测能力更高。**结论** MALDI-TOF MS技术,无论是单独基于离心法还是与短时细菌培养相结合都各有优势,未来可根据临床实际需求灵活选择,以优化尿路感染病原菌的快速鉴定流程。

**[关键词]** 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱分析(MALDI-TOF MS); 尿路感染(UTI)

## Comparison of methods for rapid identification of pathogens in clinical urine specimens based on MALDI-TOF MS

WU Zhimei<sup>1</sup>, LU Jingfen<sup>1</sup>, WANG Shuling<sup>2\*</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, 2. Party and Government Office, Suzhou Ninth People's Hospital, the Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu, China, 215200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effectiveness of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) based on centrifugation and short-term bacterial culture combined with MALDI-TOF MS in directly identifying pathogens in urine samples, and to identify a fast, accurate, and reliable alternative to conventional urine culture techniques. **Methods** We collected 947 urine samples from patients suspected of urinary tract infections (UTI) and used two primary methods for pathogen identification: direct identification using MALDI-TOF MS on urine samples processed by centrifugation, and identification after short-term bacterial culture of urine samples followed by MALDI-TOF MS. The results of both methods were compared to conventional urine culture as the reference standard. **Results** In the 211 cases with positive results from routine urine culture, Gram-negative bacteria accounted for 80.6% and Gram-positive bacteria for 19.4%, with the primary pathogens being *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The detection accuracies of the centrifuged MALDI-TOF MS and the short-term culture combined with MALDI-TOF MS were 82.4% and 46.3% and 91.2% and 65.9% respectively. There was no statistically significant difference among the three methods ( $P>0.05$ ). However, there was a statistically significant difference in the overall identification scores be-

基金项目:江苏省姑苏人才计划项目(GSWS2019087)

作者单位:1. 苏州大学附属苏州市第九人民医院检验科,江苏,苏州 215200

2. 苏州大学附属苏州市第九人民医院党政办,江苏,苏州 215200

\*通信作者:王淑玲, E-mail: 523513871@qq.com

tween the two MALDI-TOF methods ( $P<0.05$ ). Correlation analysis between bacterial colony count and MALDI-TOF MS detection rate revealed a significant difference in the identification of Gram-negative bacteria. The detection capability of short-term culture combined with MALDI-TOF MS was higher at low colony counts. **Conclusion** This study indicates that MALDI-TOF MS technology, whether based solely on centrifugation or combined with short-term bacterial culture, has its own advantages. Future selection can be made flexibly according to clinical needs to optimize the rapid identification process for pathogens in urinary tract infections.

[KEY WORDS] MALDI-TOF MS; UTI

泌尿系统感染(Urinary tract infection, UTI)是最常见的感染之一<sup>[1]</sup>。尽管轻微的UTI不会引起严重的器官损伤,但致病细菌可能导致不良后果,如肾盂肾炎、肾脓肿形成,并通过尿道、膀胱、输尿管和其他方式引起急性肾损伤,脓毒症甚至死亡<sup>[2]</sup>。

快速可靠的病原菌鉴定对于诊断和治疗UTI至关重要。目前,UTI的诊断依赖于常规尿培养,该过程需要48小时或更长时间<sup>[3]</sup>。虽然16S rRNA基因测序,多重PCR和原位荧光杂交可快速检测尿液培养中的病原体,但仅20%至30%的临床尿液样本显示有细菌生长<sup>[4]</sup>。这些昂贵且繁琐的方法不适合临床工作<sup>[5]</sup>。基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)是一种无需病原体扩增即可快速进行微生物鉴定的新方法<sup>[6]</sup>。它可以取代16S rRNA基因测序等方法<sup>[7]</sup>。它具有直接从尿液样品和血培养阳性标本中鉴定细菌的巨大潜力<sup>[8-9]</sup>。对于UTI的患者而言,对尿液中的微生物进行快速鉴定是至关重要的。而基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱作为可直接鉴定尿路病原菌的方法已被提出。然而,这种新方法在临床工作中尚未得到广泛应用。因此,在本研究中比较了基于离心法的MALDI-TOF MS,短时细菌培养结合MALDI-TOF MS,以及临床常规尿培养鉴定法。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本收集

选取2023年1月至3月苏州市第九人民医院收集的947份疑似UTI患者的尿液标本,男性419例(44.24%),女性528例(55.76%)。平均年龄62.67岁,中位年龄73岁。由于新冠疫情的影响,2023年1-3月住院人群主要集中在中老年患者中。样本先存于30毫升无菌容器,即时处理或4℃下保存不超过8小时。每份样本均分为三:一用常规方法鉴定;二离心后直接MALDI-TOF MS鉴定;三培养5小时后再用MALDI-TOF MS。

### 1.2 标本制备

常规培养采用10微升样本接种于哥伦比亚血平板(郑州安图生物工程股份有限公司)上,35℃下需氧培养18~48小时(上海一恒科学仪器公司)。观察细菌生长,如果48小时无菌则判阴,阳性则使用VITEK II Compact自动系统(梅里埃,法国)进行菌株鉴定。

基于离心法的MALDI-TOF MS的样本制备包括:①3毫升尿液放入无菌离心管(浙江拱东医疗器械公司)中,以715×g(3 000 rpm)离心10分钟去除细胞(中国科学技术大学中佳科学仪器公司);②上清液放入另一个1.5毫升试管中;③然后以15 000×g(12 000 rpm)离心5分钟收集细菌(北京白洋医疗器械公司);④丢弃上清液,将菌株与1.5毫升无菌水混合;⑤重复步骤③和④;⑥然后以15 000×g(12 000 rpm)离心5分钟;丢弃上清液,保留菌株以备后续步骤<sup>[6]</sup>。细菌涂布靶板,覆以70%甲酸,干燥后再加基质溶液晾干。使用MALDI Biotyper系统(布鲁克,德国)的默认设置获得光谱采集。最后根据厂商的说明,鉴定分数<1.70表示未鉴定,鉴定分数在1.70和2.00之间表示属鉴定,鉴定分数≥2.00表示种鉴定。

短期细菌培养与MALDI-TOF MS相结合的尿液标本处理:尿液标本经混匀后,取10 μL接种于血琼脂平板,35℃有氧培养5小时。随后鉴定流程与离心法MALDI-TOF MS一致。

### 1.3 统计学方法

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

## 2 结果

### 2.1 常规培养和两种MALDI-TOF质谱方法的鉴定评分结果

947例疑似尿路感染患者中,常规尿培养阳性211例,其中革兰氏阴性菌170/211(80.6%)及革兰

阳性菌 41/211(19.4%)。最常见的病原微生物为大肠杆菌,其次是肺炎克雷伯菌。离心的 MALDI-TOF MS 中检测革兰氏阴、阳性菌分别为 139/170 (81.7%)、20/41(48.8%),前3位为大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌。短期培养联合 MALDI-TOF MS 检测革兰氏阴、阳性菌分别为 155/170(91.2%)和 27/41(65.9%),前三位为大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌。三种方法间差异无统计学意义

( $P>0.05$ )。见表1、表2。两种 MALDI-TOF MS 方法比较:离心法检测到 159 例评分 $\geq 1.70$ ,其中 84.91% $\geq 2.00$ ,平均得分为(2.17 $\pm$ 0.24);短期培养联合法检测到 182 例评分 $\geq 1.70$ ,其中 84.06% $\geq 2.00$ ,平均得分为(2.09 $\pm$ 0.20),略低于离心法。病原菌检测上离心法分数略高于短期培养联合法,差异无统计意义( $P>0.05$ )。在总体识别得分上,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表1 常规培养和两种 MALDI-TOF 质谱方法的鉴定情况 [( $\bar{x} \pm s$ )]

| 常规尿培养    | n   | 基于离心的 MALDI-TOF MS |                |                 | 短期培养结合 MALDI-TOF MS |                |                 |
|----------|-----|--------------------|----------------|-----------------|---------------------|----------------|-----------------|
|          |     | 分数>1.7<br>(例数)     | 分数>2.0<br>(例数) | 平均分数 $\pm$ 标准差  | 分数>1.7<br>(例数)      | 分数>2.0<br>(例数) | 平均分数 $\pm$ 标准差  |
| 大肠杆菌     | 100 | 84                 | 75             | 2.22 $\pm$ 0.16 | 95                  | 87             | 2.17 $\pm$ 0.08 |
| 肺炎克雷伯杆菌  | 28  | 23                 | 18             | 2.16 $\pm$ 0.21 | 26                  | 22             | 2.18 $\pm$ 0.18 |
| 奇异变形杆菌   | 10  | 10                 | 8              | 2.18 $\pm$ 0.19 | 9                   | 6              | 2.04 $\pm$ 0.15 |
| 阴沟肠杆菌    | 9   | 8                  | 7              | 2.14 $\pm$ 0.19 | 8                   | 6              | 2.09 $\pm$ 0.18 |
| 铜绿假单胞菌   | 7   | 3                  | 2              | 1.95 $\pm$ 0.13 | 4                   | 4              | 2.26 $\pm$ 0.10 |
| 产气肠杆菌    | 4   | 3                  | 3              | 2.27 $\pm$ 0.10 | 4                   | 4              | 2.26 $\pm$ 0.10 |
| 弗氏柠檬酸杆菌  | 4   | 2                  | 1              | 2.14 $\pm$ 0.19 | 3                   | 3              | 2.27 $\pm$ 0.10 |
| 鲍曼不动杆菌   | 3   | 2                  | 1              | 2.14 $\pm$ 0.19 | 2                   | 1              | 2.03 $\pm$ 0.18 |
| 嗜麦芽窄食单胞菌 | 3   | 1                  | 1              | 2.09            | 1                   | 1              | 2.09            |
| 恶臭假单胞菌   | 2   | 2                  | 2              | 2.18 $\pm$ 0.16 | 2                   | 1              | 2.22 $\pm$ 0.28 |
| 粪肠球菌     | 15  | 7                  | 5              | 2.15 $\pm$ 0.19 | 10                  | 6              | 2.03 $\pm$ 0.20 |
| 屎肠球菌     | 14  | 8                  | 6              | 2.08 $\pm$ 0.17 | 12                  | 7              | 2.04 $\pm$ 0.24 |
| 金黄色葡萄球菌  | 2   | 1                  | 0              | 2.20            | 2                   | 1              | 1.96 $\pm$ 0.23 |
| 溶血性葡萄球菌  | 2   | 0                  | 0              | N/A             | 1                   | 1              | 2.22            |
| 表皮葡萄球菌   | 2   | 0                  | 0              | N/A             | 1                   | 0              | 1.76            |
| 无乳链球菌    | 1   | 1                  | 1              | 2.09            | 1                   | 1              | 2.15            |
| 鸪鸡肠球菌    | 1   | 1                  | 1              | 2.20            | 0                   | N/A            | N/A             |
| 咽峡炎链球菌   | 1   | 1                  | 1              | 2.20            | 0                   | N/A            | N/A             |
| 洋葱伯克霍尔德菌 | 1   | 1                  | 1              | 2.20            | 0                   | 0              | N/A             |
| 头状葡萄球菌   | 1   | 1                  | 1              | 2.20            | 1                   | 1              | 2.2             |
| 何生肠杆菌    | 1   | 0                  | 0              | N/A             | 0                   | 0              | N/A             |
| 总计       | 211 | 159                | 135            |                 | 182                 | 153            |                 |

注:N/A代表不适用。

表2 革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌三种鉴定方法的比较

| 方法                     | 鉴定结果  |       | 小计  | $\chi^2$ 值 | P值   |
|------------------------|-------|-------|-----|------------|------|
|                        | 革兰阴性菌 | 革兰阳性菌 |     |            |      |
| 常规尿培养                  | 170   | 41    | 211 |            |      |
| 基于离心法<br>MALDI-TOF MS  | 139   | 20    | 159 | 3.43       | 0.14 |
| 短期培养结合<br>MALDI-TOF MS | 155   | 27    | 182 |            |      |

## 2.2 菌落计数与质谱鉴定的情况分析

对革兰氏阳性菌鉴定中,离心后质谱法与短期培养结合质谱法两种方法检出率情况分析发

现,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但对革兰氏阴性菌鉴定总体情况中,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。当计数在  $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$  CFU/mL 之间时,两种方法的检出率情况显示,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但当计数小于  $1 \times 10^4$  CFU/mL 时,两种方法随着菌落计数的减少,检出率显著降低。虽然短期培养的识别分数结合 MALDI-TOF MS 略低于离心 MALDI-TOF MS,但短期培养结合 MALDI-TOF MS 的检测能力明显高于离心 MALDI-TOF MS,尤其是当菌落计数很低的时候。见表4。

表3 两种方法的 MALDI 评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 细菌类型  | 离心后质谱法          | 短期培养结合质谱法       | t值    | P值   |
|-------|-----------------|-----------------|-------|------|
|       | 平均分数 $\pm$ 标准差  | 平均分数 $\pm$ 标准差  |       |      |
| 革兰阴性菌 | 2.18 $\pm$ 0.25 | 2.14 $\pm$ 0.18 | 30.13 | 0.11 |
| 革兰阳性菌 | 2.10 $\pm$ 0.19 | 2.03 $\pm$ 0.23 | 15.01 | 0.28 |
| 总计    | 2.17 $\pm$ 0.24 | 2.09 $\pm$ 0.20 | 21.03 | 0.01 |

表4 菌落计数与质谱鉴定的情况 [n(%)]

| 菌落计数<br>(CFU/mL)                 | 基于离心后质谱法   |           | 短期培养结合质谱法  |           | P值   |
|----------------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------|
|                                  | 可检出        | 不可检出      | 可检出        | 不可检出      |      |
| 革兰阴性菌                            |            |           |            |           |      |
| >10 <sup>5</sup>                 | 132(89.20) | 16(10.80) | 137(93.20) | 10(6.80)  | 0.39 |
| 10 <sup>4</sup> ~10 <sup>5</sup> | 5(33.33)   | 10(66.66) | 12(80.00)  | 3(20.00)  | 0.03 |
| <10 <sup>4</sup>                 | 2(28.57)   | 5(71.43)  | 6(75.00)   | 2(25.00)  | 0.13 |
| 合计                               | 139(81.76) | 31(18.24) | 155(91.18) | 15(8.82)  | 0.02 |
| 革兰阳性菌                            |            |           |            |           |      |
| >10 <sup>5</sup>                 | 16(61.54)  | 10(38.46) | 18(72.00)  | 7(28.00)  |      |
| 10 <sup>4</sup> ~10 <sup>5</sup> | 3(25.00)   | 9(75.00)  | 8(66.66)   | 4(33.33)  |      |
| <10 <sup>4</sup>                 | 1(33.33)   | 2(66.66)  | 1(25.00)   | 3(75.00)  |      |
| 合计                               | 20(48.78)  | 21(51.22) | 27(65.85)  | 14(34.15) | 0.07 |
| 大肠杆菌                             |            |           |            |           |      |
| >10 <sup>5</sup>                 | 81(93.10)  | 6(6.90)   | 84(96.55)  | 3(3.45)   | 0.49 |
| 10 <sup>4</sup> ~10 <sup>5</sup> | 2(18.18)   | 9(81.82)  | 9(81.81)   | 2(18.19)  | 0.01 |
| <10 <sup>4</sup>                 | 1(50.00)   | 1(50.00)  | 2(100.00)  | 0(0.00)   | 1.00 |
| 合计                               | 84(84.00)  | 16(16.00) | 95(95.00)  | 5(5.00)   | 0.01 |
| 肠球菌                              |            |           |            |           |      |
| >10 <sup>5</sup>                 | 5(62.50)   | 3(37.50)  | 6(75.00)   | 2(25.00)  |      |
| 10 <sup>4</sup> ~10 <sup>5</sup> | 2(40.00)   | 3(60.00)  | 3(60.00)   | 2(40.00)  |      |
| <10 <sup>4</sup>                 | 0/2(0.00)  | 2(100.00) | 1(50.00)   | 1(50.00)  |      |
| 合计                               | 7(46.67)   | 8(53.33)  | 10(66.66)  | 5(33.33)  | 0.46 |

### 3 讨论

迅速识别尿路微生物并即时应用抗生素可明显缩短住院时长和费用负担<sup>[10]</sup>。MALDI-TOF MS技术,作为一种高效临床细菌鉴定的手段,仅需15分钟即可出具微生物鉴定结果,其操作便捷且成本适中,尤其适用于尿路感染患者的尿液标本的分析<sup>[11-12]</sup>。

尿路感染的主要致病菌群以革兰氏阴性菌为主,革兰氏阳性菌次之,真菌占比较低<sup>[13]</sup>。本研究发现,短期培养联合MALDI-TOF MS技术与离心结合质谱法相比,显著提升了检测效率。当菌落计数高于1×10<sup>5</sup> CFU/mL时,离心后直接质谱鉴定效果理想;当菌落数减少1×10<sup>4</sup>~1×10<sup>5</sup> CFU/mL区间,离心结合质谱法对革兰氏阴性菌的检出率显著降到33.3%,相对之下,短期培养联合MALDI-TOF MS的检出率仅略下降(从93.2%下降到80.0%),显示出更高的稳定性和可靠性。大肠杆菌作为检出率最高的革兰氏阴性菌,当菌落计数大于1×10<sup>5</sup> CFU/毫升时,离心结合质谱法检出率高为93.1%,但当低菌落计数时则急剧下降到18.18%。凸显了菌落数量对检测结果的重要性。研究发现,菌落过多也会反而不利,比如达到一定量后MALDI评分不再提升且影响鉴定。这可能与细菌聚集导致靶板上分布不均有关。即使标本细菌生长明显,MALDI-TOF MS有时未检出,镜下观察见细菌聚

集。二次测试成功鉴定奇异变形杆菌,类似现象也见于肺炎克雷伯菌等革兰氏阴性菌。因此,临床中需控制细菌计数并确保靶板涂层均匀,以保障质谱鉴定效果。

短期培养结合质谱法去除了MALDI-TOF MS中蛋白质的干扰。尤其适用于菌落少的标本。当菌落计数大于1×10<sup>5</sup> CFU/mL时,离心后质谱法可快速识别尿液病原体。但它会受到菌落计数少的影响。为提高鉴定效率和准确性,项目组计划引入尿液流式细胞术。流式细胞仪可以在几分钟到几小时内完成样品的检测。相比传统方法需要2~3天的时间,流式细胞术可以节省大部分的时间成本。这一新技术能准确提供细菌计数<sup>[14]</sup>。并据此选择最合适的鉴定方法:对于高菌落计数样本(>1×10<sup>5</sup> CFU/mL),采用离心后直接质谱法;对于低菌落计数样本,则采用短期培养结合MALDI-TOF MS。

综上所述,MALDI-TOF MS在尿菌鉴定中虽具优势,但面临局限。未来项目组探索改进策略,如优化样品处理并尝试将MALDI-TOF MS技术应用于细菌耐药性的快速检测,以全面提升尿路感染的诊疗水平。

### 参考文献

- [1] Abdullah BH, Shakur DA, Al-Saedi F. Estimation of the antibiotics bacterial sensitivity, resistance and intermediate resistance in patients with urinary tract infection using VITEK 2 system[J]. Ann Trop Med Parasitol, 2021, 24(4).
- [2] Neugent ML, Hulyalkar NV, Kumar A, et al. Urinary Glycosaminoglycans Are Associated with Recurrent UTI and Urobiome Ecology in Postmenopausal Women[J]. ACS Infect Dis, 2023, 9(4):1022-1032.
- [3] Cueto MD, Aliaga L, Juan-Ignacio Alós, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) [J]. Enferm Infec Microbiol, 2017.
- [4] Russell SK, Harrison JK, Olson BS, et al. Uropathogenic Escherichia coli infection - induced epithelial trained immunity impacts urinary tract disease outcome [J]. Nat Microbiol, 2023, 8(5):875-888.
- [5] Sari E, Yazililas F, Celebi FZO, et al. Antibiotic drug resistance pattern of uropathogens seen in the first episode of community-acquired pediatric urinary tract infections at a tertiary care hospital[J]. Turk J Pediatr, 2021.
- [6] Ebersbach JC, Sato MO, Matheus Pereira. de Araújo, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for differential identification of adult Schistosoma worms[J]. Parasite Vector, 2023, 16(1):20.

# DCE-MRI联合KDM6B、PD-L1在乳腺癌诊断及预后评估中的价值

崔哲铭<sup>1</sup> 许嘉琪<sup>2</sup> 王甜甜<sup>1</sup> 朱戈艺<sup>1</sup> 王铁君<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨动态增强磁共振成像(DCE-MRI)定量参数联合赖氨酸去甲基酶6B(KDM6B)、程序性死亡配体-1(PD-L1)在乳腺癌诊断与预后的应用价值。**方法** 选择2019年10月至2020年10月吉林大学白求恩第二医院收治的83例乳腺癌患者作为观察对象(乳腺癌组),对患者进行随访,根据随访结果分为预后良好组与预后不良组,另选取同期在本院确诊的85例乳腺良性病变患者作为乳腺良性病变组,分析乳腺癌组与乳腺良性病变组DCE-MRI参数及KDM6B、PD-L1免疫组织化学染色结果,比较乳腺癌组织不同KDM6B、PD-L1蛋白表达状态的容量转移常数、速率常数、血管外间隙容积分数水平,分析DCE-MRI联合KDM6B、PD-L1对乳腺癌的诊断价值,采用一致性Kappa检验比较DCE-MRI、KDM6B、PD-L1单独及联合诊断乳腺癌与病理结果的一致性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析DCE-MRI、KDM6B、PD-L1单独及联合对乳腺癌诊断价值。**结果** 乳腺癌组K<sub>trans</sub>、K<sub>ep</sub>高于乳腺良性病变组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );乳腺癌组KDM6B、PD-L1阳性率显著高于良性病变组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );DCE-MRI、KDM6B单独与病理诊断一致性较好,Kappa值分别为0.656、0.461( $P<0.05$ ),DCE-MRI、KDM6B、PD-L1联合与病理诊断一致性为较高,Kappa值为0.717( $P<0.05$ );DCE-MRI联合KDM6B、PD-L1诊断乳腺癌的敏感度为93.98%,特异度77.65%,准确度为85.71%。ROC曲线分析显示,DCE-MRI、KDM6B、PD-L1单独及联合诊断乳腺癌的曲线下面积(AUC)分别为0.828、0.731、0.622、0.882。预后不良22例,预后良好61例,预后不良组KDM6B、PD-L1阳性表达率高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );乳腺癌组织中KDM6B、PD-L1阳性表达与阴性表达间的K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub>值比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 乳腺癌组织中KDM6B、PD-L1呈阳性表达,与DCE-MRI定量参数及患者预后相关,DCE-MRI定量参数联合KDM6B、PD-L1对乳腺癌有一定诊断价值。

**[关键词]** 乳腺癌;动态增强磁共振成像;赖氨酸去甲基酶6B;程序性死亡配体-1

## The value of DCE-MRI combined with KDM6B and PD-L1 in diagnosis and prognosis evaluation of breast cancer

CUI Zheming<sup>1</sup>, XU Jiaqi<sup>2</sup>, WANGN Tiantian<sup>1</sup>, ZHU Geyi<sup>1</sup>, WANG Tiejun<sup>1\*</sup>

(1. Department of Radiotherapy, Bethune Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, China, 130022;

2. Department of Breast Surgery, the Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, China, 130022)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the value of quantitative parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) combined with lysine demethylase 6B (KDM6B) and programmed death ligand-1 (PD-L1) in the diagnosis and prognosis of breast cancer. **Methods** A total of 83 patients with breast cancer admitted to Bethune Second Hospital of Jilin University from October 2019 to October 2020 were selected as the observation subjects (breast cancer group). These patients were followed up, and based on the follow-up results, they were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group. Additionally, 85 patients with benign breast lesions diagnosed in our hospital during the same period were selected as the benign breast lesions group. DCE-MRI parameters and immunohistochemical staining results of KDM6B and

基金项目:吉林省自然科学基金(YDZJ202301ZYTS069)

作者单位:1. 吉林大学白求恩第二医院放疗科,吉林,长春 130022

2. 吉林大学第二医院乳腺外科,吉林,长春 130022

\*通信作者:王铁君, E-mail: m13943016598@163.com

PD-L1 were analyzed in both the breast cancer group and benign breast lesions group. The levels of capacity transfer constant ( $K_{trans}$ ), rate constant ( $K_{ep}$ ), and extravascular space volume fraction ( $V_e$ ) of different KDM6B and PD-L1 protein expression states in breast cancer tissues were compared. The value of DCE-MRI combined with KDM6B and PD-L1 in breast cancer diagnosis was also analyzed. The consistency Kappa test was used to compare the consistency of DCE-MRI, KDM6B, PD-L1 alone, and their combined diagnosis of breast cancer with pathological results. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the diagnostic value of DCE-MRI, KDM6B and PD-L1 in breast cancer alone and in combination.

**Results** The  $K_{trans}$  and  $K_e$  values in the breast cancer group were higher than those in the benign breast disease group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The positive rates of KDM6B and PD-L1 in the breast cancer group were significantly higher than those in the benign lesions group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). DCE-MRI and KDM6B alone showed good consistency with pathological diagnosis, with Kappa values of 0.656 and 0.461 ( $P < 0.05$ ), respectively. The combination of DCE-MRI, KDM6B, and PD-L1 had high consistency with pathological diagnosis, with a Kappa value of 0.717 ( $P < 0.05$ ). The sensitivity, specificity, and accuracy of DCE-MRI combined with KDM6B and PD-L1 in the diagnosis of breast cancer were 93.98%, 77.65% and 85.71%, respectively. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of DCE-MRI, KDM6B and PD-L1 alone and in combined diagnosis of breast cancer were 0.828, 0.731, 0.622 and 0.828, respectively. In 22 cases with poor prognosis and 61 cases with good prognosis, the positive expression rates of KDM6B and PD-L1 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The  $K_{trans}$  and  $K_{ep}$  values between the positive and negative expressions of KDM6B and PD-L1 in breast cancer tissues were statistically significant ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** The positive expression of KDM6B and PD-L1 in breast cancer tissues is associated with the quantitative parameters of DCE-MRI and patient prognosis. The combination of quantitative parameters of DCE-MRI with KDM6B and PD-L1 has a diagnostic value for breast cancer.

[KEY WORDS] Breast cancer; DCE-MRI; KDM6B; PD-L1

乳腺癌是常见的恶性肿瘤,近年来发病率呈上升趋势,且渐趋年轻化。早期乳腺癌经治疗后生存率较高,可达90%,但晚期患者预后较差。早期诊断乳腺癌对于改善预后具有重要意义<sup>[1-2]</sup>。动态增强磁共振成像(Dynamic enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)可定量分析肿瘤组织血流动力学,广泛应用于乳腺病理的诊断及疗效评估<sup>[3]</sup>。赖氨酸去甲基酶6B(lysine demethylase 6B, KDM6B)是组蛋白去甲基酶的一员,参与调节细胞增殖、分化及凋亡,研究显示,KDM6B在三阴乳腺癌中表达水平升高,且与患者预后不良有关<sup>[4]</sup>。程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)主要表达于巨噬细胞、活化T细胞、B细胞等,可与PD-1结合抑制抗肿瘤免疫反应,研究显示,PD-L1在三阴乳腺癌中表达水平升高,与肿瘤浸润性淋巴细胞个数及分型有关<sup>[5]</sup>。本研究将探讨DCE-MRI定量参数联合KDM6B、PD-L1在乳腺癌诊断与预后中的应用价值,以期对乳腺癌的诊断与预后评估提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2019年10月至2020年10月吉林大学白

求恩第二医院收治的83例乳腺癌患者作为观察对象(乳腺癌组),其中浸润性导管癌67例,黏液腺癌6例,浸润性微乳头状癌3例,小叶癌7例,年龄33~65岁,中位年龄47(39,60)岁。另选取同期在本院确诊的85例乳腺良性病变患者作为乳腺良性病变组,其中纤维腺瘤58例,囊肿17例,浆细胞性乳腺炎10例,年龄34~67岁,中位年龄48(40,61)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经本院伦理委员会批准,患者知情并同意。

乳腺癌组纳入标准:①所有患者均经病理学诊断确诊,符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》<sup>[6]</sup>中诊断标准,且进行DCE-MRI检查;②未接受放疗、化疗、靶向治疗等任何形式的肿瘤治疗;③无乳腺癌家族史;④保留有病理组织切片。排除标准:①合并其他恶性肿瘤患者;②DCE-MRI图像质量不佳或病理检查灶与MRI检查病灶不对应者;③合并严重肝肾功能损伤者;④备孕、怀孕或哺乳期妇女。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 免疫组化检测KDM6B、PD-L1表达水平

采用免疫组化法检测KDM6B、PD-L1表达水平,石蜡切片经脱蜡水化及抗原修复后,

按照1:100加入KDM6B、PD-L1抗体稀释液,兔抗人KDM6B(货号:ab38113)购自Abcam公司,PD-L1(货号:AG4974)抗体购自碧云天生物科技有限公司,37℃孵育1h,再加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG抗体稀释液(1:150),根据SP试剂盒说明书进行操作,封片后,显微镜观察蛋白表达情况。

结果判定<sup>[7]</sup>:以乳腺癌组织切片细胞中出现棕色颗粒为阳性表达。根据染色强度评分,无染色为0分,显示淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;根据阳性细胞数,阳性数<5%为0分,6%≤阳性数≤25%为1分,26%≤阳性数≤50%为2分,51%≤阳性数≤75%为3分,>75%为4分,将两项积分相乘,得分为0~1分为阴性(-),2分以上为阳性(+)

### 1.2.2 MRI检查

采用3.0 T DCE-MRI磁共振扫描仪(美国GE公司Signa 750 3.0T磁共振),患者采取俯卧位,保持双乳自然悬垂于线圈双孔内,行常规平扫及动态增强扫描。横轴面T2WI序列参数,层厚4 mm,层间距1.5 mm,TR4500 ms,TE 60 ms,FOV 320 mm×320 mm;横轴面DWI序列,层厚2.5 mm,层间距0.5 mm,TR5700 ms,TE 66 ms,b值分别为0、800 s/mm<sup>2</sup>。T1多翻转角,扫描参数:TR 5.63 ms,TE 2.40 ms,翻转角度取5°、10°、12°、15°。T1动态增强扫描,层厚1.2 mm,TR为4.67 ms,TE为1.66 ms,FOV 340 mm×340 mm,无间距扫描,增强扫描对比剂采用钆喷酸葡胺注射液(Gd-DTPA,美国GE),剂量0.1 mmol/kg,流速2.5 mL/s,注射对比剂前先行4次平扫,注射完成后,再以相同流速注射20 mL生理盐水,连续采集4期增强图像。

### 1.2.3 图像处理

采用Workstation 4D tissue软件对动态图像进行分析,选择感兴趣的特定区域时,尽量选取肿瘤物实质成分强化最明显区域,避开坏死、囊变、钙化以及出血区域,每个肿瘤区域测量3次定量参数,取平均值,包括容量转移常数(Capacity transfer constant,

$K^{trans}$ )、速率常数(Rate constant,  $K_{ep}$ )、血管外间隙容积分数(Extravascular space volume fraction,  $Ve$ )。

### 1.3 随访

对所有患者进行随访,采用电话或复诊的形式,记录患者预后状态,将出现复发及癌因死亡者纳入预后不良组,其余纳入预后良好组,随访日期截止到2023年10月31日。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,计量资料符合正态分布用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验;采用一致性Kappa检验比较DCE-MRI、KDM6B、PD-L1单独及联合诊断乳腺癌与病理结果的一致性;乳腺癌的诊断采用并联方式,即有一项为阳性,则认为是阳性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析DCE-MRI、KDM6B、PD-L1单独及联合对乳腺癌诊断价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组DCE-MRI定量参数比较

乳腺癌组 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 高于乳腺良性病变组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组 $Ve$ 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 两组DCE-MRI定量参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | $n$ | $K^{trans}(\text{min}^{-1})$ | $K_{ep}(\text{min}^{-1})$ | $Ve$      |
|---------|-----|------------------------------|---------------------------|-----------|
| 乳腺良性病变组 | 85  | 0.06±0.02                    | 0.61±0.15                 | 0.13±0.03 |
| 乳腺癌组    | 83  | 0.18±0.05                    | 1.27±0.30                 | 0.14±0.04 |
| $t$ 值   |     | 20.511                       | 18.099                    | 1.836     |
| $P$ 值   |     | <0.001                       | <0.001                    | 0.068     |

### 2.2 乳腺癌组织中KDM6B、PD-L1表达情况

KDM6B主要表达于细胞核,PD-L1主要表达于细胞膜和细胞质。KDM6B在乳腺癌中的阳性率为63.86%(53/83),显著高于乳腺良性病变的17.65%(15/85),PD-L1的阳性表达率为38.55%(32/83),显著高于乳腺良性病变的14.12%(12/85),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 KDM6B、PD-L1阳性表达比较

| 指标    | 组别      | $n$ | 阴性 | 阳性率(%)    | $\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
|-------|---------|-----|----|-----------|------------|--------|
| KDM6B | 乳腺良性病变组 | 85  | 70 | 15(17.65) | 37.217     | <0.001 |
|       | 乳腺癌组    | 83  | 30 | 53(63.86) |            |        |
| PD-L1 | 乳腺良性病变组 | 85  | 73 | 12(14.12) | 12.972     | 0.001  |
|       | 乳腺癌组    | 83  | 51 | 32(38.55) |            |        |

### 2.3 DCE-MRI 联合 KDM6B、PD-L1 对乳腺癌诊断价值分析

DCE-MRI、KDM6B 单独与病理诊断一致性较好, *Kappa* 值分别为 0.656、0.461 ( $P<0.05$ ), DCE-MRI、KDM6B、PD-L1 联合与病理诊断一致性为较高, *Kappa* 值为 0.717 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 DCE-MRI、KDM6B、PD-L1 单独及联合与病理诊断比较

| 病理诊断           | n  | DCE-MRI |    | KDM6B  |    | PD-L1 |    | 三者联合   |    |
|----------------|----|---------|----|--------|----|-------|----|--------|----|
|                |    | 阳性      | 阴性 | 阳性     | 阴性 | 阳性    | 阴性 | 阳性     | 阴性 |
| 良性             | 85 | 18      | 67 | 15     | 70 | 12    | 73 | 19     | 66 |
| 恶性             | 83 | 72      | 11 | 53     | 30 | 32    | 51 | 78     | 5  |
| <i>Kappa</i> 值 |    | 0.656   |    | 0.461  |    | 0.243 |    | 0.717  |    |
| <i>P</i> 值     |    | <0.001  |    | <0.001 |    | 0.001 |    | <0.001 |    |

DCE-MRI 联合 KDM6B、PD-L1 诊断乳腺癌的敏感度为 93.98%, 特异度 77.65%, 准确度为 85.71%, 联合诊断的敏感度与准确度升高。ROC 曲线分析显示, DCE-MRI、KDM6B、PD-L1 单独及联合诊断乳腺癌的 AUC 分别为 0.828、0.731、0.622、0.882, 联合诊断优于 KDM6B、PD-L1 单独诊断 ( $Z=2.460, 4.291, P<0.05$ )。见表 4 与图 1。

表 4 DCE-MRI 联合 KDM6B、PD-L1 对乳腺癌诊断价值分析

| 指标      | 敏感度(%) | 特异度(%) | 准确度(%) |
|---------|--------|--------|--------|
| DCE-MRI | 86.75  | 78.82  | 82.74  |
| KDM6B   | 63.86  | 82.35  | 73.21  |
| PD-L1   | 38.55  | 85.88  | 62.50  |
| 联合      | 93.98  | 77.65  | 85.71  |

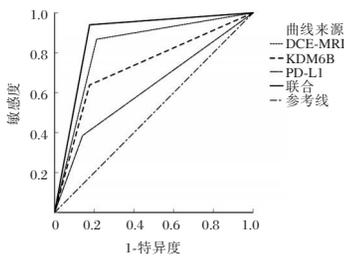


图 1 DCE-MRI、KDM6B、PD-L1 单独及联合诊断乳腺癌的 ROC 曲线

### 2.4 不同预后患者 KDM6B、PD-L1 表达比较

所有患者均完成随访, 随访率 100%, 其中预后不良 22 例, 预后良好 61 例。预后不良组 KDM6B、PD-L1 阳性表达率高于预后良好组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 5。

### 2.5 乳腺癌组织中 KDM6B、PD-L1 阴性、阳性表达的 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、*Ve* 值比较

乳腺癌组织中 KDM6B、PD-L1 阳性表达与阴

表 5 不同预后患者 KDM6B、PD-L1 表达比较 [n(%)]

| 组别         | n  | KDM6B 阳性表达 | PD-L1 阳性表达 |
|------------|----|------------|------------|
| 预后良好组      | 61 | 35(57.38)  | 17(27.87)  |
| 预后不良组      | 22 | 18(81.82)  | 15(68.18)  |
| $\chi^2$ 值 |    | 4.185      | 11.092     |
| <i>P</i> 值 |    | 0.041      | 0.001      |

性表达间的  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$  值比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 6、表 7。

表 6 乳腺癌组织中 KDM6B 阴性与阳性表达的  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、*Ve* 值比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 指标         | n  | $K^{trans}$ | $K_{ep}$  | <i>Ve</i> |
|------------|----|-------------|-----------|-----------|
| KDM6B 表达   | 阳性 | 0.21±0.04   | 1.38±0.25 | 0.14±0.04 |
|            | 阴性 | 0.14±0.03   | 1.08±0.23 | 0.13±0.04 |
| <i>t</i> 值 |    | 7.149       | 5.403     | 1.094     |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001      | <0.001    | 0.277     |

表 7 乳腺癌组织中 PD-L1 阴性与阳性表达的  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、*Ve* 值比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 指标         | n  | $K^{trans}$ | $K_{ep}$  | <i>Ve</i> |
|------------|----|-------------|-----------|-----------|
| PD-L1 表达   | 阳性 | 0.21±0.03   | 1.41±0.23 | 0.13±0.03 |
|            | 阴性 | 0.16±0.05   | 1.18±0.29 | 0.14±0.04 |
| <i>t</i> 值 |    | 5.103       | 3.797     | 1.109     |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001      | <0.001    | 0.271     |

## 3 讨论

乳腺癌发病率与死亡率在我国女性肿瘤疾病中居第一位, 其主要治疗方式为改良根治术、放疗等, 早期治疗患者预后较好, 晚期患者治愈率较低, 严重影响患者预后<sup>[8]</sup>。DCE-MRI 是一种无创的灌注功能成像, 可通过动态监测对比剂在肿瘤中的分布显示肿瘤血管的渗透率和灌注信息。通过监测 DCE-MRI 参数可评价肿瘤血管生成情况, 在乳腺癌的诊断中起着重要作用<sup>[9]</sup>。本研究结果显示, 乳腺癌组  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$  显著高于乳腺良性病变组。分析原因: 乳腺癌组织血管密度较高, 引起微循环系统结构紊乱, 血管通透性增加, 注射对比剂后可迅速分布,  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$  参数升高。

KDM6B 基因定位于 17p13.1, 可特异性去除 H3K27me3 中的甲基, 调控靶基因表达。报道显示, KDM6B 在胃癌、结直肠癌、卵巢癌等多种肿瘤中异常表达, 可通过诱导转化生长因子- $\beta$ 1 表达促进肿瘤细胞迁移和侵袭<sup>[10-11]</sup>。在乳腺癌中, KDM6B 可以通过调控 SNAIL 基因表达诱导上皮间质转化 (EMT) 发生, 进而促进乳腺癌的发展和转移<sup>[12]</sup>。PD-L1 与 PD-1 所构成的信号通路是机体免疫系统的一种抑制性通路, PD-L1 的异常表达与肿瘤的侵袭与转移

密切相关,因此可将其作为非小细胞肺癌、黑色素瘤、头颈癌等肿瘤的免疫治疗靶点<sup>[13-14]</sup>。PD-L1在乳腺癌中有表达,其与乳腺癌病理分期和患者预后相关<sup>[15]</sup>。本研究结果表明,乳腺癌中KDM6B、PD-L1呈阳性表达,推测二者可能通过参与调控乳腺癌细胞的迁移、侵袭及免疫逃逸,促进乳腺癌发展。

进一步分析显示,DCE-MRI联合KDM6B、PD-L1可提高对乳腺癌的诊断价值。本研究还显示,预后不良组KDM6B、PD-L1阳性表达率升高,且KDM6B、PD-L1阳性表达患者 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 值显著高于KDM6B、PD-L1阴性表达患者,分析主要是由于恶性程度较高乳腺癌组织中通常血管的血流速度较高。提示通过DCE-MRI定量参数 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 可了解乳腺癌的恶性进展,对患者的病情与预后评估有一定参考意义。

综上所述,乳腺癌KDM6B、PD-L1阳性表达与DCE-MRI定量参数及患者预后相关性,DCE-MRI联合KDM6B、PD-L1对乳腺癌的诊断具有一定临床价值。

## 参考文献

- [1] 温鑫鑫,李南林. 抗体药物偶联类药物在乳腺癌脑转移治疗中的研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2024, 18(5):72-75.
- [2] 杨建美,王芳,王秀云,等. 血清SF、VEGF联合CEA检测在乳腺癌诊断、复发转移预测中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(5):801-804.
- [3] 李崇,杨勇,徐成春,等. DCE-MRI在乳腺良性病变与乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 保健医学研究与实践, 2024, 21(3):82-88.
- [4] 涂富洋. KDM6B在乳腺癌中的表达及临床意义[D]. 温州医科大学, 2020.
- [5] 黄婉莹,杨向红. 三阴性乳腺癌中PD-1、PD-L1的表达与肿瘤浸润性淋巴细胞及临床病理指标的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(12):2181-2185.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013版)[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8):637-684.
- [7] 侯艺琪,刘源,曹瑞雪,等. 糖皮质激素受体在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 山西医药杂志, 2024, 53(8):563-568.
- [8] 许玉春,高仁康. miR-342-3p在乳腺癌中的表达及其与临床病理特征、远期预后的相关性[J]. 医学分子生物学杂志, 2022, 19(4):307-313.
- [9] 王智宝,周志强,王哲,等. 3.0T MRI动态增强扫描联合MB-DWI在乳腺癌诊断中的临床价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(5):123-125.
- [10] Liang S, Yao Q, Wei D, et al. KDM6B promotes ovarian cancer cell migration and invasion by induced transforming growth factor- $\beta$ 1 expression[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(1):493-506.
- [11] Cao Z, Shi X, Tian F, et al. KDM6B is an androgen regulated gene and plays oncogenic roles by demethylating H3K27me3 at cyclin D1 promoter in prostate cancer[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1):2-17.
- [12] Xun J, Gao R, Wang B, et al. Histone demethylase KDM6B inhibits breast cancer metastasis by regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. FEBS Open Bio, 2021, 11(8):2273-2281.
- [13] 邱鲁鹏,赵晓,刘茗露,等. PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(5):411-418.
- [14] Khatoon E, Parama D, Kumar A, et al. Targeting PD-1/PD-L1 axis as new horizon for ovarian cancer therapy [J]. Life Sci, 2022, 306(1):120827.
- [15] 杨静,王新. PD-L1、MMP-9、IMP3表达水平与乳腺癌病理分期、组织学分级及预后的关系研究[J]. 医学信息, 2022, 35(14):53-56.
- [7] Holthaus EA, Ferrando CA, Jelovsek JE, et al. Reliability of Symptoms and Dipstick for Postoperative Catheter-Associated Urinary Tract Infections [J]. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2021, 27(6):1-.
- [8] Torrico MC, Anna. Fernández-Arévalo, Ballart C, et al. Usefulness of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry in the Characterization of [J]. Microbiol Spectr, 2023:e0347722.
- [9] Nomura F, Tsuchida S, Murata S, et al. Mass spectrometry-based microbiological testing for blood stream infection [J]. Clin Proteomics, 2020, 17.
- [10] Autore G, Neglia C, Costanzo MD, et al. Clinical Outcome of Discordant Empirical Therapy and Risk Factors Associated to Treatment Failure in Children Hospitalized for Urinary Tract Infections[J]. Children (Basel, Switzerland), 2022, 9(2).
- [11] Lei D, Chen P, Chen X, et al. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry for Identification of Microorganisms in Clinical Urine Specimens after Two Pretreatments[J]. Pol J Microbiol, 2021(2):70.
- [12] Zhang Z, Zhao YJ, Guo FJ, et al. Identification of Radix bupleuri from different geographic origins using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and support vector machine algorithm. [J]. J AOAC Int, 2023.
- [13] Russell SK, Harrison JK, Olson BS, et al. Uropathogenic Escherichia coli infection-induced epithelial trained immunity impacts urinary tract disease outcome [J]. Nat Microbiol, 2023, 8(5):875-888.
- [14] Lei D, Chen P, Chen X, et al. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry for Identification of Microorganisms in Clinical Urine Specimens after Two Pretreatments[J]. Pol J Microbiol, 2021(2):70.

(上接第220页)

# 心功能Ⅲ、Ⅳ级心衰患者血栓弹力图参数、25-羟维生素D及PLR与心功能指标的相关性

王强<sup>1</sup> 孙若兰<sup>2\*</sup> 许蕊<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 探究心功能Ⅲ、Ⅳ级心力衰竭(HF)患者血栓弹力图(TEG)参数、25-羟维生素D(25-(OH)D)及血小板与淋巴细胞比值(PLR)与心功能指标的相关性。方法 纳入2021年3月至2023年9月期间九〇三医院心内科收治的HF患者200例,根据心功能分级分为Ⅲ级组( $n=130$ )和Ⅳ级组( $n=70$ )。检测并比较两组患者的TEG参数、25-(OH)D、PLR以及心功能指标左心室射血分数(LVEF)、心肌型肌酸激酶同工酶(CK-MB)、氨基末端B型利钠肽原(NT-proBNP)。采用斯皮尔曼相关性分析两组患者的TEG参数、25-(OH)D水平及PLR与各心功能指标的相关性。结果 相比Ⅳ级组,Ⅲ级组的凝血反应时间(R)、凝血形成时间(K)和30分钟内凝块溶解百分比(LY30)均显著更高而最大振幅(MA)和 $\alpha$ 角则显著更低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。Ⅲ级组的25-(OH)D水平显著高于Ⅳ级组,PLR水平则显著低于Ⅳ级组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。Ⅲ级组的CK-MB和NT-proBNP水平均显著低于Ⅳ级组,LVEF则显著高于Ⅳ级组,差异具有统计学意义。斯皮尔曼相关性分析结果显示,TEG参数的R值、K值、LY30以及25-(OH)D与LVEF呈正相关,与CK-MB和NT-proBNP呈负相关;TEG参数的MA、 $\alpha$ 角以及PLR与LVEF呈负相关,与CK-MB和NT-proBNP呈正相关,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 TEG参数、25-(OH)D以及PLR与心功能Ⅲ、Ⅳ级HF患者心功能指标具有一定的相关性。

**[关键词]** 心力衰竭;血栓弹力图;25-羟维生素D;血小板与淋巴细胞比值;左心室射血分数;心肌型肌酸激酶同工酶;氨基末端B型利钠肽原

## Correlation of thromboelastography parameters, 25-hydroxy vitamin D and PLR with cardiac function indices in patients with cardiac function class III and IV heart failure

WANG Qiang<sup>1</sup>, SUN Ruolan<sup>2\*</sup>, XU Rui<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiovascular Medicine, 903 Hospital, Jiangyou, Sichuan, China, 621700; 2. Department of ENT, 903 Hospital, Jiangyou, Sichuan, China, 621700)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the correlation between thromboelastography (TEG) parameters, 25-hydroxy vitamin D (25-(OH)D) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and cardiac function indexes in patients with cardiac function class III and IV heart failure (HF). **Methods** A total of 200 patients with HF admitted to the Department of Cardiology at 903 Hospital between March 2021 and September 2023 were included. They were divided into a class III group ( $n=130$ ) and a class IV group ( $n=70$ ) based on the grading of cardiac function. TEG parameters, 25-(OH)D, PLR, and cardiac function indexes of left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac-type creatine kinase isoenzyme-MB (CK-MB), and N-Terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured and compared between the two groups. Spearman's correlation was used to analyze the correlation of TEG parameters, 25-(OH) D level and PLR with each cardiac function index in both groups. **Results** Compared to the class IV group, the class III group showed significantly higher coagulation reaction time (R), coagulation time (K) and percentage of clot lysis at 30 minutes after MA value (LY30) values, and lower maximum amplitude (MA) and  $\alpha$  angles. These differences were statistically signifi-

基金项目:四川省医学会(恒瑞)科研基金专项科研课题(2021HR47)

作者单位:1.九〇三医院心血管内科,四川,江油 621700

2.九〇三医院五官科,四川,江油 621700

\*通信作者:孙若兰, E-mail:408119194@qq.com

cant ( $P<0.05$ ). The level of 25-(OH)D was significantly higher in the grade III group than that in the grade IV group, while the level of PLR was significantly lower than that in the grade IV group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The levels of CK-MB and NT-proBNP in the grade III group were significantly lower than those in the grade IV group, while LVEF was significantly higher than that in the grade IV group, and the difference were statistically significant ( $P<0.05$ ). Spearman's correlation analysis showed that the R, K and LY30 value of TEG parameters and 25-(OH) D were positively correlated with LVEF and negatively correlated with CK-MB and NT-proBNP; the MA and  $\alpha$ -angle of TEG parameters and PLR were negatively correlated with LVEF and positively correlated with CK-MB and NT-proBNP, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** TEG parameters, 25-(OH)D and PLR are correlated with cardiac function indexes in patients with cardiac function class III and IV HF.

**[KEY WORDS]** HF; TEG; 25-(OH)D; PLR; LVEF; CK-MB; NT-proBNP

随着社会的发展,中老年群体的规模逐渐扩大,同时,受到吸烟、缺乏运动、糖尿病、冠心病等不良生活习惯和合并症的影响,心力衰竭(Heart failure, HF)在这一群体中的发病率也在逐渐上升<sup>[1]</sup>。HF的病因在于心脏结构或功能的异常,使心室充盈受限、泵血能力减弱,从而导致心室重构、心肌受损,进一步降低泵血能力,形成恶性循环<sup>[2]</sup>。既往研究发现, HF 患者的血液淤滞、高凝状态和内皮功能障碍会显著增加血栓栓塞事件的发生风险,并且该发生风险与 HF 的严重程度和氨基末端 B 型利钠肽原(N-Terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平的升高幅度存在关联<sup>[3]</sup>。血栓弹力图(Thrombelastography, TEG)是一种基于全血样本的检测方式,能实时反映凝血过程,常被用于出血预测和血栓栓塞疾病的诊断<sup>[4]</sup>。血小板与淋巴细胞比值(Platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)是经济高效、易于检测的炎症指标,其水平的升高能够指示炎症程度和血小板活化,此前被发现对射血分数保留的急性 HF 具有一定的预后预测价值<sup>[5]</sup>。维生素 D 能通过调节心肌细胞肥大、肾素-血管紧张素系统信号传导等作用来维持心血管健康,然而其缺乏症在 HF 中越来越普遍<sup>[6]</sup>。人体内的维生素 D 水平通常通过检测其主要代谢物 25-羟维生素 D(25-hydroxy vitamin D, 25-(OH)D)来评估。本研究通过探究 TEG 参数、25-(OH)D 及 PLR 与心功能 III、IV 级 HF 患者心功能指标的相关性,旨在为临床诊疗提供一定的参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月至 2023 年 9 月期间九〇三医

院心内科收治的 200 例 HF 患者作为研究对象,并按照纽约心脏协会心功能分级<sup>[7]</sup>分为 III 级组( $n=130$ )和 IV 级组( $n=70$ )。

纳入标准:①参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》<sup>[7]</sup>的相关标准确诊为 HF;②根据纽约心脏协会心功能分级<sup>[7]</sup>确认处于 III 级和 IV 级;③临床资料完整。排除标准:①合并凝血酶原缺乏症、血友病等凝血系统障碍疾病;②肝、肾、肺等重要器官存在严重功能障碍;③入组前 1 个月内存在抗凝、抗血栓药物史。III 级组:男性 70 例,女性 60 例;平均年龄( $75.57\pm 10.06$ )岁;下肢深静脉血栓 23 例;高血压 70 例;糖尿病 23 例;吸烟 29 例。IV 级组:男性 43 例,女性 27 例平均年龄( $75.23\pm 8.44$ )岁;下肢深静脉血栓 8 例;高血压 28 例;糖尿病 6 例;吸烟 18 例。两组下肢深静脉血栓、高血压、糖尿病及吸烟史等一般资料相对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。所有受试者均已签署知情同意书,本研究已获得九〇三医院伦理委员会批准,伦理批号:2021-8。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 TEG 检测

抽取受试者清晨空腹状态静脉血 3.0 mL,与 TEG 试剂混合后加入氯化钙,随后采用 haematite TX(深圳麦科田医疗技术股份有限公司)检测凝血形成时间(Coagulation time, K)、凝血反应时间(Coagulation reaction time, R)、最大振幅(Maximum amplitude, MA)、 $\alpha$ 角以及 30 分钟内凝块溶解百分比(Percentage of clot lysis at 30 minutes after MA value, LY30)。

#### 1.2.2 25-(OH)D 和 PLR 检测

抽取受试者静脉血两份。一份采用全自动血细胞分析仪(日本 Sysmex 株式会社,型号 XN10)检测 PLR。另一份以半径 10.0 cm,经 3 500 r/min

转速离心 10~15 min 后分离血清并采用迈瑞 CL6000 自动化学发光分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测 25-(OH)D 水平。

### 1.2.3 心功能指标检测

左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF):根据《中国成年人超声心动图检查测量指南》<sup>[8]</sup>中建议的操作,由超声医师对受试者使用彩色多普勒超声诊断仪(飞利浦 iU22 彩色多普勒超声诊断仪)进行检查,探头设置频率为 1.5~4 MHz。检查前让患者静息 5 min,连接电极,确认心动周期时相。显像并观察受试者的心尖四腔心及两腔心切面,采用双平面 Simpson 法测量受试者的左心室收缩末期容积(Left ventricular end systolic volume, LVESV)和左心室舒张末期容积(Left ventricular end diastolic volume, LVEDV),计算  $LVEF=(LVEDV-LVESV)/LVEDV\times 100\%$ 。NT-proBNP 和心肌型肌酸激酶同工酶(Creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB):使用化学发光法检

测步骤 1.2.2 血清中的 NT-proBNP,试剂盒:罗氏 comas e 801;采用胶乳免疫比浊法检测 CK-MB 水平,试剂盒:北京九强生物技术股份有限公司。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )形式表示,组间比较采用两样本均数  $t$  检验。计数资料采用  $n(\%)$ 形式表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。非正态分布的计量资料采用  $[M(Q25, Q75)]$ 形式表示,组间比较采用曼-惠特尼 U 检验。采用斯皮尔曼相关性分析患者的 TEG 参数、25-(OH)D 及 PLR 与心功能指标的相关性。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 TEG 参数比较

Ⅲ级组的 R 值、K 值和 LY30 均显著高于Ⅳ级组,MA 值、 $\alpha$  角均显著低于Ⅳ级组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 TEG 参数比较 [ $(\bar{x}\pm s), M(Q25, Q75)$ ]

| 组别         | <i>n</i> | R(min)           | K(min)    | MA(mm)     | $\alpha$ 角(°) | LY30(%)   |
|------------|----------|------------------|-----------|------------|---------------|-----------|
| Ⅲ级组        | 130      | 4.85(4.10, 5.76) | 1.94±0.55 | 62.20±9.54 | 66.61±8.40    | 0.83±0.07 |
| Ⅳ级组        | 70       | 4.30(3.73, 5.40) | 1.78±0.52 | 65.11±8.14 | 70.48±8.28    | 0.79±0.07 |
| <i>Z</i> 值 |          | -2.041           | 2.000     | 2.163      | 3.123         | 3.855     |
| <i>P</i> 值 |          | 0.041            | 0.047     | 0.032      | 0.002         | <0.001    |

### 2.2 两组 25-(OH)D 及 PLR 水平比较

Ⅲ级组的 25-(OH)D 水平显著高于Ⅳ级组,PLR 水平则显著低于Ⅳ级组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 25-(OH)D 及 PLR 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | 25-(OH)D( $\mu\text{g/L}$ ) | PLR          |
|------------|----------|-----------------------------|--------------|
| Ⅲ级组        | 130      | 14.77±2.50                  | 198.43±27.64 |
| Ⅳ级组        | 70       | 10.81±2.34                  | 234.17±42.88 |
| <i>t</i> 值 |          | 10.923                      | 7.145        |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                      | <0.001       |

### 2.3 两组心功能指标比较

Ⅲ级组的 LVEF 显著高于Ⅳ级组,CK-MB 和 NT-proBNP 水平则显著低于Ⅳ级组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组心功能指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | LVEF(%)    | CK-MB(U/L) | NT-proBNP(ng/L) |
|------------|----------|------------|------------|-----------------|
| Ⅲ级组        | 130      | 31.58±4.22 | 26.97±3.45 | 291.74±17.83    |
| Ⅳ级组        | 70       | 24.77±3.51 | 33.62±4.20 | 345.91±20.53    |
| <i>t</i> 值 |          | 11.522     | 12.031     | 19.421          |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001     | <0.001     | <0.001          |

### 2.4 TEG 参数、25-(OH)D 及 PLR 与心功能指标的相关性

TEG 参数 R 值、K 值、LY30 以及 25-(OH)D 与 LVEF 呈正相关,与 CK-MB 和 NT-proBNP 呈负相关;TEG 参数 MA、 $\alpha$  角以及 PLR 与 LVEF 呈负相关,与 CK-MB 和 NT-proBNP 呈正相关,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 血栓弹力图参数、25-(OH)D 及 PLR 与心功能指标的相关性

| 指标         | LVEF       |            | CK-MB      |            | NT-proBNP  |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| R          | 0.221      | 0.035      | -0.127     | 0.041      | -0.068     | 0.004      |
| K          | 0.168      | 0.005      | -0.176     | 0.018      | -0.144     | 0.027      |
| MA         | -0.159     | 0.016      | 0.216      | 0.006      | 0.291      | <0.001     |
| $\alpha$ 角 | -0.177     | 0.003      | 0.184      | <0.001     | 0.221      | 0.005      |
| LY30       | 0.230      | <0.001     | -0.094     | 0.012      | -0.115     | 0.046      |
| 25-(OH)D   | 0.145      | 0.004      | -0.193     | 0.027      | -0.109     | 0.037      |
| PLR        | -0.193     | 0.006      | 0.288      | <0.001     | 0.367      | <0.001     |

## 3 讨论

HF 患者的左心室收缩和舒张功能受损是血栓

形成的既定危险因素<sup>[9]</sup>。左心室收缩功能降低会导致心排量减少,而舒张功能受损则会使左心室的血液不能完全被泵出,导致血液在心腔以及静脉内淤滞并对血管内皮细胞造成损伤。血管内皮受损能够通过募集并激活白细胞和血小板来启动炎症反应和凝血反应,进而促进炎症介质释放,上调组织因子、促粘附因子的表达,刺激凝血酶和纤维蛋白的产生,从而进一步刺激血小板的聚集,加速血栓形成<sup>[10]</sup>。受损的内皮细胞还能抑制组织型纤溶酶原激活剂(Tissue-type plasminogen activator, t-PA)的合成并促进纤溶酶原激活物抑制物-1(Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的释放,打破纤溶系统的平衡,导致血栓更容易形成且不易溶解<sup>[11]</sup>。TEG可以激活内源性和外源性凝血途径。R值代表凝血初始至首个纤维蛋白凝块形成的时间,综合体现了凝血因子的总体作用,其数值降低意味着凝血因子活性提升;K值则揭示纤维蛋白与血小板在凝血块起始形成时的协同效果,K值缩短表明血凝块形成加速; $\alpha$ 角通过描绘血凝块形成点与曲线最大弧度切线间的夹角,反映了凝血速度的快慢, $\alpha$ 角增大,同样预示血凝块形成加速;MA值代表血栓形成的最大强度,主要体现血小板聚集能力,MA值升高,可能意味着血小板聚集功能加强,存在血栓形成的风险;LY30值反映了血凝块在MA值出现后30分钟内的溶解比例,是纤溶活性的指标,LY30下降时可能预示血栓前状态<sup>[12]</sup>。相比IV级HF患者,III级患者的R值、K值和LY30更高而MA和 $\alpha$ 角更低,说明IV级HF患者展现出更为显著的凝血反应增强以及纤溶活性降低的特点。同时,研究显示上述TEG参数及指标与心功能指标存在相关性,说明TEG各项参数能够用于指导HF心功能III级及以上患者的病情评估。

PLR是结合血小板和淋巴细胞(Lymphocyte, LYM)计数的综合指标,较单一血小板或LYM更可靠、稳定。HF患者体内的炎症反应是诱导心肌细胞凋亡,促进心室重构和HF发展的重要原因。炎症反应能够激活骨髓中的单核细胞迁移并浸润心肌组织,单核细胞分泌的细胞因子能够诱导LYM的凋亡<sup>[13]</sup>。此外,HF患者还伴有下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能失调,这种失调能导致患者外周血中皮质醇和儿茶酚胺等应激激素的水平显著升高,这些激素的异常分泌进而对免疫系统产生调节作用,特别是能够抑制LYM的增殖和活性<sup>[13]</sup>。

本研究中,相较于III级患者,IV级患者的PLR显著更低,这表明IV级患者体内的炎症反应更为加剧。PLR与LVEF、CK-MB以及NT-proBNP的相关性分析更是进一步证实,HF的严重程度与炎症反应之间存在密切关联。

内源性维生素D在肝脏中能够转化为25-(OH)D,随后,25-(OH)D在肾脏中主要经由1- $\alpha$ -羟化酶的作用进一步转化为具有生物活性的骨化三醇<sup>[14]</sup>。活化的维生素D具有强大的抗炎作用,能够通过抑制多种炎症因子的释放,如白细胞介素-2和白细胞介素-6等,减少对血管内皮的损害,进而降低心血管疾病的风险<sup>[15]</sup>。此外,维生素D的缺乏会导致骨化三醇水平下降,这一变化会上调肾素的基因表达,进而使肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,加剧HF患者的心肌细胞肥大、心肌纤维化等心室重构现象。本研究结果显示,25-(OH)D与各心功能指标存在一定的相关性,这进一步为维生素D缺乏可加重HF患者病情提供理论支持。

综上所述,心功能III、IV级HF患者的TEG参数、25-(OH)D以及PLR均与心功能指标LVEF、CK-MB和NT-proBNP存在相关性,值得进行深入的临床研究。

## 参考文献

- [1] 刘敏,常琰,安乐,等.西安市社区 $\geq 50$ 岁人群心力衰竭患病现状和影响因素调查[J].华南预防医学,2021,47(9):1127-1130.
- [2] 刘金林,赵世林,肖竹青,等.伊伐布雷定联合美托洛尔治疗CHF及对SCysC、Tei指数的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(10):1722-1725+1730.
- [3] Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in heart failure patients: Pathophysiology, predictability, prevention [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(2):159-162.
- [4] 李建红,苏庆杰,张余辉.血栓弹力图预测急性缺血性卒中出血转化的价值研究[J].中国全科医学,2021,24(36):4618-4622.
- [5] Tamaki S, Nagai Y, Shutta R, et al. Combination of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as a novel predictor of cardiac death in patients with acute Decompensated heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: A multicenter study [J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(1):e026326.
- [6] Hsu S, Zelnick LR, Bansal N, et al. Vitamin d metabolites and risk of cardiovascular disease in chronic kidney disease: The CRIC study [J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(14):e028561.

(下转第234页)

# 基于增强CT的瘤内-瘤周影像组学诊断肾嗜酸细胞腺瘤和嫌色细胞癌:一项多中心回顾性分析

林文香<sup>1</sup> 冯文辉<sup>2</sup> 叶泳松<sup>3</sup> 翁蓓<sup>4</sup> 谢尚煌<sup>5</sup> 钟桂棉<sup>6</sup> 刘天柱<sup>7\*</sup>

**[摘要]** **目的** 本研究旨在结合皮质髓质期(CMP)和肾实质期(NP)的瘤内及瘤周影像组学特征构建肾嗜酸细胞腺瘤(RO)和嫌色细胞癌(CRCC)的诊断模型,并将相关模型与人工诊断结果进行比较。**方法** 将RO和CRCC病例分为训练组(70%)和验证组(30%)。提取CMP和NP瘤内和瘤周(3 mm)的CT影像组学特征。图像分割由放射科医生手动执行,瘤周掩膜由Python执行。采用单变量分析、最小绝对收缩和选择算子及组内相关系数对获得的影像组学特征进行筛选,并通过机器学习的随机森林(RF)算法完成建模。另外所有图像由两名放射科医生手动诊断并记录诊断结果。使用校准、决策和ROC曲线对RF模型进行评估。比较RF模型与手工诊断的准确性、敏感性和特异性。**结果** 92例患者中,有65例(29例RO, 36例CRCC)在训练集,27例(12例RO, 15例CRCC)在验证集。训练集中各个模型均表现优异。验证集中,最佳验证模型为模型2和模型5[曲线下面积(AUC)分别为0.825及0.872],最差验证模型为模型3(AUC=0.639)。CMP模型(模型1和模型2)总体优于NP模型(模型3和模型4)。RF模型(灵敏度:60.00~88.89%;特异性:73.33~81.25%;准确率:66.67~81.48%)优于人工诊断(灵敏度:46.74~70.59%;特异性:41.67~46.34%;准确率:52.27~59.78%)。**结论** CMP瘤内和瘤周放射组学模型对RO和CRCC的诊断有价值且优于人工诊断。

**[关键词]** 嫌色细胞癌;嗜酸细胞腺瘤;影像组学;计算机横断扫描

## Intratumoral and peritumoral Radiomics based on multi-phase contrast-enhanced CT for diagnosis of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma: a multicenter retrospective study

LIN Wenxiang<sup>1</sup>, FENG Wenhui<sup>2</sup>, YE Yongsong<sup>3</sup>, WENG Bei<sup>4</sup>, XIE Shanghuang<sup>5</sup>, ZHONG Guimian<sup>6</sup>, LIU Tianzhu<sup>7\*</sup>

[1. Department of Imaging, Hengqin Hospital, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (Hengqin Central Hospital of Guangdong - Macao Deep Cooperation Zone), Zhuhai, Guangdong, China, 519000; 2. Imaging Department of Zhuhai People's Hospital, Zhuhai, Guangdong, China, 519099; 3. Imaging Department of Ersha Branch of Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine; Guangzhou, Guangdong, China, 510120; 4. Department of Imaging, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; Guangzhou, Guangdong, China, 510080; 5. Department of Medical Imaging, Longgang Central Hospital, Shenzhen Guangdong, China, 518116; 6. Imaging Department, Panyu Central Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University; Guangzhou, Guangdong, China, 511431; 7. Imaging Department, Zhuhai Hospital, Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai Guangdong, China, 519015]

基金项目:珠海市卫生健康局项目(2220009000170)

作者单位:1. 广州医科大学附属第一医院横琴医院(横琴粤澳深度合作区中心医院)影像科,广东,珠海519000

2. 珠海市人民医院影像科,广东,珠海519099

3. 广东省中医院二沙分院影像科,广东,广州510120

4. 中山大学附属第一医院影像科,广东,广州510080

5. 深圳市龙岗中心医院医学影像科,广东,深圳518116

6. 广州医科大学附属番禺中心医院影像科,广东,广州511431

7. 广东省中医院珠海医院影像科,广东,珠海519015

\*通信作者:刘天柱, E-mail:hadesfantasy012@21cn.com

**[ABSTRACT] Objective** This study aimed to construct diagnostic models for renal oncocytoma (RO) and chromophobe renal cell carcinoma (CRCC) using corticomedullary phase (CMP) and nephrographic phase (NP) intratumoral and peritumoral radiomics features, and to compare these models with manual results. **Methods** RO and CRCC cases from five centers were split into training (70%) and validation (30%) sets. CMP and NP intratumoral and peritumoral 3 mm CT radiomic features were extracted. Segmentation was performed by radiologists and Python. Features were selected using univariate analysis and least absolute shrinkage, selection operator and intraclass correlation coefficients for Random Forest (RF) models. All images were assessed by two radiologists, and radiological reports were collected. RF models were evaluated using calibration, decision, and ROC curves. The accuracy, sensitivity, and specificity of models and manual diagnoses were compared. **Results** Of the 92 cases, 65 (29 RO, 36 CRCC) were in the training set and 27 (12 RO, 15 CRCC) in the validation set. Training models showed excellent performance. The best validation model was model 2 and 5 [area of under curve (AUC)=0.825 and 0.872], and the worst was model 3 (AUC=0.639). CMP models (model 1 and 2) generally outperformed NP models (model 3 and 4). RF models (sensitivity: 60.00~88.89%; specificity: 73.33~81.25%; accuracy: 66.67~81.48%) outperformed manual diagnosis (sensitivity: 46.74~70.59%; specificity: 41.67~46.34%; accuracy: 52.27~59.78%). **Conclusion** CMP intratumoral and peritumoral radiomics models are valuable for diagnosing RO and CRCC and better than manual diagnosis.

**[KEY WORDS]** Oncocytoma; Chromophobe renal cell carcinoma; Radiomics; Computed tomography

肾嗜酸细胞腺瘤(Renal oncocytoma, RO)为良性肾肿瘤,占肾肿瘤的3%~7%<sup>[1]</sup>,常不需要手术切除<sup>[2]</sup>。但鉴别RO与其他恶性肾肿瘤,尤其是嫌色细胞癌(chromophobe renal cell carcinoma, CRCC)存在困难<sup>[2]</sup>。影像组学特征提供了鉴别病变性质的潜在可能,这种新的研究方法可分析细微的微观差异,是目前识别肿瘤表型的新兴研究方向。先前的研究已证明影像组学在肾肿瘤研究的潜在价值<sup>[3-8]</sup>,包括RO和CRCC<sup>[9-13]</sup>。目前肿瘤影像组学的研究对象主要为肿瘤瘤体,但对瘤周的影像组学特征涉及较少,且罕有与人工诊断比较。而目前研究结果表明,瘤周区域的影像组学特征可以显著提高诊断模型的性能<sup>[14-15]</sup>,并将影像组学模型与人工诊断进行比较可更直观评估模型的诊断效能<sup>[6-7]</sup>。本研究旨在建立基于瘤内及瘤周CT的皮质髓质期(corticomedullary phase, CMP)和肾实质期(nephrographic phase, NP)影像组学诊断RO和CRCC的模型,并将其诊断效能与人工诊断进行比较。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例收集

该回顾性研究获得广东省中医院医学伦理委员会批准(批准号:ZE2024-294),豁免书面知情同意。从5个中心的病理报告系统和图片存档与通讯系统(Picture Archiving and Communication Systems, PACS)中采集RO和CRCC病例,纳入中心包括:广东省中医院(广州),广东省中医院(珠

海),中山大学附属第一医院,广东医科大学附属番禺中心医院,珠海市人民医院。研究时间为2018年1月至2024年7月。

纳入标准为:①增强CT图像包括CMP和NP;②完整的临床资料,如年龄、性别、病变部位、手术和/或活检记录,以及完整的组织病理及免疫组化结果。排除标准为:①CT数据质量低或不完整;②CT扫描范围不足以完全覆盖病变。根据以上标准,我们筛选了92例(51例CRCC和41例RO)纳入研究。

### 1.2 CT扫描

所有病例均包括平扫和双相(CMP和NP)增强CT图像。CT扫描在多个中心进行,各中心扫描参数一致,管电压100~140 kV,管电流100~250 mA,截面间隔和厚度1~5 mm,矩阵尺寸512×512 mm。平扫后,行100~120 mL造影剂前臂静脉注射,用主动脉监测触发器扫描CMP,延迟60~70秒后扫描NP。两位放射科医生分析纳入的CT图像,以确保它们符合标准。

### 1.3 图像分割

图像分割使用开源ITK-SNAP软件完成。在CMP和NP的CT图像上仔细分割整个肿块,尽量避免超出分割边缘,由两位放射科医生独立完成。为了确保像素一致性,图像和掩模被重采样到 $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ 的像素大小。使用“scipy”程序包将肿瘤周围区域扩张至肿瘤边界外3 mm,并保存所得到的掩模以供进一步分析。其后使用“PyRadiomics”包从CMP和NP图像中提取2 260

个瘤内及2 260个瘤周影像组学特征。这些特征包括形状、纹理、一阶统计量、调和算子(Laplacian of Gaussian, LoG)、灰度共生矩阵(GLCM)、灰度运行长度矩阵(GLRLM)、灰度大小区域矩阵(GLSZM)、相邻灰度色差矩阵(NGTDM)和灰度依赖矩阵(GLDM)特征,以及14个额外的滤波器(指数变换、梯度变换、平方变换和小波变换)。使用z-score对所有特征进行归一化。

为评估放射学特征的稳定性,随机选择40例病例,由之前的两名放射科医生重新分割肿瘤,使用组内相关系数(intraclass correlation coefficients, ICC)评估观察者内和观察者间的可靠性,ICC<sub>s</sub>>0.75的特征则认为稳定的并纳入分析。使用双样本T检验来识别差异性影像组学特征,其后使用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)方法选择最合适的特征,使用10倍交叉验证法确定最优参数 $\lambda^t$ ,然后计算每个放射性特征的系数,仅保留系数为非零的特征。

#### 1.4 模型建立

基于纳入特征来源,建立5种模型:模型1: CMP瘤内影像组学模型;模型2: CMP瘤内+ CMP瘤周3mm影像组学模型;模型3: NP瘤内影像组学模型;模型4: NP瘤内+ NP瘤周3mm影像组学模型;模型5: CMP瘤内+ CMP 3mm瘤周+ NP肿瘤内+ NP 3mm瘤周影像组学模型,选择随机森林(random forest, RF)模型作为建模分类器。采用10倍交叉验证策略,将数据分成10部分,其中9部分用于训练,其余部分用于验证。采用网格搜索方法对超参数进行优化。将病例进行随机分配,按7:3的比例分为训练组(36例CRCC, 29例RO)和验证组(15例CRCC, 12例RO)。

#### 1.5 放射科医生人工诊断

本研究另纳入两名放射科主治医师的人工诊断,他们来自第三方机构,无法得知患者临床特征和组织病理学结果。放射科医生使用开源的

DICOM浏览器MicroDicom(<https://www.microdicom.com/>)评估纳入病例平扫、CMP和NP的CT图像,并进行病灶性质诊断。

#### 1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0和Python 3.7.1软件进行统计分析。连续变量用均值±标准差报告,分类变量用频率和百分比报告。分类资料比较采用 $\chi^2$ 检验,组间临床资料比较采用独立样本t检验或Wilcoxon检验。

## 2 结果

### 2.1 患者特征

该研究包括92例CRCC或RO。纳入两组间病例在年龄、性别或肿瘤位置等无统计学差异。患者的临床特征详见表1。

### 2.2 影像组学特征选择

使用LASSO回归结合10倍交叉验证筛选影像组学特征。表S1总结了从CMP和NP的CT图像中提取到的影像组学特征。其中,模型1、模型2、模型3、模型4、模型5分别包含9个、17个、3个、8个和25个放射性特征。

### 2.3 构建模型的诊断效能

基于获得的影像组学特征构建诊断模型,其中各个模型的诊断性能指标:准确性、特异性、敏感性和AUC见表2。在训练集中,模型1-4和模型5的RF分类器的诊断性能均令人满意,模型3的诊断效能略差。在验证集中,由CMP影像组学特征构建的模型1和模型2在准确性、灵敏度、特异性和AUC方面优于模型3和模型4,模型5总体上最好。DeLong检验结果表明,模型3与模型5间存在统计学差异。

### 2.4 人工诊断效能

表2总结了两位放射科医生人工诊断的结果。临床诊断准确率为59.78%和46.74%,敏感性为70.59%和52.27%,特异性为46.34%和41.67%,均不如相关诊断模型。

表1 纳入的CRCC及RO临床特征 [ $(\bar{x} \pm s)$ , n(%)]

| 特征    | 训练集(n=65)   |              |      | 验证集(n=27)   |              |      |
|-------|-------------|--------------|------|-------------|--------------|------|
|       | 嫌色细胞癌(n=36) | 嗜酸细胞腺瘤(n=29) | P值   | 嫌色细胞癌(n=15) | 嗜酸细胞腺瘤(n=12) | P值   |
| 年龄(年) | 56.4±15.7   | 51.4±13.63   | 0.10 | 51.4±13.63  | 54.5±8.96    | 0.69 |
| 男性    | 16(17.58)   | 11(12.09)    | 0.39 | 6(6.60)     | 5(5.50)      | 0.93 |
| 女性    | 20(21.98)   | 18(19.78)    |      | 9(9.89)     | 7(7.69)      |      |
| 部位    |             |              |      |             |              |      |
| 右肾    | 17(18.68)   | 16(17.58)    | 0.62 | 8(8.79)     | 5(5.50)      | 0.42 |
| 左肾    | 19(20.88)   | 13(14.29)    |      | 7(7.69)     | 7(7.69)      |      |

表2 基于CMP、NP和融合CT影像组学特征的RF算法在训练和验证集中区分RO和CRCC(N=91)的诊断效能

| 机器学习算法/人工诊断 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 准确度(%) | 阳性预测值(%) | 阴性预测值(%) | AUC(95% CI)         |
|-------------|--------|--------|--------|----------|----------|---------------------|
| 训练集         |        |        |        |          |          |                     |
| 模型1         | 86.20  | 88.88  | 87.69  | 86.21    | 88.88    | 0.928(0.845~1.00)   |
| 模型2         | 90.00  | 94.29  | 92.31  | 93.10    | 91.67    | 0.956(0.891~1.00)   |
| 模型3         | 68.75  | 78.79  | 73.85  | 75.86    | 72.22    | 0.808(0.753~0.867)  |
| 模型4         | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00   | 100.00   | 1.00(0.876~1.00)    |
| 模型5         | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00   | 100.00   | 1.00(0.876~1.00)    |
| 测试集         |        |        |        |          |          |                     |
| 模型1         | 70.00  | 70.59  | 70.37  | 58.33    | 80.00    | 0.725(0.601~0.849)  |
| 模型2         | 81.82  | 81.25  | 81.48  | 75.00    | 86.67    | 0.825(0.695~0.9547) |
| 模型3         | 60.00  | 75.00  | 66.67  | 75.00    | 60.00    | 0.639(0.617~0.650)  |
| 模型4         | 66.67  | 73.33  | 70.37  | 66.67    | 73.33    | 0.736(0.722~0.747)  |
| 模型5         | 88.89  | 77.78  | 81.48  | 66.67    | 93.33    | 0.872(0.757~0.988)  |
| 放射科医生A      | 70.59  | 46.34  | 59.78  | 62.07    | 55.88    | N/A                 |
| 放射科医生B      | 46.74  | 41.67  | 52.27  | 45.10    | 48.78    | N/A                 |

CMP, 皮质期; NP, 实质期; CI, 可信区间; AUC, 曲线下面积; RF, 随机森林算法; CRCC, 嫌色细胞癌; RO, 嗜酸细胞腺瘤。

### 3 讨论

该多中心研究探讨了利用CT图像瘤内及瘤周影像组学特征建立CRCC和RO的诊断模型,并将模型的诊断效能与放射科医生进行比较。研究结果表明影像组学模型表现出令人满意的诊断性能,并优于放射科医生。

术前准确诊断RO和CRCC在临床中仍是一个重大挑战,因人工诊断RO和CRCC的效能较低,可能是RO和CRCC通常缺乏明显的视觉区别,这种情况在本国家的的研究同样出现。Li等<sup>[16]</sup>和Zhou等<sup>[17]</sup>开发基于CT特征的模型,诊断效率优异,而Akın等<sup>[18]</sup>也用影像组学的方法证明了MRI对CRCC和RO的诊断效能。

与传统的人工评估相比,影像组学方法提供了定量的肿瘤异质性分析,包括可能提供更准确的病变病理表征<sup>[6,19-20]</sup>。本研究建立在先前研究基础上,验证了结合肿瘤内和瘤周影像组学特征诊断RO和CRCC的实用性,且发现基于CMP的模型优于基于NP的模型。尽管先前的研究<sup>[1,9,10,12]</sup>已证明了瘤内影像组学特征对诊断RO和CRCC的效能,但本研究首次将瘤内和瘤周特征整合到影像组学模型中,并首次将这些模型的诊断性能与放射科医生进行比较。

与NP模型相比,基于CMP模型的诊断性能较优秀,并且与融合模型相仿,提示CMP影像组学特征已足够构建有效的诊断模型,从而减少潜在的人工智能计算需求。虽然这一结果与之前的研究结果不完全一致<sup>[11,21-22]</sup>,但本研究基于多中心设计和适当的样本量比例可能有助于研究的稳定

性和泛用性。

本研究存在局限性。首先,尽管采用多中心设计,但病例的数量仍然有限。其次,由于各中心CT扫描方案的不一致性,排泄期不能用于所有病例,因此被排除在外。第三,由于平扫的CT图像分辨率较低,并在图像分割中可能存在偏差,因此也未纳入。第四,在训练集的模型4和模型5中存在过拟合的可能性,尽管本通过10倍交叉验证以减少可能存在的过拟合,但因机器学习算法自身存在的不足确实容易导致对数据的过拟合;而通过测试集的验证也可以一定程度上反映了模型的客观诊断效能。最后,虽然我们已经通过重新采样和归一化来尽量减少CT扫描仪间的差异,可能仍然存在潜在的差异。

本研究成功建立了肿瘤内和瘤周放射学模型,能够通过CMP和NP CT图像区分RO和CRCC。与NP模型和放射科医生相比,基于CMP的放射学模型表现出优越的性能,突出了它们作为RO和CRCC有价值的筛查和诊断工具的潜力。

### 参考文献

- [1] Abdessater M, Kanbar A, Comperat E, et al. Renal Oncocytoma: An Algorithm for Diagnosis and Management[J]. Urology, 2020, 143(1): 173-180.
- [2] Mirkheshti N, Farrukh N, Legesse T, et al. Renal oncocytoma: a challenging diagnosis[J]. Current opinion in oncology, 2022, 34(3): 243-252.
- [3] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [4] van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging-“how-to” guide and critical reflection[J]. Insights Imaging, 2020, 11(1): 91.

- [5] Singh S, Mohajer B, Wells SA, et al. Imaging Genomics and Multiomics: A Guide for Beginners Starting Radiomics-Based Research[J]. *Acad Radiol*, 2024, 31(6): 2281-2291.
- [6] Huang L, Ye Y, Chen J, et al. Cystic renal mass screening: machine-learning-based radiomics on unenhanced computed tomography [J]. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2024, 30(4): 236-247.
- [7] Huang L, Feng W, Lin W, et al. Enhanced and unenhanced: Radiomics models for discriminating between benign and malignant cystic renal masses on CT images: A multi-center study [J]. *Plos One*, 2023, 18(9): e0292110.
- [8] Ferro M, Musi G, Marchioni M, et al. Radiogenomics in Renal Cancer Management-Current Evidence and Future Prospects[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4615.
- [9] Li Y, Huang X, Xia Y, Long L. Value of radiomics in differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(10): 3193-3201.
- [10] Li X, Ma Q, Nie P, Zheng Y, Dong C, Xu W. A CT-based radiomics nomogram for differentiation of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma with a central scar-matched study[J]. *Br J Radiol*, 2022, 95(1129): 20210534.
- [11] Yang S, Jian Y, Yang F, et al. Radiomics analysis based on single phase and different phase combinations of radiomics features from tri-phasic CT to distinguish renal oncocytoma from chromophobe renal cell carcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2024, 49(1): 182-191.
- [12] Li X, Ma Q, Tao C, Liu J, Nie P, Dong C. A CT-based radiomics nomogram for differentiation of small masses (<4 cm) of renal oncocytoma from clear cell renal cell carcinoma [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(11): 5240-5249.
- [13] Aymerich M, García-Baizán A, Franco PN, Otero-García M. Exploratory Analysis of the Role of Radiomic Features in the Differentiation of Oncocytoma and Chromophobe RCC in the Nephrographic CT Phase [J]. *Life (Basel, Switzerland)*, 2023, 13(10): 1950.
- [14] Chen M, Cao J, Hu J, et al. Clinical-Radiomic Analysis for Pretreatment Prediction of Objective Response to First Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(1): 38-51.
- [15] Xia TY, Zhou ZH, Meng XP, et al. Predicting Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Using CT-based Radiomics Model[J]. *Radiology*, 2023, 307(4): e222729.
- [16] Li X, Nie P, Zhang J, Hou F, Ma Q, Cui J. Differential diagnosis of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma using CT features: a central scar-matched retrospective study[J]. *Acta Radiol*, 2022, 63(2): 253-260.
- [17] Zhou C, Ban X, Lv J, Cheng L, Xu J, Shen X. Role of computed tomography features in the differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma from oncocytoma and angiomyolipoma without visible fat [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(4): 2332-2343.
- [18] Akın IB, Altay C, Güler E, et al. Discrimination of oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma using MRI[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2019, 25(1): 5-13.
- [19] Wang JC, Fu R, Tao XW, et al. A radiomics-based model on non-contrast CT for predicting cirrhosis: make the most of image data[J]. *Biomark Res*, 2020, 8:47.
- [20] Wang J, Tang S, Mao Y, et al. Radiomics analysis of contrast-enhanced CT for staging liver fibrosis: an update for image biomarker[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(3): 627-639.
- [21] Lin F, Li Q, Wang Z, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for preoperatively predicting the axillary non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer on the basis of contrast-enhanced mammography: a multicenter study [J]. *Br J Radiol*, 2023, 96(1143): 20220068.
- [22] Tunali I, Hall LO, Napel S, et al. Stability and reproducibility of computed tomography radiomic features extracted from peritumoral regions of lung cancer lesions [J]. *Medical physics*, 2019, 46(11): 5075-5085.

(上接第 229 页)

- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- [8] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组.中国成年人超声心动图检查测量指南[J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25(8):645-666.
- [9] Wybraniec MT, Mizia-Szubryt M, Cichoń M, et al. Heart failure and the risk of left atrial thrombus formation in patients with atrial fibrillation or atrial flutter [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(6):4064-4076.
- [10] Beckman JD, DaSilva A, Aronovich E, et al. JAK-STAT inhibition reduces endothelial prothrombotic activation and leukocyte-endothelial proadhesive interactions[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(5):1366-1380.
- [11] 盛炜,姚祖培,姜卫东,等.化瘀复元胶囊对窦性心律慢性心力衰竭患者凝血状态及内皮功能的影响[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(9):1209-1213.
- [12] Pressly MA, Parker RS, Neal MD, et al. Accelerating availability of clinically-relevant parameter estimates from thromboelastogram point-of-care device [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020, 88(5):654-660.
- [13] 高蓉蓉,徐芳,祝绪,等.全血细胞衍生的炎症标志物对急性心力衰竭患者的长期预后价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(12):980-987.
- [14] Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, et al. The role of vitamin d and its molecular bases in insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular disease: State of the art [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20):15485.
- [15] Miao J, Bachmann KN, Huang S, et al. Effects of vitamin d supplementation on cardiovascular and glycemic biomarkers [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(10):e017727.

# 外周血 miR-183、miR-184 表达对抑郁症患者病情判断的价值

贡冉<sup>1</sup> 单亚洲<sup>2</sup> 田艳<sup>1</sup> 彭锦程<sup>1</sup> 孔祥波<sup>1</sup> 高红玉<sup>3\*</sup>

**[摘要]** 目的 检测抑郁症患者外周血微小 RNA-183(*miR-183*)和微小 RNA-184(*miR-184*)的表达情况,探讨其在抑郁症中的作用。方法 选取2020年12月至2023年12月于黄河三门峡医院神经内科治疗的抑郁症患者(60例,抑郁症组)及在本院体检的健康者(55名,对照组)。采用实时荧光定量PCR法(qRT-PCR)检测两组 *miR-183* 和 *miR-184* 水平;采用 Pearson 法分析患者 *miR-183* 和 *miR-184* 水平与汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分及简易智力状态量表(MMSE)评分的相关性;并通过研究对象工作特征曲线(ROC)评估 *miR-183* 和 *miR-184* 水平在抑郁症中的诊断价值。结果 抑郁症组外周血 *miR-183* 表达水平高于对照组,外周血 *miR-184* 表达水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );抑郁症患者外周血 *miR-183* 水平:轻度组>中度组>重度组,*miR-184* 水平:轻度组<中度组<重度组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。抑郁症患者外周血 *miR-183* 表达水平与 HAMD 评分呈正相关、与 MMSE 评分呈负相关,*miR-184* 表达水平与 HAMD 评分呈负相关、与 MMSE 评分呈正相关。ROC 显示,外周血 *miR-183*、*miR-184* 以及二者联合诊断抑郁症的 AUC 分别为 0.894、0.760、0.902。结论 抑郁症患者外周血中 *miR-183* 表达明显升高,*miR-184* 明显降低,两指标与抑郁症发生及病情发展密切相关。

**[关键词]** 抑郁症;微小 *miR-183*;微小 *miR-184*

## The value of peripheral blood miR-183 and miR-184 expression in judging the condition of patients with depression

GONG Ran<sup>1</sup>, SHAN Yazhou<sup>2</sup>, TIAN Yan<sup>1</sup>, PENG Jincheng<sup>1</sup>, KONG Xiangbo<sup>1</sup>, GAO Hongyu<sup>3\*</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of General Surgery; 3. Department of Neurology, Yellow River Sanmenxia Hospital, Sanmenxia, Henan, China, 472001)

**[ABSTRACT]** **Objective** To detect the expressions of microRNA-183 (*miR-183*) and microRNA-184 (*miR-184*) in peripheral blood of patients with depression, and to explore their roles in depression. **Methods** A total of 60 patients with depression who were treated in the neurology department at Huanghe Sanmenxia Hospital from December 2020 to December 2023 were selected as the depression group. Additionally, 55 healthy individuals who underwent physical examinations at our hospital were chosen as a control group. The expression levels of *miR-183* and *miR-184* in the peripheral blood of each group were detected using real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR). Pearson's method was used to analyze the correlations between the expression levels of *miR-183* and *miR-184* in the peripheral blood of patients with depression and the scores on the Hamilton Depression Scale (HAMD) and Mini-Mental State Examination (MMSE). The diagnostic values of the expression levels of *miR-183* and *miR-184* in peripheral blood for depression were evaluated using receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The expression level of *miR-183* in the peripheral blood of the depression group was higher than that of the control group, and the expression level of *miR-184* in peripheral blood was lower than that of the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The levels of *miR-183* in the peripheral blood of patients with depression were as follows: mild group > moderate group > severe group, whereas

基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFF0710300)

作者单位:1.黄河三门峡医院检验科,河南,三门峡 472001

2.黄河三门峡医院普外科,河南,三门峡 472001

3.黄河三门峡医院神经内科,河南,三门峡 472001

\*通信作者:高红玉, E-mail: gaohongyu2025@163.com

the levels of *miR-184* were: mild group < moderate group < severe group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The expression of *miR-183* in peripheral blood was positively correlated with HAMD score and negatively correlated with MMSE score. The expression level of *miR-184* was negatively correlated with HAMD score and positively correlated with MMSE score. ROC analysis showed that the AUC of *miR-183*, *miR-184* in peripheral blood, and their combined diagnosis of depression were 0.894, 0.760, and 0.902, respectively. **Conclusions** The expression of *miR-183* in the peripheral blood of patients with depression is significantly increased, while *miR-184* is decreased. These two indicators are closely related to the occurrence and development of depression.

[KEY WORDS] Depression; *MicromiR-183*; *MicromiR-184*

抑郁症的主要临床特征为情绪低落、活动意志减退、思维缓慢、动作迟缓等,病情严重者常出现轻生念头及行为。该疾病具有难治愈、易复发、致残率高等特点,其伤残率在人类各种疾病中排列第一位<sup>[1-3]</sup>。目前关于抑郁症发病的确切原因尚不完全清楚,给临床治疗该疾病带来很大困难,是学者研究的热点之一。microRNA即miRNA,是在生物体内发现的一类具有一定调控功能的非编码小RNA,其长度为18~25个核苷酸。miRNA影响多种生物学进程,可参与调控基因表达<sup>[4-5]</sup>。其中,miRNA在抑郁症等精神类疾病的发生及发展中发挥着重要作用<sup>[6-8]</sup>。有研究显示,微小RNA-183(*microRNA-183*, *miR-183*)对神经系统功能具有调控作用<sup>[9]</sup>;果蝇微小RNA-184(*microRNA-184*, *miR-184*)的表达与其神经系统的功能密切相关<sup>[10]</sup>。抑郁症是与神经系统功能发生紊乱有关的疾病,然而*miR-183*和*miR-184*表达水平与抑郁症的关系尚不清楚。鉴于此,本研究拟通过检测抑郁症患者外周血*miR-183*和*miR-184*的表达情况,探究其在抑郁症中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年12月至2023年12月于黄河三门峡医院神经内科治疗的抑郁症患者60例为抑郁症组,采用24项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scal, HAMD)<sup>[11]</sup>评估患者病情严重程度,分为轻度组( $n=19$ )、中度组( $n=25$ )和重度组( $n=16$ ),并选取同期55名体检健康者为对照组。抑郁症组纳入标准:①患者临床资料完整;②符

合《国际疾病与相关健康问题统计分类》第10版(International Classification of diseases and related health problems, tenth revision, ICD-10)中诊断标准<sup>[12]</sup>;③入院前一个月内未服用影响研究结果的相关药物。排除标准:①有语言表达障碍;②有严重躁狂症、精神分裂等精神疾病;③有严重心脏、肾及肿瘤等其他疾病;④排除继发性抑郁者。

其中抑郁症组中男性21例,女性39例,年龄(18~50)岁。对照组中男性25例,女性30例,年龄(21~50)岁。两组年龄、受教育年限等资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),抑郁症组HAMD评分高于对照组,MMSE评分低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。本研究经院医学伦理委员会批准通过,并取得受试者或家属同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 miR-183和miR-184水平检测

清晨抽取空腹静脉血5 mL, 3 000 r/min离心15 min,离心半径为10 cm,离心结束后收集上层血清,随后使用总RNA提取试剂盒(货号:20310,北京甘棠飞华生物科技有限公司)提取总RNA,使用逆转录试剂盒(货号:K1622,美国Fermentas公司)得到cDNA,以cDNA为模板,在实时荧光定量PCR仪(型号:V115896,美国Applied Biosystems公司)上检测*miR-183*和*miR-184*水平。以U6作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算*miR-183*和*miR-184*表达量。引物序列由上海捷瑞生物工程有限公司合成。见表2。

#### 1.2.2 问卷调查

抽血当天由本院经过一致性培训的专业心理测评师对所有研究对象进行问卷调查。问卷主要包括:①HAMD评分<sup>[13]</sup>:共24项,每项均为0~4分。

表1 两组基本资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目         | <i>n</i> | 年龄(岁)      | 受教育年限(年)   | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | HAMD评分     | MMSE评分     |
|------------|----------|------------|------------|-------------------------|------------|------------|
| 抑郁症组       | 60       | 31.92±4.23 | 12.09±1.15 | 21.33±1.61              | 29.31±3.06 | 21.18±2.59 |
| 对照组        | 55       | 33.01±5.62 | 11.34±2.85 | 21.56±1.83              | 4.11±1.32  | 28.11±1.21 |
| <i>t</i> 值 |          | 1.181      | 1.879      | 0.717                   | 56.435     | 18.110     |
| <i>P</i> 值 |          | 0.240      | 0.063      | 0.475                   | <0.001     | <0.001     |

表2 引物序列

| 引物      | 正向引物 5'-3'              | 反向引物 5'-3'             |
|---------|-------------------------|------------------------|
| miR-183 | CGCGGTATGGCACTGGTAGA    | AGTGCAGGGTCCGAGGTATTC  |
| miR-184 | CTGGTAGGTGGACGGAGAATCG  | TCAACTGGTGTCTGGAGTCGGC |
| U6      | ATTGGAACGATACAGAGAAGATT | GGAACGCTTCACGAATTTA    |

总分 $\leq 7$ 分为正常,总分在20~26分为轻度抑郁,总分在27~34分为中度抑郁,总分 $\geq 35$ 为重度抑郁;②简易智力状态量表(mini-mental state examination, MMSE)<sup>[14]</sup>:主要包括语言表达、图形描画、阅读理解等,共19个项目,30道题,每题一分。总得分 $\geq 26$ 分为正常,总得分 $< 26$ 分为异常。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行独立样本 $t$ 检验。采用Pearson法分析miR-183、miR-184与HAMD、MMSE评分的相关性。采用ROC曲线评估外周血miR-183与miR-184对抑郁症的诊断价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组外周血miR-183、miR-184表达水平比较

抑郁症组外周血miR-183表达水平高于对照组,外周血miR-184表达水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组外周血miR-183、miR-184表达水平比较 $(\bar{x} \pm s)$ 

| 组别    | $n$ | miR-183         | miR-184         |
|-------|-----|-----------------|-----------------|
| 抑郁症组  | 60  | 1.93 $\pm$ 0.11 | 0.92 $\pm$ 0.32 |
| 对照组   | 55  | 1.32 $\pm$ 0.31 | 1.47 $\pm$ 0.41 |
| $t$ 值 |     | 14.296          | 8.055           |
| $P$ 值 |     | $< 0.001$       | $< 0.001$       |

### 2.2 不同严重程度抑郁症患者外周血miR-183、miR-184表达水平比较

抑郁症患者外周血miR-183水平:轻度组 $>$ 中度组 $>$ 重度组,miR-184水平:轻度组 $<$ 中度组 $<$ 重度组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 不同严重程度抑郁症患者外周血miR-183、miR-184表达水平比较 $(\bar{x} \pm s)$ 

| 组别    | $n$ | miR-183                       | miR-184                       |
|-------|-----|-------------------------------|-------------------------------|
| 轻度组   | 19  | 1.65 $\pm$ 0.16               | 1.33 $\pm$ 0.36               |
| 中度组   | 25  | 1.94 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>  | 0.98 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>  |
| 重度组   | 16  | 2.25 $\pm$ 0.33 <sup>ab</sup> | 0.35 $\pm$ 0.11 <sup>ab</sup> |
| $F$ 值 |     | 28.299                        | 62.035                        |
| $P$ 值 |     | $< 0.001$                     | $< 0.001$                     |

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

### 2.3 血清miR-183、miR-184表达水平与HAMD、MMSE评分的相关性

抑郁症患者外周血miR-183表达水平与HAMD评分呈正相关、与MMSE评分呈负相关;miR-184表达水平与HAMD评分呈负相关、与MMSE评分呈正相关( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 血清miR-183、miR-184表达水平与HAMD、MMSE评分的相关性

| 项目    | HAMD评分  |         | MMSE评分  |         |
|-------|---------|---------|---------|---------|
|       | miR-183 | miR-184 | miR-183 | miR-184 |
| $r$ 值 | 0.548   | -0.498  | -0.463  | 0.571   |
| $P$ 值 | 0.001   | 0.003   | 0.009   | 0.002   |

### 2.4 外周血miR-183与miR-184对抑郁症的诊断价值

外周血miR-183、miR-184以及二者联合诊断抑郁症的AUC分别为0.894、0.760、0.902。见表6和图1。

表6 miR-183、miR-184的诊断价值

| 因子      | AUC   | 95%CI       | 截断值  | 敏感度   | 特异性   |
|---------|-------|-------------|------|-------|-------|
| miR-183 | 0.894 | 0.823-0.944 | 1.78 | 0.883 | 0.855 |
| miR-184 | 0.760 | 0.671-0.834 | 0.86 | 0.767 | 0.727 |
| 联合      | 0.902 | 0.832-0.949 |      | 0.850 | 0.891 |

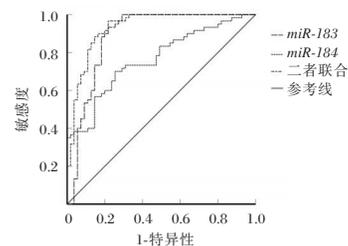


图1 外周血miR-183和miR-184对抑郁症的诊断价值

## 3 讨论

抑郁症是临床上较常见的一种感情性障碍或心理性障碍疾病,其主要临床症状为情绪低落。引起抑郁症的因素很多,主要受社会环境、遗传、生物化学等多种因素影响<sup>[15]</sup>。流行病学研究显示,抑郁症患病率呈逐年升高趋势,严重影响患者家庭正常生活,威胁患者生命安全。由于抑郁症发病机制复杂,初期症状并不具有特异性,导致诊断不及时易延误治疗,因此寻找新型疾病诊治标志物对防治疾病具有重要意义。

miRNA 广泛存在于真核生物中,具有高度保守性和组织特异性,参与多种生物学机制,影响包括抑郁症在内的多种疾病的发生及发展<sup>[16]</sup>。袁俊端等<sup>[17]</sup>研究发现,抑郁症患者血清中 miR-155 表达水平升高,推测 miR-155 可能与抑郁症的发生密切相关。*miR-183* 和 *miR-184* 是在人体内广泛存在的非编码小 RNA。李瑞宏等<sup>[18]</sup>研究发现,结肠癌患者血清中 miR-183 表达水平升高,且与肿瘤的扩散程度相关。肖旭阳等<sup>[19]</sup>研究发现,非小细胞肺癌患者血清 *miR-184* 表达水平升高,可能成为非小细胞肺癌的潜在生物标志物。而临床关于 *miR-183* 和 *miR-184* 在抑郁症患者中的表达情况及其与疾病发生及病情评估的研究甚少。

Ru 等<sup>[20]</sup>研究证实,*miR-183* 簇在牛成肌细胞的增殖和分化中发挥正调控作用;*miR-184* 在果蝇中枢神经系统中呈高表达。本研究结果提示两指标在抑郁症患者中异常表达,可能参与抑郁症的发生及发展进程。进一步研究显示,抑郁症患者 *miR-183* 表达水平与 HAMD 评分呈正相关、与 MMSE 评分呈负相关;*miR-184* 表达水平与 HAMD 评分呈负相关、与 MMSE 评分呈正相关;ROC 曲线分析表明,*miR-183*、*miR-184* 对抑郁症的诊断具有一定临床价值,提示 *miR-183* 和 *miR-184* 可作为抑郁症潜在的诊断指标。Zhu 等<sup>[21]</sup>的研究结果也显示,*miR-183-5p* 的表达与认知障碍、重度抑郁等神经系统疾病的发生有关。这与本研究结果一致,Xu 等<sup>[22]</sup>则推测,*miR-184-3p* 可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴参与抑郁症的发生发展。进一步采用 ROC 曲线分析二者对该疾病的诊断价值,结果显示,两者联合诊断价值高于单独诊断。

综上所述,抑郁症患者外周血中 *miR-183* 表达明显升高,*miR-184* 明显降低,两指标与抑郁症发生及病情发展密切相关。

## 参考文献

- [1] 孙猷,杜培培,周井泉. 抑郁症患者外周血 Th17/Treg 平衡变化及其与疾病严重程度的关系[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(7):955-959.
- [2] 杨婧雯,梁文青,巩子汉,等. JNK 信号通路在抑郁症发病中的作用及中医药调控研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(7):1219-1223.
- [3] Liu M, Kamper-DeMarco KE, Zhang J, et al. Time Spent on Social Media and Risk of Depression in Adolescents: A Dose-Response Meta-Analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(9):5164-5181.
- [4] Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. Trends Genet, 2022, 38(6):613-626.
- [5] Diggins NL, Hancock MH. Viral miRNA regulation of host gene expression[J]. Semin Cell Dev Biol, 2023, 146(1):2-19.
- [6] 马燕妮,张程程. 精神分裂症,双相情感障碍和抑郁症的跨疾病 miRNA 分子标记研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(5):548-554.
- [7] 徐彩霞,蒋庆. miRNA-16, circRNA-100679, miRNA-124 表达水平与抑郁症严重程度的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(1):85-88.
- [8] Zhao J, Zeng X, Liu J, et al. Marasmius androsaceus mitigates depression - exacerbated intestinal radiation injuries through reprogramming hippocampal miRNA expression [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165(2):115157-115169.
- [9] Gupta N, Somayajulu M, Gurdziel K, et al. The miR-183/96/182 cluster regulates sensory innervation, resident myeloid cells and functions of the cornea through cell type-specific target genes[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):7676-7699.
- [10] Fernandes J, Thomas E, Varghese J. Nutrient dependent miR-184 aids in the survival of Drosophila larvae during low food conditions[J]. MicroPubl Biol, 2022, 317(1):1-5.
- [11] 梁健宁,顾雨婷,周晨,等. 抑郁症患者外显及内隐情绪面孔的反应抑制特点[J]. 中国心理卫生杂志, 2022, 36(10):817-823.
- [12] 贺方,宋红静,张欣,等. 优势认知行为治疗改善青少年抑郁症患者希望感的随机对照试验[J]. 中国心理卫生杂志, 2023, 37(9):758-763.
- [13] 周岩,李莹,郝腾,等. 益气养心安神汤联合帕罗西汀对抑郁症失眠气郁痰阻证患者 HAMD, CGI 评分的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 1(1):62-65.
- [14] 张春香,冀明明,孙敏玲,等. Ang-1, HO-1, NGF 和 MMSE 评分在 HICH 疗效评价中的价值[J]. 检验医学, 2024, 39(7):650-655.
- [15] Liang J, Huang S, Jiang N, et al. Association Between Joint Physical Activity and Dietary Quality and Lower Risk of Depression Symptoms in US Adults: Cross-sectional NHANES Study[J]. JMIR Public Health Surveill, 2023, 10(9):e45776.
- [16] 李莹,邓吉鏊,姜隽,等. 脂多糖诱导大鼠胸主动脉内皮源性外泌体的 miRNA 表达[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(6):500-503.
- [17] 袁俊端,包玲,刘恋,等. 抑郁症患者血清炎症因子,糖脂代谢指标,miR-155 及 BDNF 表达水平与其认知功能的相关性[J]. 广西医学, 2024, 46(2):248-254.
- [18] 李瑞宏,董玉芳,张刘璐. CA724, miR-183, lncRNA ZFAS1 在结肠癌患者血清中的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(5):745-747.
- [19] 肖旭阳,杜天宇,周玄,等. miR-184 对顺铂耐药肺癌细胞 PI3K, AKT 和 mTOR 蛋白表达的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 1(3):344-349.
- [20] Ru W, Liu K, Yang J, et al. miR-183/96/182 Cluster Regulates the Development of Bovine Myoblasts through Targeting FoxO1[J]. Animals (Basel), 2022, 12(20):2799-2810.
- [21] Zhu X, Hollinger KR, Huang Y, et al. Neutral sphingomyelinase 2 inhibition attenuates extracellular vesicle release and improves neurobehavioral deficits in murine HIV [J]. Neurobiol Dis, 2022, 169(1):734-735.
- [22] Xu DW, Li WY, Shi TS, et al. MiR-184-3p in the paraventricular nucleus participates in the neurobiology of depression via regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. Neuropharmacology, 2024, 260(1):129-130.

# HFNC 与 NPPV 治疗对 AECOPD 合并 II 型呼衰患者血气指标和复发率的影响

韩军侠\* 王举 王玉宏

**[摘要]** 目的 分析经鼻高流量氧疗(HFNC)、无创正压通气(NPPV)治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)合并 II 型呼衰患者血气指标和复发率的影响。方法 选取安徽省濉溪县医院 2022 年 5 月至 2024 年 5 月收治的 160 例 AECOPD 合并 II 型呼衰患者为研究对象,依照随机化分组法分为 NPPV 组( $n=80$ )和 HFNC 组( $n=80$ )。NPPV 组实施 NPPV 治疗, HFNC 组实施 HFNC 治疗。比较两组治疗基本情况(呼衰改善时间、通气治疗时间、住院时间),比较两组治疗前、治疗后循环指标[心率(HR)、呼吸频率(RR)]、血气指标[氧分压( $\text{PaO}_2$ )、二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )、氧合指数(OI)],统计两组治疗期间并发症发生率以及两组复发情况。结果 HFNC 组呼衰改善时间、通气治疗时间、住院时间均低于 NPPV 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组 HR、RR、 $\text{PaCO}_2$ 均低于治疗前,且 HFNC 组低于 NPPV 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组  $\text{PaO}_2$ 、OI 均高于治疗前,且 HFNC 组高于 NPPV 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组并发症发生率、复发率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 HFNC 治疗可显著改善 AECOPD 合并 II 型呼衰患者氧合及循环功能,加快患者恢复进程,治疗安全性高、复发率低,对其预后更为有利。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病急性加重; II 型呼吸衰竭; 经鼻高流量氧疗; 无创正压通气; 血气指标

## Effects of HFNC and NPPV on blood gas indicators and recurrence rate in patients with AECOPD complicated with type II respiratory failure

HAN Junxia\*, WANG Ju, WANG Yuhong

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Suixi County Hospital, Huaibei, Anhui, China, 235100)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the influence of high-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC) and non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) on blood gas indicators and recurrence rate in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicated with type II respiratory failure. **Methods** 160 patients with AECOPD complicated with type II respiratory failure admitted to the Hospital of Suixi County, Anhui Province were selected as the research subjects from May 2022 to May 2024. Using the randomization grouping method, the patients were divided into the NPPV group ( $n=80$ ) and the HFNC group ( $n=80$ ). The NPPV group received treatment with NPPV, while the HFNC group received treatment with HFNC. Various factors, such as the improvement time of respiratory failure, ventilation treatment time, and hospital stay, were compared between the two groups. Circulation indicators like heart rate (HR) and respiratory rate (RR), as well as blood gas indicators such as partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ), partial pressure of carbon dioxide ( $\text{PaCO}_2$ ), and oxygenation index (OI) were also compared before and after treatment. The incidence rate of complications during treatment and the recurrence of patients in both groups were recorded and analyzed. **Results** The respiratory failure improvement time, ventilation treatment time and length of hospital stay in the HFNC group were shorter than those in the NPPV group ( $P<0.05$ ). Following treatment, HR, RR, and  $\text{PaCO}_2$  in the two groups were lower compared to before treatment, with the indicators in HFNC group showing lower values than the NPPV group ( $P<0.05$ ). Additionally,  $\text{PaO}_2$  and OI in both groups post-

基金项目:安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2022b103)

作者单位:安徽省濉溪县医院呼吸与危重症医学科,安徽,淮北 235100

\*通信作者:韩军侠, E-mail: hjsx18130236965@163.com

treatment compared to before treatment, with the HFNC group exhibiting higher values than the NPPV group ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in the incidence of complications or recurrence rates between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** HFNC treatment for AECOPD patients with type II respiratory failure can significantly improve oxygenation and circulation function, accelerating the recovery process. This treatment option boasts high safety levels and a low recurrence rate, making it favorable for patient prognosis.

**[KEY WORDS]** AECOPD; Type II respiratory failure; HFNC; NPPV; Blood gas indicators

慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者肺功能持续恶化,易反复发作。其中并发II型呼吸衰竭(简称:II型呼衰)是临床高发事件之一,严重威胁患者生命健康<sup>[1]</sup>。对于AECOPD合并II型呼衰患者,除基础的抗感染、扩张支气管、抗炎等治疗外,通气治疗是抢救过程中必要的救治措施,可用于维持患者重要脏器氧供给<sup>[2]</sup>。目前临床有无创正压通气(non-invasive positive pressure ventilation, NPPV)、双相气道正压通气、经鼻高流量氧疗(high-flow nasal cannula oxygen therapy, HFNC)等多种通气方法。其中NPPV是指无需建立人工气道的正压通气模式,可为患者提供一定的气道正压和呼气末正压,积极改善氧合及心肺功能,适用于呼吸功能不全、呼吸衰竭的患者<sup>[3]</sup>。而HFNC作为一种无创通气方法,可通过提供湿化、加温、高流量、恒定吸氧浓度的氧气,产生有效的气道正压,减轻患者耐受<sup>[4]</sup>。上述两种通气方式在AECOPD合并II型呼治疗中的疗效差异及对患者的影响值得临床探讨观察,以明确对AECOPD合并II型呼衰患者更为安全、有效的通气方式。对此,本研究将分析HFNC与NPPV治疗对AECOPD合并II型呼衰患者血气指标和复发率的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取选取安徽省濉溪县医院2022年5月至2024年5月160例AECOPD合并II型呼衰患者为对象,纳入标准:①符合AECOPD诊断标准<sup>[5]</sup>;

②合并II型呼吸衰竭:PaO<sub>2</sub><60 mmHg,伴有PaCO<sub>2</sub>>50 mmHg;③患者家属签署知情同意书。排除标准:①精神异常性疾病者;②肝肾功能疾病者;③肺部切除手术者;④恶性肿瘤患者;⑤合并其他感染性疾病者。依照随机化分组法分为NPPV组(NPPV治疗患者,  $n=80$ )、HFNC组(HFNC治疗患者,  $n=80$ )。两组资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。本研究经医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

两组患者入院后经接受常规抗感染、化痰、雾化吸入等基础治疗。

NPPV组实施NPPV治疗,选用科迈ST228A无创呼吸机治疗,ST模式通气,吸气压为10~12 cmH<sub>2</sub>O,呼气压力设置为4~6 cmH<sub>2</sub>O,氧浓度设置为40%,呼吸比设置为1:1.5~2.0,在压力上升时间0.5~1.0 s时,根据患者耐受、氧合改善情况逐渐调整各参数至血液饱和度在90%以上。

HFNC组实施HFNC治疗,采用英仕VUN-001经鼻导管高流量湿化治疗仪行治疗,连接湿化管路,安装湿化罐,连接电源,打开加温器,开机,预热,结合病情评估情况设置仪器参数,气体温度设置在32~37℃,气体流量初始值为40 L/min,氧浓度设置为40%,根据患者氧合情况适当调整至血液饱和度在90%以上,流量范围尽可能在30~60 L/min之间,治疗期间注意保持气管通畅,及时清除气道分泌物。两组均治疗至患者呼吸功能恢复,可正常下机。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 循环指标比较

记录通气治疗前和通气治疗下机后2 h心电

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

| 组别            | n  | 性别        |           | 年龄(岁)       | 体重指数(kg/m <sup>2</sup> ) | APACHE II评分 | COPD病程(年)  |
|---------------|----|-----------|-----------|-------------|--------------------------|-------------|------------|
|               |    | 男         | 女         |             |                          |             |            |
| HFNC组         | 80 | 56(70.00) | 24(30.00) | 68.27±9.62  | 21.43±3.52               | 19.29±6.13  | 11.81±4.09 |
| NPPV组         | 80 | 48(60.00) | 32(40.00) | 69.81±10.30 | 21.98±3.71               | 20.53±6.72  | 12.06±3.41 |
| t/ $\chi^2$ 值 |    | 1.758     |           | 0.977       | 0.961                    | 1.219       | 0.419      |
| P值            |    | 0.184     |           | 0.329       | 0.337                    | 0.224       | 0.675      |

注:与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

监护仪中患者心率(heart rate, HR)、呼吸频率(respiratory rate, RR)指标变化。

### 1.3.2 血气指标比较

后抽取患者桡动脉动脉血 2 mL,送实验室,采用 GEM Premier 5000 血气分析仪(美国沃芬)检测,记录患者氧分压(partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>)、二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO<sub>2</sub>)、氧合指数(oxygenation index, OI)等指标水平。

### 1.3.3 并发症及复发率比较

统计两组治疗期间并发症发生率以及两组复发情况,并发症包括胃胀气、肺部感染、气胸、误吸以及呼吸机相关肺炎。统计治疗后 30 d 两组患者复发率, AECOPD 患者经治疗症状稳定出院后 1 个月内,呼吸系统症状再次发作,入门诊就诊或住院治疗即为判定为短期复发<sup>[6]</sup>。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料用 *n*(%) 描述,采用  $\chi^2$  检验。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗基本情况比较

HFNC 组呼衰改善时间、通气治疗时间、住院时间均低于 NPPV 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗基本情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | 呼衰改善时间(d) | 通气治疗时间(d) | 住院时间(d)    |
|------------|----------|-----------|-----------|------------|
| HFNC 组     | 80       | 4.02±1.98 | 5.26±2.03 | 10.35±2.94 |
| NPPV 组     | 80       | 4.91±2.55 | 6.71±3.10 | 12.18±3.82 |
| <i>t</i> 值 |          | 2.465     | 3.499     | 3.395      |
| <i>P</i> 值 |          | 0.014     | <0.001    | <0.001     |

### 2.2 两组循环指标比较

治疗后 2 h, 两组 HR、RR 均低于治疗前,且 HFNC 组低于 NPPV 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组循环指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | HR(次/min)    |                          | RR(次/min)  |                         |
|------------|----------|--------------|--------------------------|------------|-------------------------|
|            |          | 治疗前          | 治疗后 2 h                  | 治疗前        | 治疗后 2 h                 |
| HFNC 组     | 80       | 109.85±12.03 | 92.55±8.62 <sup>a</sup>  | 36.53±5.42 | 22.16±3.09 <sup>a</sup> |
| NPPV 组     | 80       | 112.56±13.71 | 97.13±10.38 <sup>a</sup> | 37.15±6.33 | 24.35±4.28 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> 值 |          | 1.328        | 3.096                    | 0.665      | 3.710                   |
| <i>P</i> 值 |          | 0.185        | 0.002                    | 0.506      | <0.001                  |

注:与治疗前比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05。

### 2.3 两组血气指标比较

治疗后 2 h, 两组 PaCO<sub>2</sub> 均低于治疗前,且 HFNC 组低于 NPPV 组;两组 PaO<sub>2</sub>、OI 均高于治疗前,且 HFNC 组高于 NPPV 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

### 2.4 两组并发症发生率及复发率比较

两组并发症发生率比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后 30 d, HFNC 组复发率低于 NPPV 组,比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 5。

表 5 两组并发症发生率比较 [*n*(%)]

| 组别         | <i>n</i> | 胃胀气、肺部感染 | 气胸、误吸 | 呼吸机相关肺炎 | 并发症发生率    |
|------------|----------|----------|-------|---------|-----------|
| HFNC 组     | 80       | 3        | 3     | 1       | 7(8.75)   |
| NPPV 组     | 80       | 5        | 4     | 3       | 12(15.00) |
| $\chi^2$ 值 |          |          |       |         | 1.493     |
| <i>P</i> 值 |          |          |       |         | 0.221     |

## 3 讨论

NPPV 是临床常用的通气方式之一,常通过鼻/面罩等方法连接,可有效避免传统人工气道建立产生的不良反应和并发症,但因无法解决漏气、痰液引流、误吸等问题,临床使用过程中存于一定弊端和限制<sup>[7-8]</sup>。而 HFNC 可通过无需密封的鼻塞导管,直接将加温、加湿后的一定浓度氧输送给患者,能迅速改善患者氧合,保持气道通畅和湿润,维持呼吸道正常功能;且输氧时气流量高达 60 L/min,超过呼吸衰竭患者吸气峰流量,能保证氧浓度恒定,故 HFNC 逐渐被医师及患者所接受<sup>[9]</sup>。本研究结果显示, HFNC 组呼衰改善时间、通气治疗时间、住院时间均低于 NPPV 组,说明相较于 NPPV 治

表 4 两组血气指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | PaO <sub>2</sub> (mmHg) |                          | PaCO <sub>2</sub> (mmHg) |                         | OI(mmHg)     |                           |
|------------|----------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------|---------------------------|
|            |          | 治疗前                     | 治疗后 2 h                  | 治疗前                      | 治疗后 2 h                 | 治疗前          | 治疗后 2 h                   |
| HFNC 组     | 80       | 51.27±7.86              | 92.56±10.42 <sup>a</sup> | 58.69±9.26               | 37.39±4.15 <sup>a</sup> | 244.14±43.79 | 440.76±38.72 <sup>a</sup> |
| NPPV 组     | 80       | 52.09±7.52              | 87.13±12.07 <sup>a</sup> | 57.14±10.33              | 40.66±4.30 <sup>a</sup> | 248.04±51.03 | 414.90±45.63 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> 值 |          | 0.674                   | 3.045                    | 0.999                    | 4.894                   | 0.518        | 3.865                     |
| <i>P</i> 值 |          | 0.501                   | 0.002                    | 0.319                    | <0.001                  | 0.604        | <0.001                    |

疗, HFNC 治疗 AECOPD 合并 II 型呼衰患者恢复更快, 与 Cortegiani 等<sup>[10]</sup>研究结论一致。分析其原因, HFNC 能降低上呼吸道气道阻力、减少患者呼吸功及机体代谢, 且更符合人体生理情况下呼吸道的温度湿度, 有利于保护气道黏膜及黏膜纤毛的清理能力, 降低患者口、鼻、咽喉干燥程度, 稀释痰液, 减少排痰阻力, 从而加快患者肺功能恢复, 缩短通气治疗时间<sup>[11]</sup>。

临床治疗 AECOPD 合并 II 型呼衰主要措施是迅速改善患者通气、纠正低氧血症和高碳酸血症, 但除明显的低氧血症、高碳酸血症外, 还可能伴有肺部感染情况, 患者气道分泌物较多。若采用 HFNC 治疗, 患者自主引流痰液能力下降, 有加重呼吸衰竭和感染风险<sup>[12-13]</sup>。本研究发现, 治疗后两组 HR、RR 均低于治疗前, 且 HFNC 组低于 NPPV 组, 表明 HFNC 可有效促进患者血液循环。Lewis SR 等<sup>[14]</sup>研究认为, HFNC 治疗与标准氧疗一致, HFNC 可对吸入气体进行加温、湿化, 使肺部、呼吸道保持湿润状态, 能促进气道分泌物引流、加快痰液排出, 降低上呼吸道气道阻力, 提高肺顺应性和肺泡内气体交换效率, 有助于缓解因呼吸衰竭而出现呼吸窘迫症状, 改善患者通气功能, 从而促使患者血液循环恢复。本研究还发现, 两组 PaCO<sub>2</sub> 低于治疗前, 两组 PaO<sub>2</sub>、OI 高于治疗前, 且 HFNC 组指标变化幅度大于 NPPV 组, 提示 HFNC 可有效改善患者氧合状态。李伟锋等<sup>[15]</sup>研究发现, 在 HFNC 治疗期间, 高流量通气可为患者提供更多的氧气, 降低因氧气摄入过少而引起的心率加快、肺动脉高压、呼吸急促等症状, 有效改善患者肺部气体交换, 发挥对抗内源性呼吸末正压、维持小气道扩张、促进 CO<sub>2</sub> 排出等作用, 进而改善患者氧合。但本研究两组并发症发生率、复发率无明显差异, 这可能是因为 NPPV 与 HFNC 两种通气治疗方法安全性良好有关, 均能改善 AECOPD 合并 II 型呼衰患者预后, 故不影响并发症及近期复发率<sup>[16]</sup>。

综上所述, 对 AECOPD 合并 II 型呼衰患者实施 NPPV 治疗或 HFNC 治疗均具有一定疗效, 但与 NPPV 相比, HFNC 改善患者氧合及循环效果更显著, 患者治疗后恢复更快, 对患者预后更为有利。

## 参考文献

- [1] 潘彬, 杨帆, 马春兰. AECOPD 患者免疫功能及其血清 PCT 水平与病情严重程度相关性研究[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(2):184-187.
- [2] 王春侠, 周小果, 郭娜, 等. IL-18、IL-27 及 ST2 在 AECOPD 合并呼吸衰竭患者中的临床应用价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(5):844-847.
- [3] Ralf E, Heine A, Obst A, et al. Acute COPD exacerbation treatment with noninvasive ventilation [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):6586.
- [4] 杨智晖, 赵宇博, 许倩, 等. 经鼻高流量湿化氧疗对支气管扩张症合并感染患者 HIF-1 $\alpha$ 、IL-17 及 TGF- $\beta$ 1 的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(5):789-792+796.
- [5] Xu J, Wang X, Li Z, et al. AECOPD research in the past ten years: a bibliographic analysis based on Web of Science [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10):10401-10413.
- [6] 刘小芳, 李玮. 血清 CHE、MCP-1 水平与住院老年 AECOPD 患者短期再入院的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(2):146-151.
- [7] 杨茜, 王慧婷, 尹月婧, 等. COPD 并 RF 经 NIPPV 后 Fib、D-D、血气参数的变化及与肺功能的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3):525-528.
- [8] Yang R, Liu G, Deng C. Pulmonary embolism with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2021, 7(3):149-156.
- [9] Veenstra P, Veeger NJGM, Koppers RJH, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy for admitted COPD-patients. A retrospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2022, 17(10):e0272372.
- [10] Cortegiani A, Longhini F, Madotto F, et al. High flow nasal therapy versus noninvasive ventilation as initial ventilatory strategy in COPD exacerbation: a multicenter non-inferiority randomized trial [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):692.
- [11] Feng Z, Zhang L, Yu H, et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy versus Non-Invasive Ventilation for AECOPD Patients After Extubation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17:1987-1999.
- [12] Brennan M, McDonnell MJ, Harrison MJ, et al. Antimicrobial therapies for prevention of recurrent acute exacerbations of COPD (AECOPD): beyond the guidelines [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1):58.
- [13] Wang J, Bian S, Tang X, et al. Influencing factors of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of respiratory failure: a 10-year study in one single center [J]. *Eur J Med Res*, 2021, 26(1):136.
- [14] Lewis SR, Baker PE, Parker R, et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3):CD010172.
- [15] 李伟锋, 杨艳, 李陈芳. 经鼻高流量鼻导管湿化氧疗联合氨溴索双途径给药对重症肺炎合并呼吸衰竭患者的疗效[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(2):135-138.
- [16] Nyström H, Ekström M, Berkus J, et al. Prognosis after Intensive Care for COPD Exacerbation in Relation to Long-Term Oxygen Therapy: A Nationwide Cohort Study [J]. *COPD*, 2023, 20(1):64-70.

# RDW、PLT及二者比值预测再次剖宫产高龄产妇产后出血的临床价值

薛立梅<sup>1</sup> 刘娜<sup>1</sup> 唐连敏<sup>1</sup> 董燕<sup>1</sup> 杨瑞雪<sup>1</sup> 夏小丽<sup>2\*</sup>

**【摘要】** 目的 探讨红细胞分布宽度(RDW)、血小板计数(PLT)及二者比值预测再次剖宫产高龄产妇产后出血的临床价值。方法 选取2020年8月至2023年7月邢台市中心医院收治的186例再次剖宫产高龄产妇作为研究对象,根据产后是否出血分为出血组( $n=19$ )和非出血组( $n=167$ )。比较两组产妇外周血RDW、PLT、红细胞分布宽度/血小板计数比值(RPR);采用受试者工作特征曲线(ROC)评估外周血RDW、PLT、RPR对再次剖宫产高龄产妇产后出血的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨再次剖宫产高龄产妇产后出血的影响因素。结果 出血组外周血RDW水平及RPR高于非出血组,PLT水平低于非出血组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC曲线显示,外周血RDW、PLT预测再次剖宫产高龄产妇产后出血的曲线下面积(AUC)分别为0.871、0.755,低于RPR预测(0.901)。出血组年龄 $\geq 40$ 岁、合并妊娠期高血压疾病、胎盘前置、胎盘早剥、子宫收缩乏力、子宫裂伤所占比例均大于非出血组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素分析显示,胎盘前置、胎盘早剥、子宫收缩乏力、子宫裂伤、RPR $\geq 0.09$ 是再次剖宫产高龄产妇产后出血的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 RPR增加与再次剖宫产高龄产妇产后出血有关,可作为预测产妇产后出血的潜在生物标记物。

**【关键词】** 红细胞分布宽度/血小板计数比值;剖宫产;高龄产妇;产后出血

## Clinical value of RDW, PLT and their ratio in predicting postpartum hemorrhage in older women undergoing repeat cesarean sections

XUE Limei<sup>1</sup>, LIU Na<sup>1</sup>, TANG Lianmin<sup>1</sup>, DONG Yan<sup>1</sup>, YANG Ruixue<sup>1</sup>, XIA Xiaoli<sup>2\*</sup>

(1. Delivery Room, 2. Department of Cardiology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000)

**【ABSTRACT】** **Objective** To investigate the clinical effect of red blood cell distribution width (RDW), platelet count (PLT) and their ratio in predicting postpartum hemorrhage in older women undergoing repeat cesarean sections. **Methods** A total of 186 elderly parturients admitted to our hospital from August 2020 to July 2023 were selected as the subjects of this study. They were divided into the hemorrhage group ( $n=19$ ) and the non-hemorrhage group ( $n=167$ ) based on whether postpartum hemorrhage was present. The peripheral blood RDW, PLT, and red blood cell distribution width/platelet count ratio (RPR) were compared between the two groups of parturients. The predictive value of RDW, PLT, and RPR in peripheral blood for predicting postpartum hemorrhage in elderly women undergoing repeat cesarean sections was evaluated using ROC analysis. The influencing factors of postpartum hemorrhage in older women who had repeat cesarean sections were explored through multivariate logistic stepwise regression. **Results** The RDW and RPR levels in the peripheral blood of the bleeding group were higher than those of the non-bleeding group, while the PLT level was lower than that of the non-bleeding group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of RDW and PLT in peripheral blood for predicting postpartum hemorrhage in older women after cesarean section was 0.871 and 0.755, respectively, lower than that predicted by RPR (0.901). The proportion of patients aged  $\geq 40$  years, with gestational hypertension, placenta previa, pla-

基金项目:河北省卫生计生委项目[(2018)46号];邢台市重点研发计划自筹项目(2021ZC105)

作者单位:1. 邢台市中心医院产房,河北,邢台 054000

2. 邢台市中心医院心内科 河北,邢台 054000

\*通信作者:夏小丽, E-mail: xxlaichw@163.com

central abruption, uterine atony, and uterine lacerations in the bleeding group was higher than that in the non bleeding group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Multifactor analysis showed that placenta previa, placental abruption, uterine contraction fatigue, uterine laceration and  $RPR \geq 0.09$  were risk factors for postpartum hemorrhage in older women with repeat cesarean section ( $P<0.05$ ). **Conclusion** An increase in RPR is associated with postpartum hemorrhage in elderly women undergoing cesarean section, and can serve as a potential biomarker for predicting postpartum hemorrhage in women

[KEY WORDS] RPR; Cesarean section; Elderly parturients; postpartum hemorrhage

产后出血是指在胎儿娩出后 24 h 内出血量  $\geq 500$  mL (阴道分娩者) 或  $\geq 1\ 000$  mL (剖宫产者)<sup>[1]</sup>。产后出血是导致产妇死亡的四大原因之一, 大约有 25% 的产妇是死于产后出血。与适龄生育产妇相比, 高龄产妇或再次剖宫产产妇发生产后出血的概率更大。因此, 准确评估再次剖宫产高龄产妇产后出血的风险, 并尽早实施预防性干预至关重要。近些年, 血小板参数与产后出血的关系受到了广泛关注。既往文献报道显示, 血小板计数 (platelet count, PLT)、血小板平均体积等血小板参数对产后出血具有一定的预测价值<sup>[2-3]</sup>。红细胞分布宽度/血小板计数比值 (red blood cell distribution width/platelet count ratio, RPR) 是基于血小板计数、红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW)、PLT 构建的一种新型标记物, 可用于评估机体的炎症程度、氧化应激等情况, 目前已经在脑梗死、脓毒症等疾病的诊断和预后评估中得到广泛应用<sup>[4-5]</sup>。本研究主要探讨 RDW、PLT 及二者比值 RPR 预测再次剖宫产高龄产妇产后出血的临床意义, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 8 月至 2023 年 7 月邢台市中心医院收治的 186 例再次剖宫产高龄产妇作为研究对象, 根据产后是否出血分为出血组 ( $n=19$ ) 和非出血组 ( $n=167$ )。纳入标准: ①再次剖宫产高龄产妇, 单胎妊娠; ②产妇年龄区间介于 35~45 岁范围内; ③产后出血的诊断标准参考《产后出血预防与处理指南(2023)》<sup>[6]</sup>; ④产妇及家属已知晓本研究的目的及临床意义, 并同意参与。排除标准: ①合并免疫、肿瘤、脏器功能不全等方面疾病者; ②其他影响外周血中“RPR”浓度测定的因素 (入组前服用过华法林、肝素等抗凝药物、严重贫血等); ③分娩孕周  $<28$  周者; ④病历资料不全者; ⑤有精神或认知方面疾病, 无法配合完成各项检查者。本院医学伦理委员会已审核批准本次试验。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

通过电子病历系统查阅研究对象的临床资料, 包括年龄、学历、分娩孕周、产次、有无人工流产史、距前次剖宫产时间、合并症、子宫是否收缩乏力、子宫是否裂伤、是否为巨大儿。

#### 1.2.2 外周血指标检测

经外周静脉采集研究对象产前 1 d 的空腹静脉血 4 mL, 采用血细胞分析仪及配套试剂盒检测外周血 RDW、PLT 水平, 并计算二者比值 RPR, RPR 的计算方法如下:  $RPR=RDW/PLT$ 。血细胞分析仪购自继圣(上海)医疗器械有限公司, 试剂盒购自南京卡博生物科技有限公司, 具体操作流程参考使用说明书。

#### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据。计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 行  $t$  检验; 计数资料用  $n(\%)$  描述, 行  $\chi^2$  检验; 采用受试者工作特性 (ROC) 曲线评估外周血 RDW、PLT、RPR 对再次剖宫产高龄产妇产后出血的预测价值; 采用多因素 Logistic 逐步回归分析探讨再次剖宫产高龄产妇产后出血的影响因素。  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组外周血 RDW、PLT、RPR 水平比较

出血组外周血 RDW 水平及 RPR 高于非出血组, PLT 水平低于非出血组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 外周血 RDW、PLT、RPR 对再次剖宫产高龄产妇产后出血的预测价值

外周血 RDW、PLT、RPR 对再次剖宫产高龄产妇产后出血的 AUC 分别为 0.871、0.755、0.901。见表 2、图 1。

### 2.3 再次剖宫产高龄产妇产后出血的单因素分析

出血组年龄  $\geq 40$  岁、合并妊娠期高血压疾病、胎盘前置、胎盘早剥、子宫收缩乏力、子宫裂伤所

表1 两组外周血RDW、PLT、RPR水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | n   | RDW(%)           | PLT( $\times 10^9$ ) | RPR             |
|------|-----|------------------|----------------------|-----------------|
| 非出血组 | 167 | 16.27 $\pm$ 2.85 | 208.42 $\pm$ 19.63   | 0.08 $\pm$ 0.01 |
| 出血组  | 19  | 19.13 $\pm$ 3.11 | 172.28 $\pm$ 16.52   | 0.11 $\pm$ 0.03 |
| t值   |     | 4.107            | 7.715                | 9.281           |
| P值   |     | <0.001           | <0.001               | <0.001          |

表2 外周血RDW、PLT、RPR对再次剖宫产高龄产妇产后出血的预测价值

| 检测指标 | AUC   | 95%CI       | 截点值                  | 特异度   | 灵敏度   |
|------|-------|-------------|----------------------|-------|-------|
| MN   | 0.871 | 0.809~0.923 | 17.70%               | 0.679 | 0.916 |
| LYM  | 0.755 | 0.703~0.807 | 190.35 $\times 10^9$ | 0.574 | 0.916 |
| MLR  | 0.901 | 0.849~0.953 | 0.09                 | 0.870 | 0.853 |

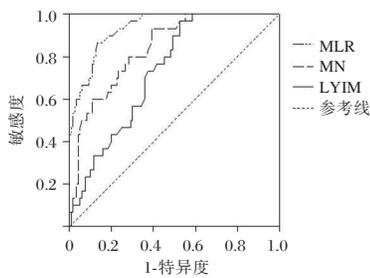


图1 外周血RDW、PLT、RPR对再次剖宫产高龄产妇产后出血的预测ROC曲线

占比例均高于非出血组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 再次剖宫产高龄产妇产后出血的多因素回归分析

以再次剖宫产高龄产妇产后是否出血为因变量(否=0;是=1),以单因素分析有意义的指标、RDW、PLT、RPR比值为自变量进行二分类Logistic逐步回归分析,结果显示,胎盘前置、胎盘早剥、子宫收缩乏力、子宫裂伤、RPR  $\geq 0.09$ 是再次剖宫产高龄产妇产后出血的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表4。

## 3 讨论

近些年,人们的生育观念发生了巨大变化,越

表3 再次剖宫产高龄产妇产后出血的单因素分析 [n(%)]

| 维度          | 非出血组 (n=167)     | 出血组 (n=19)       | t/ $\chi^2$ 值 | P值    |
|-------------|------------------|------------------|---------------|-------|
| 年龄          |                  |                  |               |       |
| 35~40岁      | 153(91.62)       | 14(73.68)        | 5.981         | 0.014 |
| $\geq 40$ 岁 | 14(8.38)         | 5(26.32)         |               |       |
| 学历          |                  |                  |               |       |
| 高中及以下       | 62(37.13)        | 8(42.11)         | 0.180         | 0.671 |
| 高中以上        | 105(62.87)       | 11(57.89)        |               |       |
| 分娩孕周(周)     | 38.02 $\pm$ 4.13 | 38.26 $\pm$ 4.15 | 0.240         | 0.811 |
| 产次          |                  |                  |               |       |
| 1次          | 136(81.44)       | 14(73.68)        | 0.657         | 0.418 |
| >1次         | 31(18.56)        | 5(26.32)         |               |       |
| 人工流产史       |                  |                  |               |       |
| 有           | 26(15.57)        | 6(31.58)         | 3.070         | 0.080 |
| 无           | 141(84.43)       | 13(68.42)        |               |       |
| 距前次剖宫产时间    |                  |                  |               |       |
| <1年         | 58(34.73)        | 8(42.11)         | 0.405         | 0.524 |
| $\geq 1$ 年  | 109(65.27)       | 11(57.89)        |               |       |
| 合并症         |                  |                  |               |       |
| 妊娠期高血压疾病    | 10(5.99)         | 4(21.05)         | 5.562         | 0.018 |
| 妊娠期糖尿病      | 8(4.79)          | 3(15.79)         | 3.709         | 0.054 |
| 胎盘前置        | 14(8.38)         | 5(26.32)         | 5.981         | 0.014 |
| 胎盘早剥        | 3(1.80)          | 2(10.53)         | 4.970         | 0.026 |
| 子宫收缩乏力      |                  |                  |               |       |
| 是           | 43(25.75)        | 11(57.89)        | 8.556         | 0.003 |
| 否           | 124(74.25)       | 8(42.11)         |               |       |
| 子宫裂伤        |                  |                  |               |       |
| 是           | 8(4.79)          | 4(21.05)         | 7.475         | 0.006 |
| 否           | 159(95.21)       | 15(78.95)        |               |       |
| 巨大儿         |                  |                  |               |       |
| 是           | 11(6.59)         | 3(15.79)         | 2.076         | 0.150 |
| 否           | 156(93.41)       | 16(84.21)        |               |       |

来越多的人选择晚婚晚育,这导致了生育年龄的推迟,高龄产妇的数量逐年增加。由于高龄产妇身体各方面的素质和机能处于下降趋势,因而妊娠期各种并发症的发生几率会升高。产后出血属于妊娠期常见的并发症,治疗不及时会引发比较严重的后果,甚至导致产妇死亡。因此,积极探索与剖宫产高龄产妇产后出血相关的生物标记物具有重要的临床意义。

表4 再次剖宫产高龄产妇产后出血的二分类Logistic逐步回归分析

| 变量       | 赋值   | $\beta$ 值 | SE值   | Wald $\chi^2$ 值 | OR(95%CI)值         | P值     |
|----------|--|-----------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| 年龄       | 35~40岁=0; $\geq 40$ 岁=1                                | 0.436     | 0.228 | 3.657           | 1.547(0.989~2.418) | 0.056  |
| 妊娠期高血压疾病 | 否=0;是=1  | 0.371     | 0.205 | 3.275           | 1.449(0.970~2.166) | 0.070  |
| 胎盘前置     | 否=0;是=1  | 0.669     | 0.171 | 15.306          | 1.952(1.396~2.730) | <0.001 |
| 胎盘早剥     | 否=0;是=1  | 0.624     | 0.166 | 14.1330         | 1.866(1.348~2.584) | <0.001 |
| 子宫收缩乏力   | 否=0;是=1  | 0.940     | 0.215 | 19.115          | 2.560(1.680~3.902) | <0.001 |
| 子宫裂伤     | 否=0;是=1  | 0.821     | 0.206 | 15.884          | 2.273(1.518~3.403) | <0.001 |
| RDW      | <17.70%=0; $\geq 17.70$ %=1                            | 0.513     | 0.276 | 3.455           | 1.670(0.972~2.869) | 0.063  |
| PLT      | <190.35 $\times 10^9$ =0; $\geq 190.35 \times 10^9$ =1 | -0.446    | 0.233 | 3.664           | 0.640(0.405~1.011) | 0.056  |
| RPR      | <0.09=0; $\geq 0.09$ =1                                | 1.205     | 0.261 | 21.315          | 3.337(2.001~5.656) | <0.001 |

RDW能够反映红细胞体积大小均一性,其检测值越高,说明血小板体积大小越不均匀,反之,说明血小板体积大小越均匀<sup>[7]</sup>。RDW能够调控一些促炎性细胞因子生成,如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等,进而参与机体的炎症反应。PLT能够反映单位体积血液中含有的血小板数目,检测其水平可用于评估机体出血、凝血情况<sup>[8]</sup>。RPR是将RDW、PLT这两项指标进行简单计算和加工得到的新型标记物,这种新型标记物的获取方式比较简单,检验成本低廉,并且可以动态持续监测,所以在疾病诊断中具有明显的优势。张小娟等<sup>[9]</sup>研究显示,RPR对慢性阻塞性肺疾病急性发作具有一定的预测价值,RPR越高患者急性发作的风险也就越高。Lehmann等<sup>[10]</sup>研究显示,RPR $\geq 0.06$ 是深部脑出血患者死亡的独立危险因素。

本研究结果显示,出血组RPR高于非出血组,RPR $\geq 0.09$ 是再次剖宫产高龄产妇产后出血的独立危险因素。结果说明RPR与再次剖宫产高龄产妇产后出血具有一定的相关性,RPR越高,产妇产后出血的风险越大。RPR高表示RDW测定值偏高,而PLT测定值偏低。在生理状态下,RDW测定值维持在正常范围内,当机体发生出血时,体内红细胞丢失增多,大量未成熟的红细胞被提前释放至血液循环中,导致RDW测定值增加<sup>[11]</sup>。一项研究显示,再出血组血清RDW水平高于非再出血组,RDW对上消化道再出血有较高的预测价值<sup>[12]</sup>。另一项研究显示,上消化道出血患者RDW水平与其出血量大小有关<sup>[13]</sup>。推测RDW测定值越高,产妇产后出血的风险越大。在生理状态下,人体内的凝血-抗凝血机制处于平衡状态,PLT水平降低意味着这种平衡遭到破坏,机体存在凝血功能障碍,易导致产后出血<sup>[14]</sup>。既往文献报道显示,PLT在产后出血患者中水平低于产后未出血患者,能够预测产后出血风险<sup>[15]</sup>。

进一步ROC曲线分析显示,RPR预测再次剖宫产高龄产妇产后出血的AUC、特异度分别为0.901、0.870,明显高于外周血RDW或PLT预测。结果说明单独使用外周血RDW或PLT预测再次剖宫产高龄产妇产后出血的效能偏低,而二者比值(RPR)预测的效能更高。分析可能是因为RDW、PLT检测容易受到饮食、药物、标本采集等因素的影响,具有一定的局限性。而RPR是一种复合指标,能够提供更全面、更可靠的信息,具有

更高的预测效能。

综上所述,RPR增加与再次剖宫产高龄产妇产后出血有关,并且可作为预测产妇产后出血的潜在生物标记物。

## 参考文献

- [1] 秦诗溢,邵勇. 休克指数在产后出血中应用的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2023, 50(5): 491-496.
- [2] 王红,杨雯,周燕,等. 血清PLT、Hb及D-D水平预测产后出血的临床价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(1): 42-44.
- [3] Robinson MR, Patxot M, Stojanov M, et al. Postpartum hemorrhage risk is driven by changes in blood composition through pregnancy[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19238.
- [4] 詹佳,赖聪玲,陈文丽. 糖化血红蛋白、红细胞分布宽度和血小板计数比值与脑梗死严重程度及预后的相关性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(22): 3327-3329.
- [5] 闫威威,董思琴,汪华学. 红细胞分布宽度与血小板计数比值对脓毒症患者预后的预测价值[J]. 安徽医学, 2022, 43(8): 887-891.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会. 产后出血预防与处理指南(2023)[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(6): 401-409.
- [7] 张婷,智艳芳,荣守华. MPV、PDW、P-LCR与ITP患儿病情严重程度的相关性分析[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(2): 63-65.
- [8] 张杰,连献杰. 急性呼吸窘迫综合征机械通气治疗红细胞分布宽度/血小板计数比值与预后的关系[J]. 中国医学工程, 2023, 31(7): 84-90.
- [9] 张小娟,马昕. 红细胞分布宽度与血小板计数比值与慢性阻塞性肺疾病急性发作风险的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(19): 2885-2888.
- [10] Lehmann F, Schenk LM, Bernstock JD, et al. Elevated Red Cell Distribution Width to Platelet Ratio Is Associated With Poor Prognosis in Patients With Spontaneous, Deep-Seated Intracerebral Hemorrhage [J]. Front Neurol, 2021, 12(3): 751510.
- [11] 吴成甫,张静文,李阳. 红细胞分布宽度、国际标准化比值、纤维蛋白原在急性非静脉曲张性上消化道出血内镜干预中评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(11): 1986-1989+1998.
- [12] 孙喜斌,张玉虹,左路广,等. 血清IL-6与红细胞分布宽度联合检测对上消化道再出血的预测价值[J]. 山东医药, 2020, 60(19): 50-53.
- [13] 李海深,宗慧丽. 上消化道出血患者红细胞分布宽度、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化脂质的变化及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(4): 863-867.
- [14] van Dijk WEM, Nijdam JS, Haitjema S, et al. Platelet count and indices as postpartum hemorrhage risk factors: a retrospective cohort study[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(11): 2873-2883.
- [15] 刘聪,王贝贝,高迪. 产后出血危险因素分析及NO、PLT、25(OH)D的预测价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2024, 32(3): 685-689.

# 地西洋联合常规治疗对高热惊厥复发患儿的治疗效果及对NLR、NSE及PCT水平的影响

仲苏蕾 王丽 华芸 华梅琴 左安霞\*

**[摘要]** **目的** 探究地西洋联合常规治疗对高热惊厥复发患儿的疗效及对中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及降钙素原(PCT)水平的影响。**方法** 参照随机数字表法将2020年3月至2024年2月于江苏省苏北人民医院就诊的96例高热惊厥复发患儿划分为对照组(常规治疗)与实验组(常规治疗+地西洋),各48例。治疗7d后比较两组临床疗效、症状减退时间、血常规指标、炎症相关指标和血清NSE水平,统计两组不良反应发生情况及疾病复发率。**结果** 治疗后,与对照组比较,实验组的总有效率较高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );惊厥停止时间、完全退热时间和神志恢复时间均明显缩短,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,实验组红细胞计数、白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR、PCT水平和NSE水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );淋巴细胞计数、血红蛋白水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗期间两组不良反应总发生率对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后2个月实验组发热和惊厥的总复发率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 地西洋联合常规治疗用于高热惊厥复发患儿可减轻其脑部损伤程度,临床疗效确切。

**[关键词]** 高热惊厥;地西洋;中性粒细胞淋巴细胞比值;神经元特异性烯醇化酶;降钙素原

## Curative effect of diazepam combined with routine treatment and its influences on NLR, NSE and PCT in children with recurrent febrile convulsion

ZHONG Suli, WANG Li, HUA Yun, HUA Meiqin, ZUO Anxia\*

(Pediatrics of Jiangsu Subei People's Hospital Yangzhou, Yangzhou, Jiangsu, China, 225001)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the curative effect of diazepam combined with routine treatment and its influences on neutrophil lymphocyte ratio (NLR), neuron-specific enolase (NSE) and procalcitonin (PCT) in children with recurrent febrile convulsion. **Methods** According to the random number table method, 96 children with recurrent febrile convulsion at Jiangsu Subei People's Hospital were divided into a control group receiving routine treatment and an experimental group receiving routine treatment plus diazepam between March 2020 and February 2024, with 48 cases in each group. After 7 days of treatment, the clinical effectiveness, symptom remission time, routine blood indexes, inflammatory indexes, and serum NSE levels were compared between the two groups. The occurrence of adverse reactions and disease recurrence rate were also statistically analyzed. **Results** After treatment, the total response rate in the experimental group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). The disappearance time of convulsions, complete antipyretic time, and consciousness recovery time were significantly shorter than those in the control group ( $P<0.05$ ). Additionally, levels of red blood cell count, white blood cell count, neutrophil count, NLR, PCT, and NSE in the experimental group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ), while lymphocyte count and hemoglobin level were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). During treatment, there was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). Two months after treatment, the total recurrence rate of fever and convulsions in the experimental group was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Diazepam combined with routine treatments can effectively reduce brain injury and has a definite

基金项目:江苏省苏北人民医院管理课题(YYGL202113)

作者单位:江苏省苏北人民医院儿科,江苏,扬州225001

\*通信作者:左安霞, E-mail:3041271477@qq.com

curative effect.

[KEY WORDS] Febrile convulsion; Diazepam; Neutrophil lymphocyte ratio; Neuron specific enolase; Procalcitonin

高热惊厥通常是指儿童感染疾病后体温迅速升高至 38℃ 以上而导致的机体惊厥,以突发的局部或全身肌肉组织强直性、阵挛性抽搐为主要症状,反复发作可造成患儿脑部损伤,严重威胁其生命<sup>[1-2]</sup>。高热惊厥在儿童中的患病率可达 8%,以 4 岁以内幼儿的患病率为最高<sup>[3]</sup>。临床针对高热惊厥主要应用物理降温方法进行治疗,可使患儿体温快速降低至正常水平,但无法完全控制其惊厥症状,致使该疾病容易反复发作<sup>[4]</sup>。地西洋是一种苯二氮类药物,临床使用具有催眠、镇静和骨骼肌松弛等作用,但目前关于其治疗高热惊厥复发患儿临床效果的报道十分有限<sup>[5-6]</sup>。本研究探究地西洋联合常规治疗对高热惊厥复发患儿的治疗效果及对中性粒细胞淋巴细胞比值(Neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)及降钙素原(procalcitonin, PCT)水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2024 年 2 月于江苏省苏北人民医院就诊的 96 例高热惊厥复发患儿,参照随机数字表法分成对照组和实验组,各 48 例。纳入标准:①参照《热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017 版)》中的相关标准诊断为高热惊厥复发者<sup>[7]</sup>;②入组前发生 3 次以上不同程度的惊厥者;③入组前未使用抗惊厥类药物进行治疗者;④治疗后可接受长期随访者;⑤患者家属同意并签署知情同意书。排除标准:①存在严重脏器功能障碍者;②无高热惊厥病史者;③有免疫系统重大疾病者;④存在血液系统疾病者;⑤有精神类疾病无法正常沟通者;⑥对本研究所用药物过敏者;⑦参与其他药物临床研究者。两组患者的基本资料比较差别无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

| 组别           | n  | 性别(男/女,例) | 年龄(岁)     | 发作次数(次)   | 发作类型      |           |
|--------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|              |    |           |           |           | 复杂性高热惊厥   | 单纯性高热惊厥   |
| 实验组          | 48 | 26/22     | 3.35±0.51 | 4.03±0.76 | 14(29.17) | 34(70.83) |
| 对照组          | 48 | 31/17     | 3.17±0.46 | 3.79±0.58 | 7(14.58)  | 41(85.42) |
| $\chi^2/t$ 值 |    | 1.080     | 1.816     | 1.739     |           | 2.986     |
| P 值          |    | 0.299     | 0.073     | 0.085     |           | 0.084     |

### 1.2 方法

所有患儿入院后均实施疾病相关检查,密切监测患儿生命体征。

对照组予以常规治疗:患儿取仰卧位,首先对其口腔中的呕吐物进行充分清除,确保其口鼻顺畅,之后使其头部转向一边,予以面罩供(吸)氧后转移至重症(抢救)病房进行后续治疗。解开患儿衣物,利用温水擦拭、倚靠冰枕和外敷冰块等方式进行物理降温,同时及时调节其机体电解质、水分和酸碱度至合理水平,应用 20% 甘露醇调控(降低)其颅内压,必要时服用解热镇痛类药物(降低体温)调节体温。

实验组在常规治疗的基础上予以地西洋注射液(国药集团容生制药有限公司,国药准字 H41020631)进行治疗,依据患儿体重按照 0.2~0.5 mg/kg 的剂量取适量药物与 10 mL 浓度为 0.9% 的

氯化钠溶液混合后行静脉注射,2 次/d,5 岁及以下的患儿单次最大剂量不超过 5 mg,5 岁以上者最大剂量为 10 mg,连续治疗 7 d。

### 1.3 观察指标

①临床疗效。疗效评估标准<sup>[8]</sup>:治疗后 24 h 内患儿临床症状均完全消退视为显效;治疗后 72 h 内患儿体温下降至正常水平,且其余症状均有所改善视为进步;治疗后 72 h 内患儿所有临床症状均未得到明显改善甚至加重视为无效。总有效=显效+有效。②症状减退时间。治疗期间观察统计两组惊厥停止时间、完全退热时间和神志恢复时间。③血常规指标。治疗前后分别采集两组指尖血液,应用血细胞分析仪器测定红细胞计数、白细胞计数和血红蛋白水平等血常规指标。④炎症相关指标和 NSE 水平。治疗前后分别采集两组空腹时静脉血 5 mL,分为两份,其中一份利用血液分析仪(日本希

森美康公司, Sysmex XN-9000)检测样本中中性粒细胞与淋巴细胞水平,计算出NLR数值;另一份按照3 000 r/min的速度离心15 min,离心半径为20 cm,收集上清液,应用荧光免疫定量分析仪(基蛋生物科技股份有限公司,型号Getein1100)与配套的试剂盒检测PCT水平,使用酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司)检测NSE水平。

⑤不良反应。治疗过程中统计两组出现腹泻、头晕、嗜睡等不良反应的情况。

⑥疾病复发率。治疗后通过电话联系对两组患儿开展连续2个月的随访,分别统计其发热和惊厥的复发率,计算总复发率。

#### 1.4 统计学处理

利用SPSS 18.0统计分析软件进行数据分析,呈正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间独立样本用 $t$ 检验,组内对比运用配对 $t$ 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 两组临床疗效对比

治疗后,实验组的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组临床疗效对比 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | $n$ | 显效        | 进步        | 无效        | 总有效率      |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 实验组        | 48  | 25(52.08) | 18(37.50) | 5(10.42)  | 43(89.58) |
| 对照组        | 48  | 13(27.08) | 21(43.75) | 14(29.17) | 34(70.83) |
| $\chi^2$ 值 |     |           |           |           | 5.315     |
| $P$ 值      |     |           |           |           | 0.021     |

### 2.2 两组症状减退时间对比

治疗后,与对照组相比,实验组惊厥停止时间、完全退热时间和神志恢复时间均明显缩短,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.3 两组血常规指标对比

治疗后,与对照组比较,实验组红细胞计数、白细胞计数均较低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),血红蛋白水平明显较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表3 两组症状减退时间对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | 惊厥停止时间 (min) | 完全退热时间 (h) | 神志恢复时间 (min) |
|-------|-----|--------------|------------|--------------|
| 实验组   | 48  | 2.12±0.26    | 45.25±5.87 | 4.79±0.72    |
| 对照组   | 48  | 2.51±0.43    | 52.18±6.68 | 5.58±0.91    |
| $t$ 值 |     | 5.377        | 5.399      | 4.717        |
| $P$ 值 |     | 0.000        | 0.000      | 0.000        |

### 2.4 两组中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、PCT和NSE水平对比

治疗后,与对照组比较,实验组中性粒细胞计数、NLR、PCT和NSE水平均较低,淋巴细胞计数较高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、PCT和NSE水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                          | 时间  | 实验组 ( $n=48$ )         | 对照组 ( $n=48$ )          | $t$ 值 | $P$ 值 |
|-----------------------------|-----|------------------------|-------------------------|-------|-------|
| 中性粒细胞计数 ( $\times 10^9/L$ ) | 治疗前 | 7.52±1.16              | 7.25±1.13               | 1.155 | 0.251 |
|                             | 治疗后 | 5.72±0.77 <sup>a</sup> | 6.44±0.91 <sup>a</sup>  | 4.185 | 0.000 |
| 淋巴细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )  | 治疗前 | 2.31±0.32              | 2.42±0.34               | 1.632 | 0.106 |
|                             | 治疗后 | 3.76±0.63 <sup>a</sup> | 3.23±0.58 <sup>a</sup>  | 4.288 | 0.000 |
| NLR                         | 治疗前 | 3.18±0.57              | 2.98±0.55               | 1.749 | 0.084 |
|                             | 治疗后 | 1.65±0.19 <sup>a</sup> | 1.79±0.23 <sup>a</sup>  | 3.251 | 0.002 |
| PCT( $\mu g/L$ )            | 治疗前 | 5.86±0.81              | 6.15±0.87               | 1.690 | 0.094 |
|                             | 治疗后 | 2.72±0.41 <sup>a</sup> | 3.04±0.55 <sup>a</sup>  | 3.232 | 0.002 |
| NSE( $\mu g/L$ )            | 治疗前 | 14.58±1.95             | 15.03±2.13              | 1.080 | 0.283 |
|                             | 治疗后 | 9.26±1.52 <sup>a</sup> | 10.12±1.87 <sup>a</sup> | 2.472 | 0.015 |

注:与同组治疗前对比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 两组不良反应发生情况与疾病复发率对比

治疗过程中,实验组出现腹泻和嗜睡各1例,出现头晕2例;对照组仅出现头晕1例,两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.899$ ,  $P > 0.05$ )。治疗后2个月,实验组仅出现惊厥复发1例,总复发率为2.08%;对照组出现发热复发5例,惊厥复发2例,总复发率为14.58%;两组疾病总复发率对比,差异有统计学意义( $\chi^2=4.909$ ,  $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

地西洋属于长效中枢神经系统抑制剂,一般认为该药物进入机体后可激活 $\gamma$ -氨基丁酸受体,促进

表4 两组血常规指标对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | 红细胞计数( $\times 10^{12}/L$ ) |                        | 白细胞计数( $\times 10^9/L$ ) |                         | 血红蛋白水平(g/L)  |                           |
|-------|-----|-----------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------|---------------------------|
|       |     | 治疗前                         | 治疗后                    | 治疗前                      | 治疗后                     | 治疗前          | 治疗后                       |
| 实验组   | 48  | 4.92±0.75                   | 4.31±0.29 <sup>a</sup> | 14.86±2.56               | 9.25±1.71 <sup>a</sup>  | 116.46±10.95 | 131.69±12.72 <sup>a</sup> |
| 对照组   | 48  | 4.77±0.68                   | 4.49±0.42 <sup>a</sup> | 13.79±2.27               | 11.18±1.96 <sup>a</sup> | 113.32±10.49 | 121.75±11.65 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 1.027                       | 2.443                  | 1.802                    | 5.141                   | 1.435        | 3.993                     |
| $P$ 值 |     | 0.307                       | 0.016                  | 0.075                    | 0.000                   | 0.155        | 0.000                     |

注:与同组治疗前对比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

氯离子向神经细胞膜外流动,造成突触后神经元的超极化,进而有效抑制神经元的兴奋性和下一步去极化兴奋性递质的合成,从而阻断皮质-丘脑与边缘系统引发的癫痫活动的扩散,缓解小儿惊厥<sup>[9]</sup>。

本研究结果说明地西洋联合常规治疗可快速缓解高热惊厥复发患儿的临床症状,提高其治疗效果。研究认为,地西洋的使用可以有效提高惊厥患儿对外界刺激的耐受程度,进而抑制惊厥的发生,从而快速缓解临床症状,获得良好的治疗效果。张静等<sup>[10]</sup>研究发现地西洋可快速降低高热惊厥患儿的体温,佐证了本研究结果。

本研究结果提示地西洋联合常规治疗可有效改善高热惊厥复发患儿的血常规指标。分析原因,高热惊厥患儿发病时脑部处于短暂缺氧状态,导致红细胞出现代偿性增多,加上机体受到感染其骨髓造血功能会受到影响,引起血红蛋白含量下降,同时也会造成血液中白细胞数量的增加<sup>[11]</sup>;而应用地西洋对高热惊厥患儿进行治疗可快速缓解其临床症状,改善其缺氧状态,有助于血细胞和血红蛋白水平的快速恢复。

NLR是血液中中性粒细胞数量与淋巴细胞数量的比值,可以反映出机体炎症反应的程度,与高热惊厥患儿的脑损伤具有密切关系<sup>[12-13]</sup>。相关报道认为血清PCT水平异常可能与小儿高热惊厥的发生有关,是该病发作的危险因素之一<sup>[14]</sup>。NSE主要存在于神经元细胞和神经内分泌细胞中,一旦机体出现缺氧现象或受到损伤造成神经元死亡、神经浆膜结构被破坏,其在血清中的含量会迅速升高<sup>[15]</sup>。既往研究大多选择高热惊厥首次发作患儿进行研究,对于高热惊厥复发患儿研究较少,治疗过程中其血清NLR、PCT、NSE水平的变化情况暂未明确。本研究中,与对照组比较,实验组治疗后中性粒细胞计数、NLR、PCT和NSE水平均较低,淋巴细胞计数较高,表明地西洋联合常规治疗应用于高热惊厥复发患儿可改善其血液中中性粒细胞、淋巴细胞、NLR、PCT和NSE水平,减轻脑部的损伤程度。地西洋能抑制神经元的异常放电,促进神经元的恢复,改善高热惊厥患儿的临床症状,进而促进脑部损伤的修复。此外,本研究中,两组不良反应总发生率对比无明显差异,且实验组疾病总复发率低于对照组,显示地西洋联合常规治疗应用于高热惊厥复发患儿具有一定的安全性,且能有效减少疾病的复发,其中该疾病复发减少可能与地西洋作用时间

较长有关。

综上所述,地西洋联合常规治疗应用于高热惊厥复发患儿可明显缩短其临床症状减退时间,改善其血常规指标,降低血液NLR、PCT和NSE水平,具有一定的安全性,且能显著降低该疾病的复发率。

## 参考文献

- [1] 刘德,程首超,龚育红.热性惊厥患儿血清 UCHL-1 和 AGE 的表达水平及临床意义[J].中国妇幼健康研究,2023,34(8):41-46.
- [2] 李亚鹏,李琴,李莉,等.CV-A16型手足口病患儿血清 TNF- $\alpha$ 、内毒素水平与高热惊厥发生的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2022,43(20):2521-2525.
- [3] Eilbert W, Chan C. Febrile seizures: A review[J]. J Am Coll Emerg Physicians Open, 2022, 3(4): e12769.
- [4] 金晓红,顾雪娟,王德兵.大柴胡汤加减方治疗小儿热性惊厥的疗效观察[J].中国中医急症,2023,32(11):2001-2004.
- [5] 张森,王越,张鹏,等.左乙拉西坦联合地西洋治疗热惊厥患儿临床疗效研究[J].医学临床研究,2021,38(4):566-568.
- [6] Inoue M, Adachi S, Kawakami I, et al. Change in the strategy for prophylactic diazepam use for febrile seizures and the impact on seizure recurrence within 24 h[J]. Seizure, 2020, 75(1): 70-74.
- [7] 中华医学会儿科学分会神经学组.热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017实用版)[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(18):1379-1382.
- [8] 董建华,王萍萍,陈永宏.自拟清热止惊方保留灌肠治疗小儿复杂性热性惊厥的临床观察[J].中国中医急症,2022,31(9):1437-1440.
- [9] 王锦.苯巴比妥联合地西洋治疗热性惊厥患儿的效果及安全性[J].临床医学研究与实践,2023,8(10):66-68.
- [10] 张静,王凤娟,孙岩妍.地西洋对高热惊厥复发患儿热退发热和惊厥复发免疫球蛋白水平和血清NSE水平的影响[J].河北医学,2022,28(6):1007-1011.
- [11] 张建昭,刘子奇,钟倬堂,等.Omicron变异株感染导致儿童热性惊厥的临床特征分析[J].中国当代儿科杂志,2023,25(6):595-599.
- [12] 郭瑶,蒋丰智,段高羊.NLR联合PLR在预测早期儿童全身炎症反应综合征中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(10):1820-1823.
- [13] 贺元平,王伟.高热惊厥患儿外周血NLR和H2S水平变化及与脑损伤的相关性[J].新疆医科大学学报,2024,47(4):553-558.
- [14] 江京霖,许淑娟,许汉斌,等.PCT、BDNF和HMGB1在热性惊厥患儿中的表达及其与病情严重程度的相关性[J].临床误诊误治,2021,34(7):85-89.
- [15] 牛臻.复杂型热性惊厥患儿血清BDNF、NSE和HSP70水平变化及意义[J].中国医学工程,2021,29(1):51-54.

# 植物来源的 miR-2096-3p 靶向调控 TAF15/FASN 显著改善非酒精性脂肪肝病细胞模型脂肪变性

陈辉\* 王佳华

**[摘要]** **目的** 探讨植物来源的 miR-2096-3p 通过调控 TATA-box 结合蛋白相关因子 15 (TAF15)/脂肪酸合成酶(FASN)对非酒精性脂肪肝病(NAFLD)细胞模型脂肪变性的影响。**方法** 利用 293T 细胞荧光素酶报告基因系统验证 miR-2096-3p 对 TAF15 的靶向作用。采用油酸-棕榈酸(2:1)诱导建立 HepG2 细胞脂肪变性模型。实验分组包括:①组(即转染 miR-NC 的 HepG2 细胞)、②组(即转染 miR-2096-3p 模拟物的 HepG2 细胞)、阴性对照组(vector 组)(即转染空载质粒的 HepG2 细胞)和③组(即共转染 miR-2096-3p 与 TAF15 模拟物的 HepG2 细胞)。通过油红 O 染色观察并比较各组细胞脂肪滴的变化,并采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)和蛋白质印迹法(Western Blot)分别检测并比较各组细胞中 TAF15 和 FASN 的 mRNA 及蛋白表达水平。**结果** 荧光素酶报告基因实验结果显示, miR-2096-3p 与 TAF15 存在潜在靶向关系,转染 miR-2096-3p 的 HepG2 细胞 WT-pmirGLO-TAF15 的荧光活性明显低于转染 miR-NC 的 HepG2 细胞,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),而 Mut-pmirGLO-TAF15 的荧光活性两者比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与①组相比,②组的 miR-2096-3p 表达量显著升高, TAF15、FASN 的 mRNA 和蛋白表达水平显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 过表达 miR-2096-3p 能通过下调 TAF15/FASN,缓解 NAFLD 细胞模型中的脂肪滴积累。

**[关键词]** 植物微小 RNA; TATA-box 结合蛋白相关因子 15; 脂肪酸合成酶; 非酒精性脂肪肝病

## Plant-derived miR-2096-3p targets TAF15/FASN and significantly improves steatosis in a cell model of non-alcoholic fatty liver disease

CHEN Hui\*, WANG Jiahua

(College of Marine Science, Shanghai Ocean University, Shanghai, China, 201306)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effects of plant-derived miR-2096-3p on steatosis in cell models of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) through down-regulation of TATA-box binding protein-associated factor 15 (TAF15)/fatty acid synthetase (FASN). **Methods** The 293T cell luciferase reporter system was used to confirm the targeting effect of miR-2096-3p on TAF15. The HepG2 steatosis cell model was established using a 2:1 mixture of oleic and palmitic acids as free fatty acids (FFA). Experimental groups included: ① group A (HepG2 cells transfected with miR-2096-3p), ② group B (HepG2 cells transfected with Mir-2096-3p mimics), negative control group (vector group) (HepG2 cells transfected with empty plasmid), and ③ group C (HepG2 cell co-transfected with mi R-2096-3p and TAF15 mimics). Oil red O staining was then performed to visualize and compare the changes in fat droplet accumulation, and the mRNA and protein expression levels of TAF15 and FASN in each group were detected and compared using real-time quantitative fluorescent polymerase chain reaction (qRT-PCR) and Western Blot. **Results** The luciferase reporter assay showed a potential targeting relationship between miR-2096-3p and TAF15. The fluorescence activity of WT-pmirGLO-TAF15 in HepG2 cells transfected with miR-2096-3p was significantly lower than that in cells transfected with miR-NC, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the fluorescence activity of Mut-pmirGLO-TAF15 ( $P>0.05$ ). In comparison to group ①, the mRNA expression level of miR-2096-3p was significantly increased in group ②. Additionally, the mRNA and protein expression levels of

基金项目:上海市科技兴农项目(2022-02-08-00-12-F01088)

作者单位:上海海洋大学海洋科学学院,上海 201306

\*通信作者:陈辉, E-mail:chenhui\_doc@163.com

TAF15 and FASN were significantly decreased in group② compared to group①, with statistical significance ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Overexpression of miR-2096-3p can alleviate the accumulation of fat droplets in NAFLD cell models by down-regulating TAF15/FASN.

**[KEY WORDS]** Plant microRNAs; TAF15; FASN; NAFLD

非酒精性脂肪肝病(Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)是一种在肝脏中发生脂肪积累异常的疾病,全球/某地区成人中的患病率约为24%,其发展通常与肥胖、2型糖尿病、高脂血症等代谢综合征紧密相关,随病情恶化,会引起肝硬化和肝细胞癌等疾病的发生,严重影响患者生存期与生活质量,因此,寻找有效的治疗策略至关重要<sup>[1-2]</sup>。近年来,微小RNA(microRNAs, miRNAs)因其在基因表达调控中的核心作用而备受关注,通过与靶mRNA的3'非翻译区(3'UTR)结合,实现对基因表达的调控,进而达到治疗疾病的目的,目前一些miRNAs可以通过调节脂质代谢相关基因的表达,影响肝脏中的脂肪积累,而本研究应用的水稻来源的miR-2096-3p,在NAFLD中的潜在作用尚未得到充分研究,但在前期研究中,发现其能改善脂肪蓄积。TATA-box结合蛋白相关因子15(TATA Box Binding Protein Associated Factor 15, TAF15)和脂肪酸合成酶(Fatty Acid Synthase, FASN)是两个与脂质代谢密切相关的基因,TAF15参与RNA聚合酶II介导的转录起始调控,与特定mRNA相互作用影响mRNA稳定性,进而调控基因转录、定位及翻译;FASN则负责细胞内脂肪酸的从头合成,其异常表达与NAFLD进展紧密相关<sup>[3-4]</sup>。本研究旨在深入探究水稻来源的miR-2096-3p如何通过调控TAF15和FASN的表达来影响NAFLD细胞模型的脂肪变性,旨在为NAFLD的治疗提供新思路,并为深入探索植物来源miRNAs在人类疾病中的应用奠定基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

冷冻高速离心机购自湖南凯达科学仪器有限公司,恒温箱购自上海精宏实验设备有限公司,酶标仪购自上海闪谱生物科技有限公司,荧光显微镜购自天津微仪光学仪器有限公司,电泳设备购自上海天能生命科学有限公司,化学发光成像系统购自德国徕卡公司,HepG2细胞购自上海赛百慷生物技术股份有限公司,油酸钠、棕榈酸钠、牛血清白蛋白、DMEM培养基、油红O溶液购自美国Sigma公司,miR-2096-3p mimic、TAF15 mimic、阴性对照(vector)

购自上海吉玛制药技术有限公司,TRIzol试剂盒、荧光素酶报告基因检测试剂盒购自武汉金开瑞生物工程有限公司,兔抗TAF15购自Bioworld公司,鼠抗FASN购自Proteintech公司,辣根过氧化物酶标记山羊抗兔或抗鼠二抗均购自碧云天生物技术有限公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 293T细胞荧光素酶报告基因分析

通过生物学数据库,分析miR-2096-3p与TAF15的结合位点,分别构建野生型TAF15、突变型TAF15基因质粒WT-pmirGLO-TAF15、Mut-pmirGLO-TAF15,将构建的质粒分别转染至293T细胞后培养24~48h,再共转染miR-2096-3 pmimic、miR-NC,48h后裂解细胞。按照试剂盒说明书,检测细胞的荧光活性,并以相对荧光素酶活性作为评估指标。

#### 1.2.2 HepG2脂肪变性细胞模型

调整HepG2细胞至 $3\times 10^5$ /mL密度,均匀铺展于6孔板内,置于37℃、5% CO<sub>2</sub>的培养箱中培养,直至细胞贴壁生长。加入由油酸与棕榈酸以物质的量比2:1配制的游离脂肪酸(Free fatty acid, FFA)溶液,使FFA的最终浓度达到1 mmol/L,持续培养24h。FFA诱导处理的HepG2细胞经过油红O染色后,若观察到细胞核周围存在明显的红色脂滴,即表明建模成功。

#### 1.2.3 油红O染色

使用Lipofectamine 2000脂质体转染miR-NC的HepG2细胞设为①组,转染miR-2096-3 mimic的细胞设为②组,转染空载质粒的细胞设为阴性对照组(vector)组,转染miR-2096-3p+TAF15 mimic的细胞设为③组,每组设6个复孔,继续培养48h后随机取各组细胞,使用4%多聚甲醛固定细胞后,80%乙醇浸泡10~30 min去除内部脂质等物质,将细胞浸泡在油红O染色液中10~15 min,ddH<sub>2</sub>O清洗至水透明,随机选取3个视野镜检,统计脂滴面积。

#### 1.2.4 实时荧光定量聚合酶链式反应法(Real-time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)

取①组、②组细胞,按照Trizol法提取总RNA,反转录成cDNA,用qRT-PCR法检测miR-2096-3p、TAF15、FASN的mRNA相对表达水平。反应条

件为:95℃预变性 5 min,随后进行 40 个循环,每个循环包括 95℃变性 30 s 和 60℃退火/延伸 30 s, miR-2096-3p 以 U6 为内参, TAF15、FASN 以  $\beta$ -actin 为内参,采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算相对表达水平。

### 1.2.5 蛋白免疫印迹(Western Blot, WB)

取①组、②组细胞,加入蛋白裂解液裂解后提取总蛋白,采用 BCA 法测定总蛋白浓度,根据总蛋白量,制备电泳上样样品。每组取 30  $\mu$ g 行 SDS-PAGE 凝胶电泳,后将蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜,使用 5% 脱脂牛奶在室温下封闭 1 小时,4℃孵育兔抗 TAF15、p-TAF15、鼠抗 FASN、p-FASN 一抗(1:1 000)过夜。用 Tris 盐缓冲液洗膜 3 次后,在 37℃孵育二抗(1:2 000)1 h,再次洗膜后显影,用成像仪对蛋白条带曝光成像,用 Image J 软件进行灰度值分析。

### 1.3 统计学处理

用 GraphPad Prism 8.0 软件对数据进行分析。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,两组间差异比较采用独立样本 *t* 检验。以  $P < 0.05$  表示有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 293T 细胞荧光素酶报告基因分析

荧光素酶报告基因实验结果显示, miR-2096-3p 与 TAF15 存在潜在靶向关系,转染 miR-2096-3p 的 HepG2 细胞 WT-pmirGLO-TAF15 的荧光活性明显低于转染 miR-NC 的 HepG2 细胞,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),而 Mut-pmirGLO-TAF15 的荧光活性两者比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图 1、2。

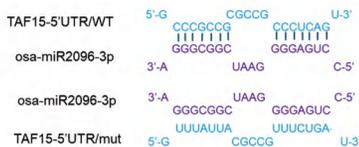
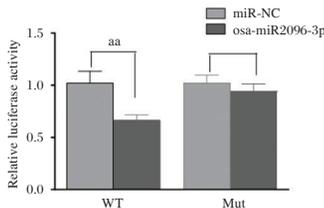


图 1 miR-2096-3p 与 TAF15 互补的结合位点



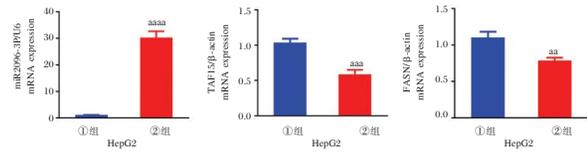
注:与 miR-NC 比较,  $^a P < 0.05$ 。

图 2 过表达 miR-2096-3p, 野生型、突变型 TAF15 载体的荧光素酶活性变化

### 2.2 miR-2096-3p、TAF15、FASN 的 mRNA 表达水平比较

与①组相比,②组的 miR-2096-3p 表达量显著

升高, TAF15、FASN 的 mRNA 表达量显著降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 3。

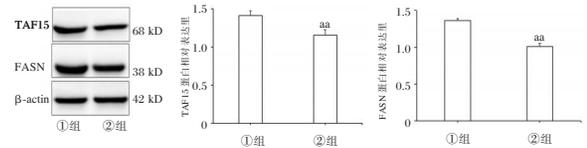


注:与①组比较,  $^a P < 0.05$ 。

图 3 miR-2096-3p、TAF15、FASN 的 mRNA 表达水平比较

### 2.3 TAF15、FASN 的蛋白表达水平比较

与①组相比,②组的 TAF15、FASN 的蛋白表达水平显著降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 4。



注:与①组比较,  $^a P < 0.05$ 。

图 4 TAF15、FASN 的蛋白表达水平比较

### 2.4 各组 HepG2 细胞脂肪滴比较

与①组(图 A)相比,②组(图 B)油红 O 染色的脂肪滴数量及大小减少与 vector 组(图 C)相比,③组(图 D)的脂滴数量和大小增加。见图 5。

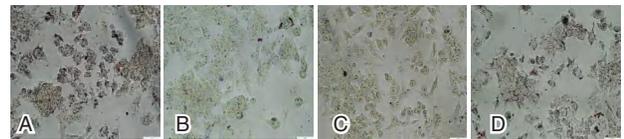


图 5 各组油红 O 染色的 HepG2 细胞脂肪滴比较

## 3 讨论

NAFLD 是指由非酒精及其他明确因素导致的脂质在肝脏中异常沉积所引起的获得性慢性肝损伤,其发病机制复杂,病理过程及发展受多种因素影响,如环境、代谢综合症、生活方式及遗传等,目前尚无特效治疗 NAFLD 的方法,因此开发高效且安全的治疗方法成为研究热点<sup>[5]</sup>。研究表明,多种 miRNAs 在 NAFLD 的发生和发展过程扮演重要角色,其中,植物来源的 miRNAs 也能在人体内稳定存在,并发挥生物活性。本研究中涉及的 miR-2096-3p 是一种最初从水稻中鉴定出来的 miRNA,然而其在哺乳动物中的具体作用机制尚未完全阐明<sup>[6]</sup>。

TAF15 是一种与炎症信号传导相关的结合蛋白,在 NAFLD 的发展中起到促进作用。在小鼠实验模型以及原代肝细胞构建的非酒精性脂肪性肝

炎模型中,TAF15的表达量显著增加,降低TAF15表达水平可有效遏制脂肪变性、炎症反应及纤维化进展<sup>[7]</sup>。FASN负责催化脂肪酸的生物合成过程,TAF15能够直接结合到FASN的启动子区域,进而上调FASN的表达水平,从而推动细胞脂肪变性,TAF15/FASN在NAFLD进展中扮演着关键角色,TAF15有望成为治疗NAFLD的一个潜在有效靶点<sup>[8]</sup>。本研究通过荧光素酶报告基因分析验证了miR-2096-3p对TAF15/FASN的调控机制,即通过靶向作用于TAF15的3'UTR区域来实现。

结果表明,过表达miR-2096-3p能下调TAF15、FASN的表达,减少脂肪酸的合成和积累,改善NAFLD脂肪变性。过表达miR-2096-3p能与TAF15 mRNA的3'UTR区域结合,形成RNA诱导沉默复合体,同时募集CCR4-NOT复合体等去腺苷化酶,去除mRNA的poly(A)尾部,导致机体内TAF15、FASN的mRNA表达水平降低,从而减少细胞内脂质滴的积累,抑制细胞脂毒性和线粒体功能障碍,进而改善线粒体自噬和呼吸速率,防止肝细胞死亡、炎症和纤维化,预防NAFLD发生<sup>[9]</sup>。FASN水平能被miRNA通过影响细胞内胰岛素/磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B等信号通路调控,本研究结果提示miR-2096-3p也能通过胰岛素/磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B等信号通路进行调控FASN水平,FASN作为脂肪酸合成的关键酶,miR-2096-3p下调FASN后能减少细胞内脂肪酸的积累,有助于降低胰岛素受体底物2(Insulin receptor substrate 2, IRS2)的异常磷酸化,恢复胰岛素信号传导的有效性,使肝脏细胞能更有效地响应胰岛素信号,减少脂肪酸合成和脂质沉积,缓解NAFLD变性<sup>[10]</sup>。当miR-2096-3p通过下调TAF15、FASN的表达时,TAF15、FASN能抑制固醇调节元件结合蛋白1c(Sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP-1c)的激活和抑制乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl-CoA carboxylase, ACC)催化合成脂肪酸,从而影响脂肪酸从头合成过程,抑制甘油三酯合成,减少细胞内脂质的形成,进而预防NAFLD的发生与发展<sup>[11-12]</sup>。另外miR-2096-3p下调TAF15、FASN的表达,减少脂肪酸合成,此时细胞会转向脂肪酸氧化、糖代谢等其他能量来源,从而激活过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ ,促进其与视黄醇X受体形成异二聚体,以氧化分解脂肪酸,进而改善机体代谢状态,预防NAFLD脂肪变

性<sup>[13]</sup>。因此miR-2096-3p通过直接靶向作用TAF15、FASN,降低其表达水平,能阻碍脂肪酸合成,增强脂质代谢,进而减少细胞内脂肪酸合成和积累,预防NAFLD的发生与发展。

综上所述,本研究表明过表达miR-2096-3p可通过下调TAF15/FASN表达,有效缓解NAFLD细胞模型中的脂肪滴积累,为NAFLD的治疗提供了新思路。

## 参考文献

- [1] 李三三,周钰博,吕珍,等.尿酸和高密度脂蛋白胆固醇对非酒精性脂肪肝病发病风险的交互作用[J].热带医学杂志,2024,24(11):1551-1556.
- [2] 万红,燕树勋,闫诏,等.肥胖患者外周血miR-155表达与非酒精性脂肪肝病发病的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(4):539-542.
- [3] 印国良,梁鸿艺,梁朋朋,等.薯蓣皂苷元对非酒精性脂肪肝病模型大鼠mTOR/FASN/HIF-1 $\alpha$ /VEGFA表达的影响[J].中国中药杂志,2023,48(7):1760-1769.
- [4] 宋莹莹,孙懿,张聪,等.表没食子儿茶素没食子酸酯通过AKT/SREBP-1/FASN信号通路调节HepG2细胞脂代谢的作用[J].中国现代应用药学,2021,38(18):2200-2207.
- [5] 孙海燕.非酒精性脂肪肝患者血生化指标、饮食及行为特征研究[J].华南预防医学,2020,46(6):605-608.
- [6] Johnson K, Leary PJ, Govaere O, et al. Increased serum miR-193a-5p during non-alcoholic fatty liver disease progression: Diagnostic and mechanistic relevance[J]. JHEP Rep, 2021, 4(2):100409.
- [7] Yang S, Xu B, Han Y, et al. TAF15 exacerbates nonalcoholic steatohepatitis progression by regulating lipid metabolism and inflammation via FASN and p65 NF- $\kappa$ B.[J]. Liver Int, 2023, 43(9):1920-1936.
- [8] Basumatary D, Das S, Devi BM, et al. Garcinol enriched fraction of Garcinia morella (Gaertn.) Desr. fruit rind improves gut health and reduces the risk of nonalcoholic fatty liver disease by regulating PCK1/ACC/SREBP1/FASN pathway in a mouse model [J]. Food Res Int, 2024, 197(P2): 115285-115285.
- [9] Iwakawa HO, Tomari Y. Life of RISC: Formation, action, and degradation of RNA-induced silencing complex [J]. Mol Cell, 2022, 82(1):30-43.
- [10] 周雪利,李华,陈青宇,等.慢性间歇低氧和复氧对大鼠胰岛素抵抗及骨骼肌miR-27a-3p/PPAR $\gamma$ /IRS1/PI3K/AKT表达的影响[J].南方医科大学学报,2024,44(9):1729-1737.
- [11] 杨青,孙子羽,满都拉,等.异源表达乙酰辅酶A羧化酶对大肠杆菌产脂肪酸的影响[J].食品研究与开发,2021,42(23):150-155.
- [12] 黄慧敏,魏英,王靳璇,等.沉默FASN基因对肝母细胞瘤HepG2细胞的脂质代谢及增殖、迁移和凋亡的影响[J].南方医科大学学报,2021,41(5):747-753.
- [13] 段钰卉,代泓钰,安永铨,等.基于PPAR- $\alpha$ /CPT-1信号通路的桑叶总黄酮调控T2DM大鼠肝脏脂质代谢作用及其机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(15):61-69.

# 肺炎支原体感染患儿PLR、G-CSF、CCL17水平与病情严重程度的关系

张怀坤\* 刘严 曹原

**[摘要]** 目的 探讨分析肺炎支原体感染患儿血小板与淋巴细胞比值(PLR)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、趋化因子配体17(CCL17)水平与病情严重程度的相关性。方法 回顾选取2020年5月至2024年5月淮北市妇幼保健院儿科收治的112例肺炎支原体感染患儿的临床资料,经剔除22例病例,最终纳入90例患儿,根据患儿病情严重程度分为轻症组41例及重症组49例。比较两组患儿的一般资料及PLR、G-CSF、CCL17水平,采用Pearson相关性分析PLR、G-CSF、CCL17与肺炎支原体感染重症患儿临床特征的关系,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析PLR、G-CSF、CCL17评估肺炎支原体感染病情严重程度的应用价值。结果 重症组抗生素使用时间、CRP及PLR、G-CSF、CCL17均高于轻症组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );重症组PCIS评分低于轻症组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );PLR、G-CSF、CCL17与CRP水平均呈正相关( $P<0.05$ ),PLR、G-CSF、CCL17与PCIS评分均呈负相关( $P<0.05$ );ROC曲线分析显示:PLR、G-CSF、CCL17联合评估肺炎支原体感染病情严重程度的曲线下面积(AUC)=0.941,敏感度为83.7%、特异度为97.6%,诊断价值高于单一检测( $P<0.05$ )。结论 肺炎支原体感染患儿PLR、G-CSF、CCL17水平与病情严重程度密切相关,三者联合评估肺炎支原体感染病情严重程度具有较高的诊断价值。

**[关键词]** 肺炎支原体感染;儿童;血小板与淋巴细胞比值;粒细胞集落刺激因子;趋化因子配体17;病情严重程度

## Relationship between PLR, G-CSF, CCL17 levels and the severity of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children

ZHANG Huaikun\*, LIU Yan, CAO Yuan

(Huabei Maternal and Child Health Hospital of Anhui Province, Huaibei, Anhui, China, 235000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the correlation between platelet to lymphocyte ratio (PLR), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), chemokine ligand 17 (CCL17) and the severity of the disease in children infected with *Mycoplasma pneumoniae*. **Methods** The clinical data of 112 children with *Mycoplasma pneumoniae* infection admitted to the Department of Pediatrics at Huaibei Maternal and Child Health Hospital from May 2020 to May 2024 were retrospectively selected. After inclusion and exclusion, 22 cases were excluded, and 90 cases were finally included. Based on the severity of the disease, the children were divided into 41 cases in the mild group and 49 cases in the severe group. General data and levels of PLR, G-CSF, and CCL17 were compared between the two groups. Pearson correlation was used to analyze the relationship between PLR, G-CSF, and CCL17 and the clinical characteristics of severe children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. The application value of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of PLR, G-CSF, and CCL17 in evaluating the severity of *Mycoplasma pneumoniae* infection was also drawn. **Results** The duration of antibiotic use, CRP, PLR, G-CSF, and CCL17 in the severe group were higher than those in the mild group. The differences were statistically significant ( $P<0.05$ ), and the PCIS score in the severe group was lower than that in the mild group. The differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). PLR, G-CSF, and CCL17 were positively correlated with CRP levels ( $P<0.05$ ), and PLR, G-CSF, and CCL17 were negatively correlated

基金项目:2021年度安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b044)

作者单位:安徽省淮北市妇幼保健院儿二科,安徽,淮北 235000

\*通信作者:张怀坤, E-mail: 15375618645@163.com

with PCIS scores ( $P<0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of PLR, G-CSF, and CCL17 combined to evaluate the severity of *Mycoplasma pneumoniae* infection was 0.941. The sensitivity was 83.7%, the specificity was 97.6%, and the diagnostic value was higher than that of a single test ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of PLR, G-CSF, and CCL17 in children with *Mycoplasma pneumoniae* infection are closely related to the severity of the disease. The combined assessment of these three factors has a high diagnostic value for determining the severity of *Mycoplasma pneumoniae* infection.

**[KEY WORDS]** *Mycoplasma pneumoniae* infection; Children; Platelet to lymphocyte ratio; Granulocyte colony-stimulating factor; Chemokine ligand 17; Severity of illness

肺炎支原体肺炎是临床儿科常见疾病,在一年四季及世界范围内均可发生<sup>[1]</sup>。肺炎支原体通过飞沫传播侵犯患儿呼吸系统,引起患儿机体免疫功能紊乱及长期顽固性咳嗽等,还可引起多个肺外系统的损伤,轻者表现出咳嗽、发热症状,严重者可导致多种并发症发生肾脏死亡,对患儿生长发育及生命安全造成严重威胁<sup>[2-3]</sup>。由于肺炎支原体肺炎发病后进展迅速,若不及时控制可造成不良后果,因此临床上急需特异性较高的生物学指标用于评估肺炎支原体肺炎患儿病情进展<sup>[4-5]</sup>。肺炎支原体诱导的过度炎症反应贯穿肺炎发生发展的始终,现阶段常用的炎症评估指标如C反应蛋白特异性较差,评估价值有限。血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、趋化因子配体17(Chemokine ligand17, CCL17)近年来被发现在免疫功能与炎症反应中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。故本研究对肺炎支原体感染患儿PLR、G-CSF、CCL17水平与病情严重程度的关系进行探讨分析,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾选取2020年5月至2024年5月淮北市妇幼保健院儿科收治的112例肺炎支原体感染患儿的临床资料,经剔除22例病例,最终纳入90例患儿。根据患儿病情严重程度分为轻症组41例及重症组49例。纳入标准:①符合肺炎支原体肺炎诊断标准<sup>[7]</sup>,其中重症患儿胸部X片显示大叶性肺炎且累计肺叶 $\geq 2$ 个,轻症患儿胸部X片显示支气管肺炎、间质性肺炎或单叶大叶性肺炎改变;②患儿年龄3个月~10岁;③患儿家属均签署知情同意书。排除标准:①合并哮喘、支气管炎等其他呼吸道疾病;②合并其他病原菌肺部感染;③合并先天性免疫功能不全者;④近一个月内使用抗炎、免疫

抑制剂等。剔除标准:①资料不完整患者。本研究经淮北市妇幼保健院伦理委员会批准同意,批号:FYL2024004。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集所有患儿一般资料包括年龄、性别、贫血、营养情况、小儿危重病例评分(pediatric critical case score, PCIS)<sup>[8]</sup>及实验室检查指标等资料,其中PCIS评分包括心率、血压、呼吸、动脉血氧分压、血钠、血钾等11项内容,总分110分,分数越低患儿病情越严重。

#### 1.2.2 实验室检查

采用患儿清晨空腹外周血6 mL,其中3 mL使用肝素抗凝管抗凝,采用CytoFLEX流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)检测外周血血小板及淋巴细胞计数,计算PLR;另外取3 mL全血置于EDTA抗凝管,离心(离心半径10 cm, 3 500 r/min)10 min后静置分层制备血清,检测血清C反应蛋白(CRP)(试剂盒:武汉艾美捷科技)、G-CSF(试剂盒:上海瓦兰生物科技)、CCL17(上海梵态生物科技)水平,方法为酶联免疫吸附法,具有操作按照试剂盒说明书进行。

### 1.3 统计学方法

采用IMB 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;采用Pearson相关性分析PLR、G-CSF、CCL17与肺炎支原体感染重症患儿临床特征的关系,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析PLR、G-CSF、CCL17评估肺炎支原体感染病情严重程度的应用价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床基本资料比较

两组患儿年龄、体重、性别、贫血、营养不良情况比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );重症组抗生

素使用时间、CRP水平均高于轻症组;PCIS评分低于轻症组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

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

| 一般资料       | 重症组<br>(n=49) | 轻症组<br>(n=41) | $t/\chi^2$ 值 | P值     |
|------------|---------------|---------------|--------------|--------|
| 年龄(岁)      | 4.39±1.06     | 4.55±1.32     | 0.638        | 0.525  |
| 体重(kg)     | 15.22±3.18    | 15.39±3.35    | 0.247        | 0.806  |
| 性别         |               |               |              |        |
| 男          | 25(51.02)     | 20(48.78)     | 0.045        | 0.832  |
| 女          | 24(48.98)     | 21(51.22)     |              |        |
| 营养不良       |               |               |              |        |
| 是          | 15(30.61)     | 8(19.51)      | 1.446        | 0.229  |
| 否          | 34(69.39)     | 33(80.49)     |              |        |
| 贫血         |               |               |              |        |
| 有          | 8(16.33)      | 3(7.32)       | 1.689        | 0.194  |
| 无          | 41(83.67)     | 38(92.68)     |              |        |
| 抗生素使用时间(d) | 7.62±1.43     | 5.34±1.06     | 8.448        | <0.001 |
| CRP(mg/L)  | 20.32±4.55    | 14.63±3.11    | 6.787        | <0.001 |
| PCIS评分(分)  | 54.69±15.33   | 72.22±17.55   | 5.057        | <0.001 |

## 2.2 两组 PLR、G-CSF、CCL17 水平比较

重症组 PLR、G-CSF、CCL17 水平均高于轻症组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组 PLR、G-CSF、CCL17 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | n  | PLR          | G-CSF(pg/L) | CCL17(ng/L) |
|-----|----|--------------|-------------|-------------|
| 轻症组 | 41 | 112.35±20.01 | 32.65±6.31  | 52.66±12.16 |
| 重症组 | 49 | 148.66±30.07 | 50.50±12.77 | 74.44±18.29 |
| t值  |    | 6.602        | 8.151       | 6.512       |
| P值  |    | <0.001       | <0.001      | <0.001      |

## 2.3 PLR、G-CSF、CCL17 与肺炎支原体感染重症患儿临床特征的相关性:

PLR、G-CSF、CCL17 与抗生素使用时间无明显相关性( $P>0.05$ ), PLR、G-CSF、CCL17 与 CRP 水平均呈正相关,与 PCIS 评分均呈负相关( $P<0.05$ )。见表3。

表3 PLR、G-CSF、CCL17 与肺炎支原体感染重症患儿临床特征的相关性

| 指标    | CRP   |       | PCIS 评分 |       | 抗生素使用时间 |       |
|-------|-------|-------|---------|-------|---------|-------|
|       | r值    | P值    | r值      | P值    | r值      | P值    |
| PLR   | 0.658 | 0.013 | -0.688  | 0.009 | 0.126   | 0.089 |
| G-CSF | 0.692 | 0.023 | -0.752  | 0.003 | 0.322   | 0.057 |
| CCL17 | 0.674 | 0.039 | -0.663  | 0.010 | 0.0.108 | 0.102 |

## 2.4 PLR、G-CSF、CCL17 联合评估肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度的 ROC 特征

PLR、G-CSF、CCL17 联合评估肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度的曲线下面积为 0.941,均高于单一检测( $P<0.05$ )。见表4、图1。

## 3 讨论

儿童由于自身免疫系统尚未发育完全,在感染肺炎支原体后疾病进展较快,免疫功能和炎症反应

表4 PLR、G-CSF、CCL17 联合评估肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度的 ROC 特征

| 组别    | 截点值        | 约登指数  | 敏感性 (%) | 特异性 (%) | 95%CI       | AUC   | P值     |
|-------|------------|-------|---------|---------|-------------|-------|--------|
| PPL   | 129.315    | 0.621 | 81.6    | 80.5    | 0.766-0.931 | 0.848 | <0.001 |
| G-CSF | 38.235pg/L | 0.732 | 87.9    | 85.4    | 0.817-0.966 | 0.891 | <0.001 |
| CCL17 | 61.37 ng/L | 0.494 | 71.4    | 78.0    | 0.754-0.915 | 0.834 | <0.001 |
| 联合检测  |            | 0.813 | 83.7    | 97.6    | 0.891-0.990 | 0.941 | <0.001 |

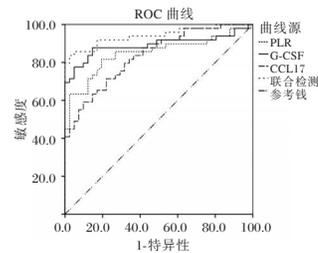


图1 PLR、G-CSF、CCL17 联合评估肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度的 ROC 图

的改变在其中发挥着重要作用。机体中免疫功能和炎症反应往往是相互影响的,炎症因子与免疫抗体之间相互之间的诱导和制约形成了复杂的细胞因子和免疫调节网络,从而对影响疾病的发展<sup>[9]</sup>。随着肺炎支原体肺炎患儿病情发展至重症,可能引起严重的肺部病变及多系统多器官并发症,甚至引起死亡,因此,合理、有效的识别患儿病情的进展对于控制病情,改善治疗效果和预后具有重要意义<sup>[10]</sup>。

CRP、PCIS 是反映肺炎支原体肺炎患儿病情程度的两个重要指标,其中 CRP 在肺炎支原体感染后可迅速升高,与肺炎支原体肺炎病情呈正相关。同时,患儿长期使用抗生素除了抑制肺炎支原体感染外,还可使自身产生抗体,引发多脏器或系统免疫损伤,从而导致患儿免疫力进一步降低<sup>[11]</sup>。本研究结果与李小东<sup>[12]</sup>、文华林<sup>[13]</sup>等研究结果相似,提示高 PLR、G-CSF、CCL17 与肺炎支原体肺炎疾病进展密切相关。推测可能是因为患儿感染肺炎支原体后抗病原菌感染能力随之降低,肺炎支原体通过表面 P1 蛋白黏附在宿主细胞上,对患儿的免疫功能造成影响,自身免疫应答及炎症反应也发生相应变化,免疫反应损害被诱发,炎症因子的释放相应增加,使体内 PLR、G-CSF、CCL17 升高,PLR、G-CSF、CCL17 进一步影响患儿抗感染能力,导致肺损伤加剧从而加速患儿病情进展。另外,患儿感染肺炎支原体后免疫功能紊乱,血小板被大量释放,而淋巴细胞则在肺炎支原体代谢产物及免疫粘性作用下活性被抑制并迅速凋亡,从而水平降低,导致 PLR 比值升高。PLR 越高,则

血小板的活化程度就越高,机体免疫失衡和炎症反应加剧,导致病情恶化。G-CSF是一种糖蛋白,主要由淋巴细胞产生,对祖细胞分化、增殖及粒细胞存活、分化具有调节作用,并促使这些细胞进入循环系统,同时G-CSF在炎症中看发挥促炎和抗炎作用。随这机体免疫反应的增强,G-CSF水平升高会诱发中性粒细胞-生态失调,影响中性粒细胞功能抑制机体免疫应答参与炎症反应的加重,降低患者感染抵抗能力影响病情进展<sup>[14]</sup>。另外有研究<sup>[15-16]</sup>发现,通过G-CSF外源性给药有助于提高单核细胞、中性粒细胞等增殖和分化发挥抗炎作用,增强机体病原菌抵抗力。CCL17可表达于多种细胞上并具有多种生物学功能,在超敏反应、炎症过程中均具有异常表达。CCL17可刺激趋化因子受体介导炎症反应,促进病情发展<sup>[17]</sup>。CCL17通过与受体结合及介导丝分裂激活蛋白激酶信号通路调节细胞增殖<sup>[18]</sup>。CCL17能够趋化Th2细胞迁移至炎症部位并抑制Th1细胞发挥免疫调节作用,还可诱导记忆性T细胞亚群与细胞间黏附分子经整合素依赖的黏附作用结合,促进淋巴细胞向皮肤炎症部位归巢,还可作为血小板的弱激活剂聚集并活化血小板参与炎症反应加重免疫紊乱。ROC曲线分析显示PLR、G-CSF、CCL17联合评估肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度的曲线下面积为0.941,均高于单一检测,进一步提示三者联合对于评估肺炎支原体肺炎患儿病情的严重程度具有良好的诊断应用价值。

综上所述,肺炎支原体感染患儿PLR、G-CSF、CCL17水平与病情严重程度具有明显相关性,患儿病情程度越严重,PLR、G-CSF、CCL17水平越高,三者联合评估肺炎支原体感染病情严重程度具有较高的诊断价值。此外,本研究也存在样本量纳入单一的局限性,后续可丰富样本进一步探索PLR、G-CSF、CCL17于预后的相关性。

## 参考文献

- [1] 林莉,狄天伟,杨爱娟,等. 儿童肺炎支原体感染流行病学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(11):1333-1336.
- [2] 李莎莎,石云,丁晚玲. 儿童肺炎支原体感染检出情况、特征分析及危险因素调查[J]. 华南预防医学, 2023, 49(5):583-586+591.
- [3] 殷海珍,王威远,刘小羽. 白细胞计数及淋巴细胞亚群对肺炎支原体感染儿童病情判断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12):2040-2043.
- [4] 周先岭,江伟,张季,等. 脑梗死后肺部感染全身免疫炎症指数和外周血NLR与RDW及PLR水平及其预后评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(8):1173-1177.
- [5] He XT, Wang CC. Applying Clinical and Laboratory Features Associated With Mycoplasma pneumoniae (Mp) Infection With the New Diagnostic Test of Mp-Specific Immunoglobulin M (IgM) Antibody-Secreting Cells to Mp-IgM Seroconversion in Mp-Positive Children With Community-Acquired Pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(5):937-938.
- [6] Yen MH, Yan DC, Wang CJ, et al. The clinical significance of and the factors associated with macrolide resistance and poor macrolide response in pediatric Mycoplasma pneumoniae infection: A retrospective study[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2023, 56(3):634-640.
- [7] 中华中医药学会儿童肺炎联盟. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年制定)[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(12):881-885.
- [8] Matics TJ, Pinto NP, Sanchez Pinto LN. Association of organ dysfunction scores and functional outcomes following pediatric critical illness[J]. Pediatr Crit Care Med, 2019, 20(8):722-727.
- [9] 辜德明,周家仍,罗旋,等. 细胞因子IL-6、TNF- $\alpha$ 评估小儿支原体肺炎病情进展和预后[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(4):505-507.
- [10] Mizukami T, Kawamura T, Narahira A, et al. Reply to: Kikuchi-Fujimoto Disease Triggered by Systemic Lupus Erythematosus and Mycoplasma pneumoniae Infection-A Report of a Case and a Review of the Literature[J]. Am J Dermatopathol, 2022, 44(9):702-703.
- [11] 张丽侠,李荣利,李萍,等. 小儿肺炎支原体感染临床特征及危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(3):314-316.
- [12] 李小冬,石小霞,杨传楹,等. 外周血PCT、CRP、NLR、PLR及IgM对小兒支气管哮喘合并肺部感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(8):1237-1241.
- [13] 文华林,张家金,林俊,等. 初次关节置换患者粒细胞集落刺激因子基因多态性与术后关节假体周围感染易感性的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(12):1843-1846.
- [14] 刘恒,李子坚. COVID-19患者使用G-CSF的安全性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(3):334-338.
- [15] Mu XY, Liu K, Li HJ, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: an immunotarget for sepsis and COVID-19[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(8):2057-2058.
- [16] Zeng F, Li GZ, Liu X, et al. Plasminogen activator urokinase receptor implies immunosuppressive features and acts as an unfavorable prognostic biomarker in glioma[J]. Oncologist, 2021, 26(8):e1460-e1469.
- [17] 王佳丽,彭文红,徐敬轩. PSP、IL-10、CCL-17在新生儿早发型GBS败血症中的水平变化及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10):1583-1586.
- [18] 叶美香,朱晓琴,张东亚,等. 登革热血清趋化因子CCL17和CXCL5与CXCL9表达及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(21):3293-3296.

# 三种微创术式对输尿管结石患者血清 sCD166、CRP 及 sICAM-5 水平的影响

富雅洁<sup>1</sup> 罗丽坤<sup>2</sup> 于静轩<sup>3</sup> 许姗姗<sup>4</sup> 凯赛尔·阿吉<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 评估三种微创术式对输尿管结石患者血清可溶性白细胞分化抗原 166(sCD166)、C-反应蛋白(CRP)及可溶性细胞间黏附分子-5(sICAM-5)水平的影响。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 3 月新疆医科大学第一附属医院收治的 101 例输尿管结石患者,并根据治疗方法分为 A 组 33 例[经尿道输尿管镜碎石取石术(URL) ]、B 组 34 例[微通道经皮肾穿刺碎石取石术(MPCNL) ]、C 组 34 例[后腹腔镜输尿管切开取石术(RLU) ]。比较三组手术相关指标、血清指标(sCD166、CRP 及 sICAM-5)、疼痛程度、应激激素水平及并发症发生率。**结果** 手术时间、住院时间比较:A 组<B 组<C 组,术中出血量比较:A 组<C 组<B 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。三组术后血清 sCD166、CRP 及 sICAM-5、SOD 水平均下降,Cor、MDA 水平均上升,且 sCD166、CRP 及 sICAM-5 水平:B 组<C 组<A 组,SOD 水平:A 组>C 组>B 组,Cor、MDA 水平:A 组<C 组<B 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。三组术后 6 h、12 h、24 h、48 h VAS 评分均降低,术后 6 h、12 h、24 h、48 h VAS 评分:A 组<C 组<B 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。三组总并发症发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** URL、MPCNL、RLU 均可用于治疗输尿管结石,其中 MPCNL 和 RLU 结石清除率高但术后疼痛应激重且对血清 sCD166、CRP 及 sICAM-5 指标影响较大,URL 术式对这些血清指标影响较小但结石清除率相对低。

**[关键词]** 输尿管结石; sCD166; CRP; sICAM-5

## Effects of three minimally invasive surgical procedures on serum sCD166, CRP and sICAM-5 levels in patients with ureteral calculi

FU Yajie<sup>1</sup>, LUO Likun<sup>2</sup>, YU Jingxuan<sup>3</sup>, XU Shanshan<sup>4</sup>, KAISAIER·Aji<sup>1\*</sup>

(1. Department of Urology, 2. Operation Room, 3. Department of Outpatient Surgery, 4. Outpatient Department of Emergency and Trauma Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 830054)

**[ABSTRACT]** **Objective** To evaluate the effects of three minimally invasive procedures on serum levels of sCD166, CRP and sICAM-5 in patients with ureteral calculi. **Methods** A retrospective analysis was performed on 101 patients with ureteral calculi admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2020 to March 2023. Based on the treatment methods, the patients were divided into group A (33 cases) [transurethral ureteroscopic lithotripsy (URL)], group B (34 cases) [micro-channel percutaneous nephrolithotripsy (MPCNL)] and group C (34 cases) [retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy (RLU)]. The operation related indexes, serum indicators (sCD166, CRP and sICAM-5), pain levels, stress hormone levels and complication rates of the three groups were compared. **Results** Comparison of operation time and hospital stay among the three groups: Group A <Group B <group C; comparison of intraoperative blood loss: group A <group C <group B ( $P<0.05$ ). The levels of serum sCD166, CRP, sICAM-5, and SOD in the three groups decreased after operation, while the levels of Cor and MDA increased, and the levels of sCD166, CRP,

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2023D01C107)

作者单位:1. 新疆医科大学第一附属医院泌尿外科,新疆,乌鲁木齐 830054

2. 新疆医科大学第一附属医院手术室,新疆,乌鲁木齐 830054

3. 新疆医科大学第一附属医院门诊外科,新疆,乌鲁木齐 830054

4. 新疆医科大学第一附属医院急救·创伤中心门诊,新疆,乌鲁木齐 830054

\*通信作者:凯赛尔·阿吉, E-mail:304195596@qq.com

and sICAM-5: Group B <Group C <group A, SOD level: Group A >Group C >Group B, Cor and MDA levels: Group A <group C <group B ( $P < 0.05$ ). The VAS scores at 6 h, 12 h, 24 h and 48 h post-operation were lower in all three groups compared to baseline. Additionally, the VAS scores of group A were lower than group B and C at each time points ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of total complications among the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Ureteroscopic URL, MPCNL, and RLU can be used to treat ureteral calculi. MPCNL and RLU have a high stone clearance rate, but they also result in severe postoperative pain and stress, which can greatly influence serum sCD166, CRP, and sICAM-5 indicators. URL, on the other hand, has little effect on these serum indicators, but the stone clearance rate is relatively low.

**[KEY WORDS]** Ureteral calculi; sCD166; CRP; sICAM-5

输尿管结石主要由代谢异常、感染等因素引起,可导致患者出现剧烈腰痛等症状,严重影响患者生活质量及身体健康,若不及时治疗可引起肾功能损害等严重并发症<sup>[1]</sup>。近年来,微创治疗已成为该疾病治疗的主要方法,其中经尿道输尿管镜碎石取石术(Ureteroscopic Lithotripsy and Stone Removal through the Urethra, URL)、微通道经皮肾穿刺碎石取石术(Mini - Percutaneous Nephrolithotomy, MPCNL)、后腹腔镜输尿管切开取石术(Retroperitoneal Laparoscopic Ureterolithotomy, RLU)是常用的三种微创术式<sup>[2]</sup>。可溶性白细胞分化抗原 166 (Soluble Cluster of Differentiation 166, sCD166)在细胞间通讯和黏附中发挥作用,其水平可反映机体内细胞间的相互作用;C-反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)是机体在感染或组织损伤时急剧上升的急性期蛋白,其水平高低提示炎症反应强度;可溶性细胞间黏附分子-5 (Soluble Intercellular Adhesion Molecule-5, sICAM-5)参与炎症反应和免疫细胞迁移过程,其水平可反映体内免疫状态<sup>[3]</sup>。本文旨在评估三种微创术式对输尿管结石患者血清 sCD166、CRP 及 sICAM-5 水平的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 3 月新疆医科大学第一附属医院收治的输尿管结石患者 129 例为研究对象,纳入标准:①符合输尿管结石诊断标准<sup>[4]</sup>;②临床资料无缺乏;③年龄 $\geq 18$ 岁;④符合手术指征,对麻醉药物耐受;排除标准:①妊娠/哺乳期女性;②凝血功能障碍;③术前已出现感染者;④重要器官严重功能障碍;⑤拒绝随访者。

根据纳入、排除标准剔除 28 例病例,最终纳入 101 例病例,并根据治疗方法分为 A 组 33 例(URL 治疗)、B 组 34 例(MPCNL 治疗)、C 组 34 例(RLU 治疗)。其中 A 组男、女 18 例、15 例,平均年龄

( $42.83 \pm 11.58$ )岁,平均病程( $9.65 \pm 2.47$ )个月,平均结石直径( $1.56 \pm 0.85$ )cm。B 组男、女 18 例、16 例,平均年龄( $42.92 \pm 11.74$ )岁,平均病程( $9.87 \pm 2.50$ )个月,平均结石直径( $1.30 \pm 0.76$ )cm。C 组男、女 19 例、15 例,年龄 23~67 岁,平均年龄( $42.92 \pm 44.74$ )岁,平均病程( $9.87 \pm 2.46$ )个月,平均结石直径( $1.30 \pm 0.76$ )cm。三组基础资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

A 组:实施 URL 治疗<sup>[5]</sup>。B 组:实施 MPCNL 治疗<sup>[6]</sup>。C 组:实施 RLU 治疗<sup>[7]</sup>。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 三组手术相关指标比较

比较三组手术时间、术中出血量、住院时间、结石清除率(术后 1 月膀胱镜探查未见结石残留)、结石复发率(随访时间截止至 2023 年 4 月,定期回院随访进行膀胱镜探查,发现新形成的结石)<sup>[8]</sup>。

#### 1.3.2 三组血清指标比较

抽取术前、术后全部患者清晨静脉血 3 mL,离心( $2\ 500\ \text{r/min}$ 、10 min、8 cm)分离血清,使用酶联免疫吸附测定血清 sCD166、CRP 及 sICAM-5 水平,试剂盒来自上海胜隆实业有限公司。

#### 1.3.3 三组疼痛程度比较

于术后 6 h、12 h、24 h、48 h 运用视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)<sup>[9]</sup>评价,让患者根据疼痛感在 10 cm 直线上标记一个点,分值与疼痛程度呈正比。

#### 1.3.4 三组应激激素水平比较

外周血采集、离心处理同 1.3.2,取上层血清,使用酶联免疫吸附测定皮质醇(cortisol, Cor)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(su-peroxide dismutase, SOD)水平,Cor、MDA、SOD 试剂盒均来自上海双赢生物科技有限公司。

#### 1.3.5 三组并发症比较

并发症包括发热、感染、出血、输尿管穿孔及

输尿管狭窄。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件包处理数据数据, 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 两两间使用  $t$  检验, 多组间采用  $F$  检验, 计数资料以  $n(\%)$  表示, 采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组手术相关指标比较

三组手术时间、住院时间比较: A 组 < B 组 < C 组, 术中出血量比较: A 组 < C 组 < B 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 三组血清指标比较

三组术后血清 sCD166、CRP 及 sICAM-5 水平均下降, 且三组术后血清 sCD166、CRP 及 sICAM-5 水平比较: B 组 < C 组 < A 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 三组疼痛情况比较

三组术后 6、12、24、48 h VAS 评分均下降, 且三组术后 6、12、24、48 h VAS 评分比较: A 组 < C 组 < B 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 三组 VAS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

| 组别         | <i>n</i> | 术后 6 h                 | 术后 12 h                 | 术后 24 h                  | 术后 48 h                    |
|------------|----------|------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------|
| A 组        | 33       | 4.85±1.79              | 4.16±1.21 <sup>a</sup>  | 3.58±0.79 <sup>ab</sup>  | 3.18±0.54 <sup>abc</sup>   |
| B 组        | 34       | 6.63±1.84 <sup>d</sup> | 4.89±1.31 <sup>ad</sup> | 4.32±0.90 <sup>abd</sup> | 3.89±0.76 <sup>abcd</sup>  |
| C 组        | 34       | 5.94±1.75 <sup>d</sup> | 4.45±1.15               | 4.06±0.84 <sup>a</sup>   | 3.53±0.63 <sup>abcde</sup> |
| <i>F</i> 值 |          | 8.73                   | 7.73                    | 6.59                     | 9.97                       |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                 | <0.001                  | 0.002                    | <0.001                     |

注: 与同组间术后 6 h 相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与术后 12 h 相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与术后 24 h 相比, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与 A 组相比, <sup>d</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组相比, <sup>e</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 三组应激激素水平比较

三组术后血清 Cor、MDA 水平均上升, SOD 水平下降, 且三组术后血清 Cor、MDA 水平比较: A 组 < C 组 < B 组, 血清 SOD 水平比较: A 组 > C 组 > B 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 三组并发症发生情况比较

三组总并发症发生率比较: B 组 > A 组 > C 组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

目前, 微创术式在输尿管结石治疗中得到广泛应用。国外有研究指出, 不同微创术式在手术时间、术中出血量和住院时间等方面存在差异<sup>[10]</sup>。

表 1 三组手术相关指标比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

| 组别                    | <i>n</i> | 手术时间 (min)                | 术中出血量 (mL)                | 住院时间 (d)               | 结石清除率     | 结石复发率   |
|-----------------------|----------|---------------------------|---------------------------|------------------------|-----------|---------|
| A 组                   | 33       | 45.69±10.56               | 10.63±5.22                | 5.83±2.20              | 28(84.85) | 3(9.10) |
| B 组                   | 34       | 61.21±15.34 <sup>a</sup>  | 48.72±16.45 <sup>a</sup>  | 7.23±3.42 <sup>a</sup> | 31(91.18) | 3(8.82) |
| C 组                   | 34       | 89.29±20.09 <sup>ab</sup> | 32.25±11.26 <sup>ab</sup> | 7.51±3.27 <sup>a</sup> | 32(94.12) | 2(5.88) |
| <i>F</i> / $\chi^2$ 值 |          | 65.23                     | 84.12                     | 16.65                  | 1.679     | 0.293   |
| <i>P</i> 值            |          | <0.001                    | <0.001                    | <0.001                 | 0.431     | 0.863   |

注: 与 A 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与 B 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 三组血清指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | sCD166 (ng/mL) |                            | CRP (mg/L) |                          | sICAM-5 (ng/mL) |                           |
|------------|----------|----------------|----------------------------|------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|
|            |          | 术前             | 术后                         | 术前         | 术后                       | 术前              | 术后                        |
| A 组        | 33       | 125.35±15.82   | 82.76±12.72 <sup>a</sup>   | 15.34±3.28 | 8.72±2.34 <sup>a</sup>   | 85.85±10.23     | 60.72±8.14 <sup>a</sup>   |
| B 组        | 34       | 131.41±16.46   | 75.12±9.17 <sup>ab</sup>   | 17.41±3.74 | 7.02±1.45 <sup>ab</sup>  | 90.83±11.25     | 55.63±7.20 <sup>ab</sup>  |
| C 组        | 34       | 128.53±14.25   | 78.39±10.64 <sup>abc</sup> | 16.76±3.12 | 7.53±2.28 <sup>abc</sup> | 88.46±9.64      | 58.73±8.43 <sup>abc</sup> |
| <i>F</i> 值 |          | 1.27           | 4.12                       | 0.91       | 5.98                     | 1.92            | 3.51                      |
| <i>P</i> 值 |          | 0.284          | 0.019                      | 0.406      | 0.003                    | 0.151           | 0.033                     |

注: 与同组术前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与 A 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组相比, <sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 三组血清 Cor、MDA、SOD 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | Cor (ng/mL)  |                             | MDA (U/mL) |                          | SOD (mmol/L) |                           |
|------------|----------|--------------|-----------------------------|------------|--------------------------|--------------|---------------------------|
|            |          | 术前           | 术后                          | 术前         | 术后                       | 术前           | 术后                        |
| A 组        | 33       | 235.37±32.43 | 289.63±38.06 <sup>a</sup>   | 5.73±1.36  | 7.20±1.28 <sup>a</sup>   | 86.92±10.42  | 72.65±9.20 <sup>a</sup>   |
| B 组        | 34       | 242.02±35.79 | 319.48±42.15 <sup>ab</sup>  | 6.21±1.48  | 8.62±1.88 <sup>ab</sup>  | 85.47±11.17  | 68.88±8.67 <sup>ab</sup>  |
| C 组        | 34       | 248.38±38.66 | 305.31±40.02 <sup>abc</sup> | 6.32±1.43  | 8.16±1.67 <sup>abc</sup> | 84.65±12.26  | 70.55±9.73 <sup>abc</sup> |
| <i>F</i> 值 |          | 1.11         | 4.62                        | 1.62       | 6.58                     | 0.37         | 3.29                      |
| <i>P</i> 值 |          | 0.334        | 0.012                       | 0.203      | 0.002                    | 0.693        | 0.041                     |

注: 与同组术前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与 A 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组相比, <sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

表5 三组并发症发生情况比较 [n(%)]

| 组别         | n  | 发热 | 感染 | 输尿管穿孔 | 出血 | 输尿管狭窄 | 总并发症发生率   |
|------------|----|----|----|-------|----|-------|-----------|
| A组         | 33 | 2  | 2  | 1     | 2  | 1     | 8(24.24)  |
| B组         | 34 | 3  | 3  | 0     | 3  | 1     | 10(29.41) |
| C组         | 34 | 1  | 2  | 0     | 2  | 1     | 6(17.65)  |
| $\chi^2$ 值 |    |    |    |       |    |       | 1.305     |
| P值         |    |    |    |       |    |       | 0.520     |

本研究中, A组手术时间、术中出血量、住院时间均短于B组、C组, 与上述国外研究结果一致。分析主要归因于URL术式是通过自然腔道操作, 对患者机体创伤较小, 使得术后恢复较快; 相反, MPCNL需在腰部建立微通道, RLU则需进行腹腔内操作, 这两种术式相对复杂, 操作过程常涉及更多组织层面的处理, 导致患者恢复时间较长<sup>[11]</sup>。

临床实践与研究均证实, 血清sCD166、CRP及sICAM-5等指标与机体炎症反应、免疫功能密切相关<sup>[12]</sup>。输尿管结石患者因结石及病理变化, 机体处于应激状态, 血清sCD166、CRP及sICAM-5水平常出现升高, 提示机体炎症状态及免疫反应的激活。本研究结果表明手术干预对缓解患者机体炎症反应和免疫激活状态起到一定作用。进一步对比三组术后血清sCD166、CRP及sICAM-5水平发现: B组<C组<A组。分析其可能的机制在于: MPCNL、RLU术式在操作相对精准, 可较好地避开周围不必要的组织损伤, 从而有效减轻手术引发的炎症及免疫反应; 而URL术式虽创伤小, 但输尿管镜操作可能对输尿管黏膜造成一定损伤, 易引发局部炎症反应, 导致整体炎症及免疫反应相对强烈, 使得炎症相关指标在术后的下降幅度较小, 水平较高<sup>[13]</sup>。

术后疼痛应激是微创手术后常见问题之一, 可能与手术创伤、炎症反应等多种因素有关<sup>[14]</sup>。URL术式对患者机体创伤较小, 由此产生的疼痛刺激较弱, 机体应激反应、氧化应激水平较低, 反映在术后VAS评分、血清Cor、MDA水平较低, 而血清SOD水平相对较高, 因SOD作为抗氧化酶, 在机体应激和氧化应激水平较低时消耗相对较少, 可维持相对较高的活性。相反, RLU术式需腹腔内操作, MPCNL术式需腰部建立通道, 对患者创伤较大, 术中及术后疼痛刺激也相对较强, 导致机体应激和氧化应激水平相应升高, 表现为VAS评分、血清Cor、MDA水平较高, 而血清SOD水平相对较低, 因在高应激和高氧化应激状态下, SOD会被大量消耗以对抗过多的自由基, 从而导致其活性下降、水平降低<sup>[15]</sup>。进一步研究发现, 三种术

式术后并发症发生率差异不大, 提示URL、MPCNL、RLU术式均具有一定的安全性。

综上所述, URL、MPCNL、RLU均可用于治疗输尿管结石, 其中MPCNL和RLU结石清除率高但术后疼痛应激重且对血清sCD166、CRP及sICAM-5指标影响较大, URL术式对这些血清指标影响较小但结石清除率相对低。

## 参考文献

- [1] 王世伟, 徐雪峰, 赵学良, 等. 三种微创术式治疗输尿管上段复杂性结石疗效及对肾功能、术后疼痛的影响[J]. 西部医学, 2023, 35(2):238-241.
- [2] 张寒, 魏仁波, 乔超, 等. RLU术和URL术对复杂性输尿管上段结石患者尿流动力学和炎症应激的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2023, 24(4):495-499.
- [3] Sasikala T, Manohar SM, Bitla AR, et al. Intercellular adhesion molecule-1 is a surrogate biomarker for subclinical atherosclerosis in Type 2 diabetes mellitus[J]. Biomark Med, 2021, 15(2):121-132.
- [4] 高景宇, 王兴存, 徐学军, 等. 输尿管软镜钬激光碎石术与体外冲击波碎石术治疗输尿管结石疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(19):2098-2102.
- [5] 宋立杰, 李梦旭, 魏红建, 等. 3种微创术式治疗输尿管上段嵌顿结石的临床疗效比较[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(5):511-515.
- [6] 李群秀, 张胜利, 邢伟只, 等. 经皮肾微造瘘取石术联合输尿管软镜碎石术治疗上尿路结石患者的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(10):42-45.
- [7] 刘迪, 李铁, 薛超, 等. 不同微创术式治疗输尿管上段结石的疗效比较[J]. 腹腔镜外科杂志, 2022, 27(11):858-861.
- [8] 周建军, 蒋宏毅. 输尿管软镜手术与微通道经皮肾镜取石术治疗2.0~3.0cm上尿路结石的对比研究[J]. 中国内镜杂志, 2020, 26(1):62-69.
- [9] 郭绍永, 许培权, 孔德志, 等. 不同术式治疗输尿管上段嵌顿性结石的临床疗效比较[J]. 医学综述, 2021, 27(10):2050-2055.
- [10] Shalaby E, Ragab A, Tawfik E, et al. Ultrasound Diagnosis and Active Ureteroscopy for Obstructive Ureteral Calculi During Pregnancy: Multicenter Experience.[J]. J Endourol, 2021, 35(10):1460-1466.
- [11] 于祎斌. 不同术式治疗单侧复杂性输尿管上段结石的疗效及住院周期、费用对比[J]. 贵州医药, 2022, 46(8):1233-1234.
- [12] 吕联辉, 杜虹志, 张文彬, 等. 输尿管软镜与微通道经皮肾镜碎石术治疗老年患者2.0~3.0cm非下盏肾结石的疗效比较[J]. 中国微创外科杂志(中英文), 2024, 24(4):261-266.
- [13] Tsaturyan A, Kalogeropoulos G, Lattarulo M, et al. The use of 14/16Fr ureter access sheath for safe and effective management of large upper ureteral calculi[J]. World J urol, 2022, 40(5):1217-1222.
- [14] 魏来, 蒲光平, 严坤. 硬镜碎石术与输尿管镜气压弹道碎石术治疗上段输尿管结石的效果比较[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022(2):242-246.
- [15] 古月, 魏仁波, 严沁, 等. 三种术式治疗输尿管结石的疗效及对血清可溶性血管细胞黏附分子-1和疼痛应激的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(10):1192-1195.

# 银翘散加减对急性扁桃体炎患儿血清SAA、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-17的影响

陆玲 陈冀伟 俞琴芳 朱伟雄 沈君英\*

**[摘要]** **目的** 探究银翘散加减对急性扁桃体炎患儿血清淀粉样蛋白A(SAA)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素17(IL-17)的影响。**方法** 选取2020年7月至2024年7月上海市金山区中西医结合医院儿科治疗的102例急性扁桃体炎患儿,随机分成对照组(49例)和联合组(53例)。对照组给予常规西医治疗;联合组给予常规西医治疗联合银翘散加减治疗。对比两组临床治疗效果。**结果** 治疗5 d后,联合组的咽痛消失、脓性分泌物消退、扁桃体消肿及退热时间均较对照组短,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗5 d后,联合组的咽痛、发热、扁桃体充血、肿大、化脓、便干等中医证候积分均较对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗5 d后,联合组患儿的治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗5 d后,联合组的血SAA、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-17、WBC、NEU水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 银翘散加减可改善急性扁桃体炎患儿的炎症因子水平,促进患儿临床症状、体征改善,有效缩短康复时间,疗效确切。

**[关键词]** 银翘散加减;急性扁桃体炎;血清淀粉样蛋白A;肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;C-反应蛋白;白细胞介素17

## Effect of modified Yinqiaosan on serum SAA, TNF- $\alpha$ , CRP and IL-17 in children with tonsillitis

LU Ling, CHEN Jiwei, YU Qinfang, ZHU Weixiong, SHEN Junying\*

(Department of Pediatrics, Shanghai Jinshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai, China, 201501)

**[ABSTRACT]** **Objective** To ascertain the repercussions of modified Yinqiaosan on serum TNF- $\alpha$ , CRP and IL-17 in children with acute tonsillitis. **Methods** A prospective study was conducted on 102 children with acute tonsillitis discharged from the Department of Paediatrics at Jinshan District Combined Traditional Chinese and Western Medicines Hospital, Shanghai, between July 2020 and July 2024. The data were categorized into a reference group (49 cases) and a comparative group (53 cases) depending on the order of consultation time. The reference group received traditional Western medicine treatments, while the comparison group received traditional Western medicine treatments combined with modified Yinqiaosan. The aim was to evaluate the clinical outcomes of the two cohorts. **Results** After 5 days of therapy, the resolution time of sore throat, elimination time of purulent secretion, swollen tonsils time, and temperature drop time were all significantly shorter in the integrated group than in the reference group, with a notable statistical discrepancy ( $P<0.05$ ). Following 5 days of therapy, the severity of symptoms in the combined group was significantly reduced relative to the reference group. This discrepancy was statistically noteworthy ( $P<0.05$ ). After to 5 days of therapy, the overall treatment response rate in the integrated group was significantly higher than in the referenced group. This discrepancy was statistically noteworthy ( $P<0.05$ ). Following 5 days of therapy, blood SAA, TNF- $\alpha$ , CRP, WBC, and NEU levels in the combined group exhibited a diminution in relation to those of the reference group, with statistical significance. The reference group exhibited statistically notable outcomes ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Modified Yinqiaosan has been shown to increase inflammatory factors in children with tonsillitis, which helps

基金项目:上海市金山区中西医结合医院科研课题(2020-1)

作者单位:上海市金山区中西医结合医院儿科,上海201501

\*通信作者:沈君英, E-mail: fupingll@163.com

alleviate clinical symptoms and signs. Furthermore, its effectiveness has been proven to reduce recovery time with a high degree of accuracy.

[KEY WORDS] Modified Yinqiaosan; Acute tonsillitis; SAA; TNF- $\alpha$ ; CRP; IL-17

儿童急性扁桃体炎 (acute tonsillitis in children, ATC) 是一种涉及腭扁桃体的急性炎症性病变, 通常伴随咽部粘膜和淋巴组织的炎症反应, 属于多发的咽部病变<sup>[1]</sup>。若病情持续未得到控制, 可能会引发心脏病、急性肾炎、呼吸障碍等并发症, 对儿童健康构成重大威胁<sup>[2]</sup>。头孢呋辛属于第二代头孢菌素类药物, 具有迅速改善症状的效果, 但少数儿童在接受治疗时可能会出现不良反应, 且抗生素的长期使用可能会产生耐药性, 进而影响疗效<sup>[3]</sup>。目前, 综合运用中西医疗法治疗 ATC 在临床实践中逐渐受到重视。中医治疗强调整体观念, 特别关注患儿的病理和生理特征。银翘散作为治疗温病初期的典型方剂, 已在临床上应用治疗 ATC 多年。通过对方剂银翘散进行适当加减化裁, 可以有效疏解风热、解毒利咽、消肿镇痛, 适用于治疗由内热郁结、外感风邪导致的 ATC。本研究将银翘散加减应用于急性扁桃体炎患儿, 观察其治疗效果, 并评估其对炎症因子水平的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2020 年 7 月至 2024 年 7 月上海市金山区中西医结合医院儿科治疗的 102 例急性扁桃体炎患儿进行分组研究。纳入标准: ①满足《儿童急性扁桃体炎诊疗——临床实践指南》<sup>[4]</sup> 中 ATC 与《中医儿科常见病诊疗指南》<sup>[5]</sup> 中肺胃热盛证的诊断准则; ②改为年龄 3~13 岁, 病程 $\leq 48$  h; ③改为白细胞计数、中性粒细胞计数和 CRP 增高; ④监护人已了解研究内容, 并签订知情同意书。排除标准: ①患儿合并有支气管炎、过敏性哮喘等呼吸道疾病; ②患有慢性疾病或免疫缺陷疾病的患儿; ③对研究用药有禁忌症的患者; ④依从性不佳。将符合要求的患儿随机分成对照组 (49 例) 和联合组 (53 例)。对照组中男患儿 26 例、女患儿 23 例; 年龄平均为 (7.81 $\pm$ 0.95) 岁; 病程平均 (25.86 $\pm$ 3.54) h。联合组中男患儿 29 例、女患儿 24 例; 年龄平均为 (8.02 $\pm$ 0.91) 岁; 病程平均 (26.15 $\pm$ 3.72) h。对比两组患儿的一般资料, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具对比性, 本研究已通过上海市金山区中西医结合医院伦理委员会审核 (NO:20191102)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗方法

对照组患儿接受头孢呋辛 (购自深圳信立泰药业股份有限公司, 国药准字: H20000410, 规格: 0.75 g) 治疗, 剂量为 50~100 mg/kg $\cdot$ d, 分两次静脉滴注。

联合组在对照组的治療前提下, 接受银翘散加减方 (金银花、连翘、牛蒡子、淡竹叶、玄参、板蓝根各取 10 g, 桔梗、射干、山豆根、荆芥各取 6 g, 薄荷、生甘草各取 3 g) 煎剂口服治疗。煎煮两次, 合并药液总量为 200 mL, 患儿早晚服药, 每天一剂。两组患儿均进行为期 5 d 的治疗。

### 1.2.2 观察指标

1.2.2.1 中医证候积分<sup>[6]</sup> 依据“急乳蛾”证候量化评分表<sup>[6]</sup>, 对患儿治疗前后咽痛、发热、扁桃体充血、肿大、化脓以及便干等病症进行评估。评分标准根据病症的轻重程度分为无症状 (0 分)、轻微 (2 分)、中等 (4 分)、严重 (6 分) 四个等级。

1.2.2.2 临床疗效<sup>[7]</sup> 依据文献<sup>[7]</sup> 确立疗效评估准则。以患儿咽痛、扁桃体红肿等临床表现完全消失, 体温回归正常水平, 中医证候积分降幅超过 90% 定义为痊愈; 以患儿咽痛、扁桃体红肿等临床表现有效缓解, 体温有效下降, 中医证候积分降幅在 70% 至 90% 之间定义为显效; 患儿咽痛、扁桃体红肿等临床表现有所缓解, 体温降低, 中医证候积分降幅在 30% 至 70% 之间定义为有效; 患儿咽痛、扁桃体红肿等临床表现无减轻、体温未见降低, 中医证候积分降幅低于 30% 定义为无效。

1.2.2.3 血液指标测定 在治疗前后, 抽取空腹时受试者的 5 mL 静脉血两份, 一份立即通过全自动血细胞分析仪对白细胞计数 (White Blood Cell Count, WBC)、中性粒细胞 (Neutrophil, NEU) 计数进行检测。另一份放置 30 分钟, 使用 TD5M 台式低速离心机 (购自上海卢湘仪离心机仪器有限公司) 以离心半径为 10 cm、转速为 3 500 r/min 的条件下处理 5 分钟, 取上清液用于后续检测。血清中淀粉样蛋白 (Serum Amyloid A, SAA)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、C-反应蛋白 (C-Reactive Protein, CRP)、白细胞介素 17 (Interleukin-17, IL-17) 水平通过酶标仪 (由美国 Thermo Fisher Scientific 公司提供) 采取酶联免疫吸附法进行测试, 所用

试剂盒均由 Sigma-Aldrich 公司提供,产品型号分别为 RAB0420、SRP3177、RAB0096 和 RAB1517。

### 1.3 不良反应情况

对两组患儿在治疗期间发生的皮肤过敏、恶心、呕吐等消化系统不良反应进行观察记录。

### 1.4 统计学方法

选取 SPSS 26.0 软件进行数据统计分析。计量资料符合正态分布,采用  $(\bar{x} \pm s)$  计算,两组间采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%) 描述,用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿临床症状消失时间比较

治疗 5 d 后,联合组的咽痛消失、脓性分泌物消退、扁桃体消肿及退热时间均较对照组短,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患儿临床症状消失时间对比  $(\bar{x} \pm s, d)$

| 组别         | <i>n</i> | 咽痛消失时间    | 脓性分泌物消退时间 | 扁桃体消肿时间   | 退热时间      |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 联合组        | 53       | 2.62±0.32 | 2.18±0.34 | 3.34±0.38 | 2.88±0.36 |
| 对照组        | 49       | 3.87±0.45 | 3.76±0.51 | 4.51±0.47 | 1.79±0.25 |
| <i>t</i> 值 |          | 16.290    | 18.850    | 13.915    | 17.512    |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001    | <0.001    | <0.001    | <0.001    |

### 2.2 两组患儿中医证候积分比较

治疗 5 d 后,联合组的咽痛、发热、扁桃体充血、肿大、化脓,便干等中医证候积分均较对照组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患儿中医证候积分比较  $(\bar{x} \pm s, 分)$

| 组别    |     | 联合组 (53 例)             | 对照组 (49 例)             | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-------|-----|------------------------|------------------------|------------|------------|
| 咽痛    | 治疗前 | 4.16±0.64              | 4.21±0.59              | 0.443      | 0.659      |
|       | 治疗后 | 1.08±0.25 <sup>a</sup> | 2.27±0.38 <sup>a</sup> | 18.386     | <0.001     |
| 发热    | 治疗前 | 4.48±0.57              | 4.51±0.61              | 0.364      | 0.730      |
|       | 治疗后 | 1.03±0.19 <sup>a</sup> | 1.95±0.21 <sup>a</sup> | 22.695     | <0.001     |
| 扁桃体充血 | 治疗前 | 4.32±0.73              | 4.27±0.69              | 0.408      | 0.684      |
|       | 治疗后 | 1.16±0.38 <sup>a</sup> | 2.20±0.36 <sup>a</sup> | 14.258     | <0.001     |
| 扁桃体肿大 | 治疗前 | 4.28±0.61              | 4.33±0.63              | 0.358      | 0.721      |
|       | 治疗后 | 1.26±0.35 <sup>a</sup> | 2.31±0.39 <sup>a</sup> | 14.292     | <0.001     |
| 扁桃体化脓 | 治疗前 | 4.86±0.73              | 4.91±0.68              | 0.427      | 0.670      |
|       | 治疗后 | 1.29±0.24 <sup>a</sup> | 2.47±0.56 <sup>a</sup> | 14.044     | <0.001     |
| 便干    | 治疗前 | 4.69±0.58              | 4.72±0.64              | 0.170      | 0.856      |
|       | 治疗后 | 0.91±0.27 <sup>a</sup> | 1.87±0.34 <sup>a</sup> | 15.703     | <0.001     |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患儿临床疗效比较

治疗 5 d 后,联合组患儿的治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组患儿血液指标比较

治疗 5 d 后,联合组的血 SAA、TNF- $\alpha$ 、CRP、

表 3 两组患儿临床疗效对比  $[n(\%)]$

| 组别         | <i>n</i> | 痊愈        | 显效        | 有效      | 无效       | 总有效率      |
|------------|----------|-----------|-----------|---------|----------|-----------|
| 联合组        | 53       | 30(56.60) | 18(33.96) | 3(5.66) | 2(3.77)  | 51(96.23) |
| 对照组        | 49       | 21(42.86) | 16(32.65) | 3(6.12) | 9(18.37) | 40(81.63) |
| $\chi^2$ 值 |          |           |           |         |          | 5.636     |
| <i>P</i> 值 |          |           |           |         |          | 0.018     |

IL-17、WBC、NEU 水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患儿血液指标比较  $(\bar{x} \pm s)$

| 组别                      |     | 联合组 (53 例)              | 对照组 (49 例)              | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------------------|-----|-------------------------|-------------------------|------------|------------|
| SAA (mg/L)              | 治疗前 | 137.91±16.89            | 138.26±17.13            | 0.101      | 0.920      |
|                         | 治疗后 | 54.67±6.73 <sup>a</sup> | 81.21±9.52 <sup>a</sup> | 16.373     | <0.001     |
| TNF- $\alpha$ (ng/L)    | 治疗前 | 79.15±13.42             | 79.07±13.36             | 0.034      | 0.973      |
|                         | 治疗后 | 24.20±3.75 <sup>a</sup> | 54.19±6.34 <sup>a</sup> | 29.493     | <0.001     |
| CRP (mg/L)              | 治疗前 | 57.94±5.38              | 58.13±5.47              | 0.167      | 0.868      |
|                         | 治疗后 | 17.23±2.24 <sup>a</sup> | 30.67±4.29 <sup>a</sup> | 20.149     | <0.001     |
| IL-17 ( $\mu$ g/L)      | 治疗前 | 41.86±6.65              | 42.28±6.79              | 0.313      | 0.755      |
|                         | 治疗后 | 26.37±3.39 <sup>a</sup> | 34.58±4.27 <sup>a</sup> | 10.867     | <0.001     |
| WBC ( $\times 10^9/L$ ) | 治疗前 | 14.78±1.69              | 14.36±1.81              | 1.234      | 0.220      |
|                         | 治疗后 | 7.42±1.28 <sup>a</sup>  | 8.25±1.43 <sup>a</sup>  | 3.104      | 0.003      |
| NEU ( $\times 10^9/L$ ) | 治疗前 | 8.82±1.66               | 9.05±1.73               | 0.685      | 0.495      |
|                         | 治疗后 | 5.17±1.06 <sup>a</sup>  | 6.34±1.21 <sup>a</sup>  | 5.279      | <0.001     |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 两组患儿不良反应情况比较

治疗期间,两组患儿均未出现皮肤过敏及恶心、呕吐等胃肠道不良反应情况。

## 3 讨论

ATC 在中医学中被归类为“急乳蛾”范畴,以肺胃热盛证常见,治疗应以疏风散热、清热解毒、利咽消肿为基本原则<sup>[8]</sup>。银翘散源自经典医籍《温病条辨·上焦篇》,其中第四条记载:“若患太阴风温、温热、温疫、冬温,初起恶风寒者,桂枝汤主之;但热不恶寒而渴者,辛凉平剂银翘散主之”。银翘散具有清热解毒、辛凉解表的作用,适用于缓解头痛发热、咽喉肿痛、咳嗽痰多、口干等症状<sup>[9]</sup>。乔静华等<sup>[10]</sup>运用银翘散加味联合抗生素治疗儿童急性扁桃体炎,结果表明该疗法能改善患儿咽痛咽红、吞咽困难等病症,疗效确切,且未增加患儿不良反应。基于古方今用和异病同治的治疗原则,本研究对方剂银翘散进行加减调整,用于治疗 ATC 患儿中的肺胃热盛证。结果得出,治疗 5 d 后,联合组患儿的治疗总有效率高于对照组,提示银翘散加减在治疗 ATC 患儿方面表现出较佳的临床效果,有效促进其临床表现的缓解。因为银翘散加减方以辛凉解表为主,通过发散风邪、清除热邪,辅以适量的辛温药物,以助于发散作用,既有助于

驱散风邪,又能够解除火郁,促进气机的顺畅<sup>[11]</sup>。

咽部疼痛消失、脓性分泌物消失、体温回降以及扁桃体恢复正常等时间节点是评判 ATC 患儿康复进程的特异指标,具有高度的敏感性,并被广泛应用于 ATC 的临床效果评估<sup>[12]</sup>。本研究得出,治疗 5 d 后,联合组的症状消退时间均较对照组短,且联合组的中医证候积分均较对照组低,说明银翘散加减方治疗 ATC 患儿疗效确切,能够有效缩短病程,缓解咽痛、扁桃体肿大及持续高热等病症。方中金银花和连翘作为君药,金银花性质甘寒,归属于胃、肺、心经,具有清热毒、疏风热及消散痈肿的作用;连翘性味苦、寒,归小肠、肺、心经,亦具有上述功效<sup>[13]</sup>。二者配伍使用,能够有效发挥清热排毒、疏风散结的效果。板蓝根、薄荷、牛蒡子、射干、荆芥作为臣药,板蓝根具有清利热毒、凉血散肿的作用;薄荷性辛寒,具有清解热毒、疏风散热的功效;牛蒡子性味苦寒,能升能降,内解热毒,外散风热;射干则有消热利喉、消痰散结的作用;荆芥性属辛温,辛而不烈,微温不燥,可提高透表之功;淡竹叶、玄参、山豆根、桔梗同为佐药,淡竹叶功能清热利尿、生津利咽;玄参、山豆根味苦性寒,能清热解毒、消肿利咽;桔梗则能宣肺利咽止痛,并引药上行;生甘草与桔梗合用,能解热排毒、止咳利咽,并调和方中各药,作为使药<sup>[14]</sup>。整个方剂的配伍,共同发挥辛凉解表、清解热毒、利咽消肿的疗效。

冯海荣等<sup>[15]</sup>采用银翘散合五味消毒饮加减治疗小儿急性化脓性扁桃体,结果表明该疗法能减轻患儿咽痛、发热等临床表现,并减轻白细胞、降钙素原、CRP 等诱导的炎症反应。为评估银翘散加减对 ATC 的抗炎作用,本研究监测了患儿治疗前后血 SAA、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-17 水平的变化。SAA 是一种急性期蛋白,其在感染的急性阶段由活化的巨噬细胞和成纤维细胞大量产生和释放,故 ATC 发病时 SAA 水平将大幅上升<sup>[16]</sup>。CRP 是由肝脏细胞产生的蛋白,在机体遭受组织损伤或炎症时水平将异常上升,可用于急性扁桃体炎等感染性疾病的早期检测<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IL-17 等是主要的内源性热原性促炎因子,均有发热作用和介导炎症的功能,是评估 ATC 病情严重程度的有效指标<sup>[18]</sup>。本研究得出,治疗 5 d 后,联合组的血清 SAA、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-17 水平均低于对照组,说明银翘散方能抑制炎症生物标志物 CRP 的表达,阻断 TNF- $\alpha$ 、IL-17 等促炎因子的过量激活与分泌,并能抑制 SAA 的大量合成和释放,从而减轻 ATC 引起的炎

症反应,这与朱碧君等<sup>[9]</sup>的研究结果相一致<sup>[18]</sup>。

综上所述,银翘散加减用于治疗 ATC 患儿,能够有效抑制其体内炎症反应,更有效减轻临床表现,缩短临床表现消散时间,并提升治疗效果,具有临床推广的价值。

## 参考文献

- [1] 刘安琪,姜之炎,李晓,等. 中医药联合抗生素治疗儿童急性扁桃体炎肺胃热盛证的随机对照研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2023,32(2):177-182.
- [2] 丁彦,张奇芬,沈秋莉,等. 喜炎平注射液治疗急性扁桃体炎的多中心随机单盲安慰剂平行对照临床研究[J]. 中草药, 2023,54(11):3586-3593.
- [3] Bar-Yishay M, Yehoshua I, Bilitzky A, et al. Treatment outcomes of acute streptococcal tonsillitis according to antibiotic treatment. A retrospective analysis of 242, 366 cases treated in the community[J]. Eur J General Pract, 2022, 28(1):142-149.
- [4] 刘大波,谷庆隆. 儿童急性扁桃体炎诊疗——临床实践指南(2016年制定)[J]. 中国实用儿科杂志, 2017,32(3):161-164.
- [5] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(第三辑)[M]. 北京:国家药品监督管理局, 1997:155-156.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:111.
- [8] 王春兰,苏冠凤,魏娟,等. 中医药治疗小儿急性扁桃体炎(急乳蛾)研究进展[J]. 光明中医, 2023,38(01):194-196.
- [9] 朱碧君,章成伟. 银翘散加味联合抗生素治疗肺胃热型小儿急乳蛾临床研究[J]. 新中医, 2024,56(1):13-17.
- [10] 乔静华,于琳琳,景晓平,等. 银翘散加味联合抗生素治疗儿童急性扁桃体炎风热犯肺证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023,29(11):121-125.
- [11] 王学艺,庞欣欣,朱清,等. 银翘散加减在温病证治中的应用研究[J]. 中国中医急症, 2023,32(4):639-642+650.
- [12] Norton L, Myers A. The treatment of streptococcal tonsillitis/pharyngitis in young children [J]. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2021,7(3):161-165.
- [13] 隋·巢元方. 诸病源候论[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社, 1997:130.
- [14] 林檎,章惠萍,周润津,等. 基于国家专利的中药复方治疗流行性感胃的用药规律研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(12):1724-1732.
- [15] 冯海荣,王亚君,杨亚莉,等. 银翘散合五味消毒饮加减对小儿急性化脓性扁桃体炎症状改善及血 WBC、PCT、CRP 水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2023,18(5):1018-1022+1040.
- [16] Liu X, Song Y, Hu S, et al. Serum amyloid A contributes to radiation-induced lung injury by activating macrophages through FPR2/Rac1/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(12):4941.
- [17] 张晓良. 儿童急性扁桃体炎与白细胞、C 反应蛋白的关系研究[J]. 中国实用医药, 2018,13(17):35-37.
- [18] Geißler K, Weigel C, Schubert K, et al. Cytokine production in patients with recurrent acute tonsillitis: analysis of tonsil samples and blood[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):13006.

# 血清 NT-pro BNP、ET-1 与早产儿动脉导管未闭病情程度的关系

姚芒<sup>1</sup> 刘丽娜<sup>2</sup> 封丽娟<sup>3</sup> 黄慧洁<sup>1\*</sup>

**【摘要】** 目的 分析血氨基酸 B 型钠尿肽前体(NT-pro-BNP)、内皮素-1(ET-1)与早产儿动脉导管未闭(PDA)病情程度的关系。方法 分析 2020 年 3 月至 2023 年 3 月承德医学院附属医院 PDA 早产儿 96 例临床资料。选取无 PDA 早产儿 42 例为非 PDA 组。根据疾病程度将 PDA 患儿分为轻度组( $n=30$ )、中度组( $n=32$ )及重度组( $n=34$ )。比较各组 NT-proBNP、ET-1 水平差异,采用 Spearman 分析 NT-proBNP、ET-1 水平与早产儿 PDA 病情程度的关系。结果 PDA 组 NT-proBNP 水平、ET-1 水平高于非 PDA 组,差异有统计学意义( $P<0.005$ );PDA 组 DA 值、LA/AO 高于非 PDA 组,差异有统计学意义( $P<0.005$ );疾病不同程度血 NT-proBNP 水平及 DA 值、LA/AO 差异有统计学意义( $P<0.005$ );疾病不同程度血 ET-1 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );血 NT-proBNP 水平与 DA、LA/AO 均呈正相关,与 DA/LPA 负相关( $P<0.05$ )。结论 NT-proBNP 与早产儿 PDA 病情程度具有相关性,可为早产儿 PDA 诊疗提供依据,ET-1 水平与其关系仍需进一步研究。

**【关键词】** 早产儿;动脉导管未闭;血氨基酸 B 型钠尿肽前体;内皮素-1

## Relationship between serum NT-pro BNP, ET-1 and the severity of patent ductus arteriosus in premature infants

YAO Mang<sup>1</sup>, LIU Lina<sup>2</sup>, FENG Lijuan<sup>3</sup>, HUANG Huijie<sup>1\*</sup>

(1. Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, China 067000; 2. Department of Pediatric Internal Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, China, 067000; 3. Department of Pediatrics, Chengde Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengde, Hebei 067000, China)

**【ABSTRACT】** **Objective** To analyze the relationship between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP), endothelin-1 (ET-1) and the severity of patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants. **Methods** The clinical data of 96 premature infants with PDA in the hospital were analyzed between March 2020 and March 2023. A total of 42 premature infants without PDA were enrolled as non-PDA group. According to disease severity, PDA infants were divided into mild group ( $n=30$ ), moderate group ( $n=32$ ) and severe group ( $n=34$ ). The levels of NT-proBNP and ET-1 in different groups were compared. The relationship between NT-proBNP, ET-1 levels and PDA severity in premature infants was analyzed by Spearman analysis. **Results** The levels of NT-proBNP and ET-1 in PDA group were higher than those in non-PDA group ( $P<0.005$ ), DA and LA/AO were greater than those in non-PDA group ( $P<0.005$ ). There were significant differences in serum NT-proBNP, DA and LA/AO among premature infants with different disease severity ( $P<0.005$ ), but there was no significant difference in level of serum ET-1 ( $P>0.05$ ). The level of serum NT-proBNP was positively correlated with DA and LA/AO, while negatively correlated with DA/LPA ( $P<0.05$ ).

基金项目:承德市科技计划项目(202001A055)

作者单位:1.承德医学院附属医院新生儿科,河北,承德 067000

2.承德医学院附属医院小儿内科,河北,承德 067000

3.承德市中医院儿科,河北,承德 067000

\*通信作者:黄慧洁, E-mail:cyfyenk@163.com

**Conclusion** NT-proBNP is correlated with PDA severity in premature infants, which can provide evidence for PDA treatment. The relationship between ET-1 level and PDA severity still needs further study.

**[KEY WORDS]** Premature infant; Patent ductus arteriosus; Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Endothelin-1

动脉导管未闭(Patent ductus arteriosus, PDA)是早产儿先天性心脏病常见类型之一。因为动脉导管肌层发育缺失、前列腺素分泌降低等原因,出现早产儿出生后72 h动脉导管仍不能自主关闭,出现动脉导管持续性的左向右分流,造成血流动力学改变,导致机体循环紊乱,继发肾功能障碍,心力衰竭等多种严重疾病,增加患儿死亡风险<sup>[1-2]</sup>。因此,PDA早期妥善管理具有重要的预后意义。超声心动图是诊断PDA的金标准<sup>[3-4]</sup>,但检查结果受检查人员水平、仪器分辨率等影响。因此寻找更多安全客观、简洁便利的指标,作为辅助评估手段具有必要性。研究表明,血浆N端脑钠肽前体(Btype Natriuretic Peptide, NT-pro BNP)由心肌细胞受到牵拉,细胞颗粒增加,分泌裂解脑钠肽前体原而成,能准确反映左心室负荷<sup>[5-6]</sup>,对预测PDA疾病程度及指导治疗有一定意义。血浆内皮素1(Endothelin 1, ET-1)是一种血管收缩性多肽,具有收缩动脉导管作用,是心脏类疾病合并肺动脉高压,疾病程度及治疗效果检测重要指标<sup>[7-8]</sup>,为本研究相关指标选取提供参考依据。当前早产儿PDA诊断治疗研究多集中在出生后1周内疾病诊断及治疗效果评估上,对于无法自发性关闭早产儿疾病程度评估研究相对较少。本研究将探讨血NT-pro BNP、ET-1与早产儿PDA病情程度的关系,为临床早产儿PDA疾病程度诊断选择辅助工具,提高1周内无法自发性关闭早产儿PDA疾病检测便利性及准确性。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

分析2020年3月至2023年3月承德医学院附属医院PDA早产儿96例临床资料。将PDA早产儿纳入PDA组,选取同期体检无PDA早产儿纳入非PDA组,PDA组( $n=96$ )与非PDA组( $n=42$ )。纳入标准:①符合文献<sup>[9]</sup>中对“PDA”诊断标准;② $28 \leq$ 胎龄 $\leq 32$ 周;③出生体重不足2000 g。排除标准:①合其他先天性心脏疾病。②生后1周内合并肺动脉高压;③合并严重肾功能异常等器脏疾病或/和先天畸形者;④生后4 d内合并严重脑室

内出血者;⑤重度感染者;⑥凝血功能障碍者。本研究严格遵守赫尔辛基宣言医学伦理原则进行。

### 1.2 方法

两组均于出生后24 h内床旁彩超(飞利浦IE33)确诊PDA。出生后7d复查。患儿取仰卧位,胸骨旁短轴切面观察肺动脉分叉处有PDA,对存在PDA患儿观察动脉导管分流的方向,测量彩色血流最细处宽度并于动脉导管肺动脉侧测量最大左向右分流速度。取胸骨旁长轴切面测量患儿的动脉导管直径(Ductus arteriosus, DA)、左房直径(Left atrium, LA)、左肺动脉(Left pulmonary artery, LPA)直径及主动脉根部内径(Aorta, AO)。计算左室射血分数(Left ventricular ejection Fractions, LVEF)、短轴缩短率(FS, fractional shortening)及LA/VO及DA/LPA。据此评估PDA程度及导管是否关闭。参考相关文献标准<sup>[10]</sup>,根据DA/LPA,对PDA程度分为轻度组( $n=30$ )、中度组( $n=32$ )及重度组( $n=34$ )。重度PDA:  $DA/LPA > 1$ ,中度PDA:  $0.5 \leq DA/LPA \leq 1$ ,轻度PDA:  $DA/LPA < 0.5$ 。由两名经验丰富的儿科超声医师,每个指标连续测量3次并取其均值,患儿资料对其设盲。将有无症状性患儿分别纳入轻度组、中度组和重度组。

两组均于出生后第1 d及第7 d抽取外周静脉血5 mL,离心(3 000 rpm,离心半径10 cm,离心5 min),分离血清待测。采用电化学发光法测定血NT-pro BNP、ET-1水平。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 28.0统计学软件对本研究数据进行分析,正态分布计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,进行 $t$ 检验,多组间分析采用单因素方差分析及LSD- $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,进行 $\chi^2$ 检验。血NT-pro BNP水平、ET-1水平与PDA疾病程度的相关性,采用Spearman相关检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PDA组与非PDA组一般资料比较

两组患儿胎龄、出生体重等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表1。

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

| 组别         | $n$ | 胎龄(周)      | 出生体重(g)        | 顺产/剖宫产( $n$ ) | 男孩/女孩( $n$ ) |
|------------|-----|------------|----------------|---------------|--------------|
| PDA组       | 96  | 30.21±1.97 | 1388.75±304.54 | 55/41         | 56/40        |
| 非PDA组      | 42  | 30.52±0.34 | 1391.02±302.31 | 23/19         | 23/19        |
| $\chi^2$ 值 |     | 1.011      | 0.040          | 0.076         | 0.152        |
| $P$ 值      |     | 0.314      | 0.968          | 0.783         | 0.696        |

## 2.2 PDA组与非PDA组血NT-pro BNP水平、ET-1水平比较

PDA组血NT-pro BNP水平、ET-1水平高于非PDA组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 血NT-pro BNP水平、ET-1水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | NT-pro BNP(ng/L) | ET-1(ng/L) |
|-------|-----|------------------|------------|
| PDA组  | 96  | 20.08±8.15       | 17.84±3.74 |
| 非PDA组 | 42  | 12.67±2.35       | 12.79±2.26 |
| $t$ 值 |     | 5.777            | 8.117      |
| $P$ 值 |     | <0.001           | <0.001     |

## 2.3 PDA组与非PDA组超声心动图参数比较

PDA组LA/AO值、DA直径高于非PDA组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 超声心动图参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | LA/AO值    | DA直径(mm)  | LVEF(%)    | FS(%)      |
|-------|-----|-----------|-----------|------------|------------|
| PDA组  | 96  | 1.19±0.22 | 1.89±0.52 | 70.22±3.11 | 33.24±4.21 |
| 非PDA组 | 42  | 1.12±0.08 | 1.32±0.21 | 70.89±2.81 | 33.43±5.39 |
| $t$ 值 |     | 2.001     | 6.852     | 1.198      | 0.223      |
| $P$ 值 |     | 0.047     | <0.001    | 0.233      | 0.824      |

## 2.4 不同疾病程度各项指标比较

三组LA/AO值、DA、NT-pro BNP比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),ET-1水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

表4 不同疾病程度各项指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | NT-pro BNP(ng/L)         | ET-1(pg/mL) | LA/AO值                  | DA直径(mm)                |
|-------|-----|--------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
| 重度组   | 34  | 26.75±9.40 <sup>ab</sup> | 18.43±3.81  | 1.30±0.22 <sup>ab</sup> | 2.31±0.43 <sup>ab</sup> |
| 中度组   | 32  | 18.71±3.54 <sup>b</sup>  | 17.85±3.05  | 1.16±0.18               | 1.82±0.32 <sup>b</sup>  |
| 轻度组   | 30  | 13.97±3.27               | 17.16±4.29  | 1.09±0.18               | 1.49±0.42               |
| $F$ 值 |     | 34.641                   | 0.919       | 9.713                   | 35.394                  |
| $P$ 值 |     | <0.001                   | 0.403       | <0.001                  | <0.001                  |

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

## 2.5 NT-pro BNP与病情程度关系

NT-pro BNP水平与DA/LPA负相关,与LA/AO值、DA直径正相关( $P<0.05$ )。见表5。

## 3 讨论

DA是胎儿时期连接于主动脉与肺动脉之间的重要血流循环通道。胎儿出生后,肺循环建立,

表5 NT-pro BNP与疾病程度相关性比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标         | DA/LPA |       | LA/AO值 |       | DA直径(mm) |       |
|------------|--------|-------|--------|-------|----------|-------|
|            | $r$ 值  | $P$ 值 | $r$ 值  | $P$ 值 | $r$ 值    | $P$ 值 |
| NT-pro BNP | -0.696 | 0.000 | 0.214  | 0.036 | 0.587    | 0.000 |

DA受血氧张力升高,平滑肌收缩使其72 h内自行关闭。若新生儿出生72 h后仍未关闭,则会引发PDA。早产儿由于胎龄较小,DA肌层发育不成熟,易发生PDA<sup>[11-12]</sup>。出现持续性的左向右分流,如果分流量较大,一方面造成左心室负荷及压力增加,左心房扩张,一方面造成肺动脉高压,肺脏灌注增加而体循环血流量减少。且早产儿肺循环毛细血管的通透性较高,胃大脑、肠道等对低灌注敏感性高,发生PDA后极易引起肺出血、脑室内出血及其他重要器脏损伤,严重影响早产儿预后<sup>[13]</sup>。因此早产儿PDA疾病程度诊断对治疗方式指导及患儿预后具有重要意义。超声心动图是诊断PDA的金标准,但准确性受技术员的观察能力高低、测量误差可能影响结果的准确性,且对于无血流动力学显著改变PDA患儿检测受限,所以,更便捷、准确地相关生化标志发现具有必要性。

NT-pro BNP是利钠肽家族的一员,当心室容量和/或压力负荷增加时,心肌细胞受到刺激后,合成含氨基酸的利钠肽原(pro BNP),入血后分解为NT-pro BNP,进而通过水、钠排泄,扩张动静脉,降低血管容量和心脏负荷<sup>[14]</sup>。且该指标在心功能不全检测中具有较高的敏感性、特异性。因此,NT-pro BNP有利于PDA检测。PDA早产儿出生后,因肺动脉压较高,心室容量和压力负荷增加等原因,机体NT-pro BNP达到峰值,以减轻心室容量负荷过载<sup>[15]</sup>。后逐渐降低于1周左右逐渐稳定,期间部分部分患儿自发性关闭,因此,建议此时再次对患儿疾病程度进行检查,避免对能够自我闭合患儿用药,增加不良反应<sup>[16-17]</sup>。本研究结果提示早产儿NT-pro BNP水平变化受疾病程度影响,对该指标进行动态监测,有利于早产儿PDA疾病程度判断。

ET-1是内皮细胞分泌的强效血管收缩剂,参与多种心血管疾病的发病,ET-1通过维持血管内皮的平衡,参与血管张力调节,维持体、肺循环系统的血管紧张度<sup>[18-19]</sup>。胎儿娩出后氧分压升高,PGE<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>水平下降,动脉导管平滑肌细胞收缩,功能性关闭。ET-1作为氧的效应因子作用于动脉导管,是高氧致动脉导管收缩通路之一,从而在早

产儿动脉导管关闭中发挥作用,但具体作用仍需进一步研究<sup>[20]</sup>。本研究结果提示 ET-1 水平与早产儿动脉导管是否闭合有一定联系,且低 ET-1 水平,有利于动脉导管闭合。

超声检查是 PDA 诊断金标准,本研究结果显示 PDA 组 LA/AO 比值大于非 PDA 组, sPDA 组 LA/AO 比值大于 asPDA 组。其推测机制在于 hsPDA 左向右分流越多,肺循环血量越多,左心回流量增多致左心房容量负荷增加,LA/AO 比值增大。反之,随着 PDA 严重程度降低,肺与体循环流量比例越接近正常儿,心室内压力和心室壁张力降低,LA/AO 比值降低<sup>[21]</sup>。但 LVEF 及左心室 FS 值差异在 PDA 组差异无统计学,提示早产儿左心室收缩功能受 PDA 影响小。

本研究结果显示,血 NT-pro BNP 与 LA/AO、DA 直径负相关。提示 NT-pro BNP 水平越高,血流动力学改变越显著,患儿导管分流程度越重。推测其机制在于早产儿并发 PDA 时,DA 直径及 LA/AO 较高,心室容量及压力负荷增加,NT-proBNP 水平越高<sup>[22]</sup>。不同疾病程度血 ET-1 水平差异无统计学意义。推测其原因在于血 ET-1 收缩动脉导管作用早产儿出生后氧分压升高影响,ET-1 作为氧的效应因子作用于动脉导管,但相对来讲,氧的作用不稳定,导致 ET-1 在动脉导管闭合中的作用有争议性。

综上所述,提示血 NT-pro BNP 水平可以作为超声心动图检查辅助工具,可以为早产儿 PDA 疾病程度诊断及治疗提供依据。本研究研究样本量不足,对研究结果存在一定的影响,尤其是血 ET-1 水平在 PDA 疾病程度诊断中的作用,尚需进一步还需扩大样本量来验证。

## 参考文献

- [1] 宋艺凡,李娟.极早和超早产儿动脉导管未闭外科治疗指征及早期结局[J].中国医科大学学报,2022,51(9):836-840+844.
- [2] 杨玉兰,杨琳,苏锦珍,等.早产儿动脉导管未闭的危险因素及其早期心功能的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(6):425-429.
- [3] 杨正兵,张利兵,闫焕,周春龙.儿童复杂性先天性心脏病超声心动图、MSCT 检查效果及其应用临床价值分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2019,17(9):70-72+94.
- [4] 符俊娟,吕立威,吴青京,等.超声心动图在早产儿动脉导管未闭诊断中的价值[J].中国医学装备,2019,16(12):80-83.
- [5] 董力杰,张英琦,宋晓燕,等.动态监测氨基末端脑钠肽前体与早产儿动脉导管未闭治疗相关性的临床研究[J].中国小儿急救医学,2019,26(12):927-931.
- [6] Su BH, Lin HY, Chiu HY, et al. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants[J]. *Pediatr Neonatol*, 2020, 61(2): 133-141.
- [7] 孙建伟,蔡敏.血清 hs-CRP、NO、ET-1、NT-Pro BNP 及 D-二聚体水平用于 CHD 患者并发肺动脉高压风险评估中的价值[J].罕少疾病杂志,2023,30(5):6-7+41.
- [8] Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(5): e20201209.
- [9] 中华医学会心血管病学分会结构性心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会.中国动脉导管未闭介入治疗指南 2017[J].中国介入心脏病学杂志,2017,25(5):241-248.
- [10] 房亮,吴文瑛,邢飞,等.不同程度动脉导管未闭早产儿餐后肠系膜上动脉血流速增幅及疗效观察[J].解放军预防医学杂志,2019,37(4):128-129.
- [11] 王钰,徐玉敏,李丹,等.胎龄<32周有血流动力学意义的动脉导管未闭早产儿危险因素及并发症分析[J].国际儿科学杂志,2023,50(5):344-347.
- [12] Mitra S, Scrivens A, von Kursell AM, et al. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12(12): CD013278.
- [13] 陈超,张兰,李登峰,潘家华.动脉导管内径对早产儿有血流动力学改变的动脉导管未闭并发症影响分析[J].中华全科医学,2020,18(2):191-193+223.
- [14] Gokulakrishnan G, Kulkarni M, He S, et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide for the diagnosis of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 12(12): CD013129.
- [15] Harris SL, More K, Dixon B, et al. Factors affecting N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in preterm infants and use in determination of haemodynamic significance of patent ductus arteriosus[J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(4): 521-532.
- [16] 林明静,冯琼,明静,等.布洛芬治疗时机对早产儿动脉导管未闭疗效及氨基末端脑钠肽前体影响[J].临床军医杂志,2021,49(9):1018-1020.
- [17] Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1(1): CD004213.
- [18] Ovali F. Molecular and mechanical mechanisms regulating ductus arteriosus closure in preterm infants[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 516.
- [19] Sellmer A, Hjortdal VE, Bjerre JV, et al. Cardiovascular biomarkers in the evaluation of patent ductus arteriosus in very preterm neonates: A cohort study[J]. *Early Hum Dev*, 2020, 149: 105142.
- [20] 姚芒,黄慧洁,刘丽娜,等.氢化可的松联合布洛芬治疗动脉导管未闭早产儿临床研究[J].中国药业,2019,28(4):57-59.
- [21] 王雅哲,段莎莎,魏换林,等.超声心动图评价早产儿动脉导管未闭治疗前后左心室功能变化[J].中国医学影像学杂志,2019,27(12):897-900.
- [22] 王莉,陈传喆,王静石,等.N端脑钠肽前体及B型脑钠肽在早产儿动脉导管未闭预测中的研究[J].中国医师进修杂志,2020,43(6):504-508.

# 早产儿动脉导管未闭对肠道组织血氧饱和度、血流动力学指标的影响及关联度分析

康迁<sup>1\*</sup> 何永<sup>2</sup> 邓斌<sup>2</sup> 尹琳琳<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的 本研究目的在于分析有血流动力学意义的动脉导管未闭(hsPDA)与无血流动力学意义的动脉导管未闭(nhsPDA)的早产儿间肠道组织血氧饱和度和血流动力学指标的差异,及这些指标间的相关性。方法 选取2023年1月至2024年6月在川北医学院附属医院收治的81例动脉导管未闭(PDA)早产儿为研究对象,根据hsPDA的诊断标准分为hsPDA组( $n=14$ )和nhsPDA组( $n=68$ )。通过近红外光谱监测仪测量各组肠道血氧饱和度,采用多普勒超声检测血流动力学指标。通过Spearman相关性分析探讨肠道血氧饱和度与血流动力学指标之间的关联性,通过ROC曲线评估其预测价值。结果 hsPDA组患儿诊断后6 h、12 h、24 h的rSO<sub>2</sub>值均低于nhsPDA组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。hsPDA组患儿动脉导管直径、LA/AO、LVESD均高于nhsPDA组,LVEF、FS均低于nhsPDA组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。采用Pearson相关性分析,rSO<sub>2</sub>与LVEF、FS存在正相关( $P<0.05$ ),与动脉导管直径、LA/AO存在负相关( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,结合肠道血氧饱和度与血流动力学指标对早产儿发生hsPDA的预测具有较高的诊断准确性,AUC值为0.971,灵敏度为92.9%,特异度为97.1%。结论 hsPDA与nhsPDA早产儿在肠道血氧饱和度及血流动力学指标方面差异显著,且两者相关性对hsPDA的预测效能较高。

**【关键词】** 早产儿; 动脉导管未闭; 肠道血氧饱和度; 血流动力学

## Effect of patent ductus arteriosus on intestinal tissue oxygen saturation and hemodynamic indexes in premature infants and their correlation analysis

KANG Qian<sup>1\*</sup>, HE Yong<sup>2</sup>, DENG Bin<sup>2</sup>, YIN Linlin<sup>2</sup>

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China, 637000; 2. Department of Pediatrics, North Sichuan Medical College Affiliated Hospital, Nanchong, Sichuan, China, 637000)

**【ABSTRACT】** **Objective** To investigate the differences in intestinal tissue oxygen saturation and hemodynamic indicators between premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) and those with non-hemodynamically significant patent ductus arteriosus (nhsPDA), and to analyze the correlations between these indicators. **Methods** A total of 81 premature infants diagnosed with patent ductus arteriosus (PDA) were treated at the affiliated hospital of North Sichuan Medical College from January 2023 to June 2024. They were divided into the hsPDA ( $n=14$ ) and nhsPDA ( $n=68$ ) groups based on the diagnostic criteria for hsPDA. Intestinal tissue oxygen saturation was measured using near-infrared spectroscopy, and hemodynamic indicators were assessed with Doppler ultrasound. The associations between intestinal oxygen saturation and hemodynamic indicators were examined using Spearman's correlation analysis, and their predictive value was evaluated through ROC curve analysis. **Results** The rSO<sub>2</sub> values in the hsPDA group were lower than those in the nhsPDA group at 6 hours, 12 hours, and 24 hours post-diagnosis ( $P<0.05$ ). The arterial duct diameter, LA/AO, and LVESD were higher, while LVEF and FS were lower in the hsPDA group compared to the nhsPDA group ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed a positive correlation between rSO<sub>2</sub> and LVEF, FS ( $P<0.05$ ), and a negative correlation with arterial duct diameter and LA/AO ( $P<0.05$ ). ROC curve

基金项目:川北医学院校级科研发展基金项目(CBY22-QNA40)

作者单位:1. 川北医学院,四川,南充 637000

2. 川北医学院附属医院儿科,四川,南充 637000

\*通信作者:康迁, E-mail: 15881758270@163.com

analysis indicated that combining intestinal oxygen saturation with hemodynamic indicators provided high diagnostic accuracy for predicting hsPDA in premature infants, with an AUC of 0.971, sensitivity of 92.9%, and specificity of 97.1%. **Conclusion** Significant differences in intestinal oxygen saturation and hemodynamic parameters are observed between hsPDA and nhsPDA preterm infants. The correlation between these differences is found to have high predictive efficiency for hsPDA.

**[KEY WORDS]** Premature infants; PDA; Intestinal oxygen saturation; Hemodynamics

早产儿常见的心血管并发症之一为动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA),尤其在极低出生体重婴儿中更为常见<sup>[1]</sup>。根据其对血流动力学的影响,PDA可以分为有血流动力学意义的动脉导管未闭(haemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)和无血流动力学意义的动脉导管未闭(non-hemodynamically significant patent ductus arteriosus, nhsPDA)<sup>[2]</sup>。hsPDA可导致血液从高压的主动脉向低压的肺动脉异常流动,增加肺血流量,影响全身血流分布,尤其是对重要的器官如肠道的血流供应可能产生显著影响。肠道作为早产儿生存和发育的关键器官之一,其血氧供应和血流动态是维持其功能正常发挥的重要条件<sup>[3]</sup>。血氧供应不足和血流动力学异常状态可能导致肠道组织缺氧、损伤甚至更严重的并发症如坏死性小肠结肠炎<sup>[4]</sup>。因此,监测肠道组织的血氧饱和度和血流动力学指标对于评估动脉导管未闭对早产儿肠道血流的影响具有重要意义。本研究旨在探索早产儿PDA患儿的血流动力学变化与肠道组织血氧饱和度之间的关联性分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究选取2023年1月至2024年6月期间本院收治的81例早产儿PDA患儿为研究对象。纳入研究的标准包括:①胎龄小于34周;②出生体重不低于450~1 000 g;③生后7天内由超声科医生床旁行心脏超声检查确诊存在动脉导管未闭;④有完整的临床资料和随访记录。排除标准包括:①存在结构性心脏病;②其他重大先天性畸形,如唐氏综合症、膈疝、胆道闭锁等;③呼吸心跳骤停者。所有患儿监护人均签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 不同诊断时间肠道组织血氧饱和度检测

使用近红外光谱监测仪(型号:EGOS-600A)来测定两组患儿的肠道组织血氧饱和度(rSO<sub>2</sub>)。

操作过程如下:患儿仰卧,将A型探头(探测深度11.5 cm)放置于脐下0.5~1.0 cm的腹中线位置,并用3M透明敷料固定探头防止漏光。监测仪每2秒记录一次数据,直到数值稳定(波动不超过2%),持续5分钟。对于每个测量周期,记录三次连续测量的平均值。数据收集分别在诊断为hsPDA或nhsPDA后的6小时、12小时和24小时进行,每个时间点重复三次,计算平均值。

#### 1.2.2 血流动力学指标检测

使用CX50彩色多普勒超声诊断仪及其心脏超声探头(型号S8-3,频率范围3.0~8.0 MHz)进行早产儿的超声心动图检查。入组患儿在诊断后6小时进行一次床旁心动图检查,以监测血流动力学指标。指标包括动脉导管直径、LA/AO、LVEF、LVESD、FS。所有测量均由同一位经验丰富的超声医师使用相同设备完成。每个超声参数均在三个心动周期内测量,并取平均值。

#### 1.2.3 分组

hsPDA的诊断依据<sup>[5]</sup>:需符合以下六项临床表现中的至少三项及三项超声心动图标准。临床表现包括:①收缩期或连续性杂音位于胸骨左缘;②心前区搏动显著;③触诊水冲脉;④安静下心率超过180次/分钟;⑤无法解释的呼吸困难加剧;⑥X光片显示心脏扩大、肺血管增宽或肺水肿。超声心动图的诊断标准包括:①左心房与主动脉内径比值超1.4;②舒张期肺动脉瓣反流;③PDA导管直径不小于1.5毫米。符合hsPDA的诊断标准纳入hsPDA组,不符合的PDA患儿纳入nhsPDA组。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0统计软件对数据进行处理与分析,符合正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用Pearson相关性分析诊断后6h的rSO<sub>2</sub>值与血流动力学指标的相关性。采用R3.4.3软件基于多因素分析结果绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)评估预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿的一般情况特征比较

两组患儿在胎龄、性别、出生体重、母生产方式、是否机械通气方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组患儿的一般情况特征比较 [n(%)]

| 项目      | 子项目 | hsPDA组<br>(n=14) | nhsPDA组<br>(n=68) | t/ $\chi^2$ 值 | P值    |
|---------|-----|------------------|-------------------|---------------|-------|
| 胎龄(个月)  |     | 32.53±1.26       | 32.49±1.19        | 0.113         | 0.910 |
| 性别      | 男   | 8(57.14)         | 36(52.94)         | 0.082         | 0.774 |
|         | 女   | 6(42.86)         | 32(47.06)         |               |       |
| 出生体重(g) |     | 969.42±24.17     | 980.28±18.08      | 1.927         | 0.058 |
| 母生产方式   | 顺产  | 4(28.57)         | 14(20.59)         | 0.432         | 0.511 |
|         | 剖宫产 | 10(71.43)        | 54(79.41)         |               |       |
| 机械通气    | 有   | 4(28.57)         | 23(33.82)         | 0.145         | 0.703 |
|         | 否   | 10(71.43)        | 45(66.18)         |               |       |

### 2.2 不同诊断时间患儿的rSO2值

hsPDA组患儿诊断后6h、12h、24h的rSO2值均低于nhsPDA组( $P<0.05$ )。见表2。

表2 不同诊断时间患儿的rSO2值比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别      | n  | 诊断后6h       | 诊断后12h      | 诊断后24h      |
|---------|----|-------------|-------------|-------------|
| hsPDA组  | 14 | 0.449±0.037 | 0.437±0.015 | 0.422±0.014 |
| nhsPDA组 | 68 | 0.561±0.051 | 0.562±0.052 | 0.564±0.082 |
| t值      |    | 7.788       | 8.879       | 6.429       |
| P值      |    | 0.000       | 0.000       | 0.000       |

### 2.3 两组患儿的血流动力学指标

诊断后6h hsPDA组患儿动脉导管直径、LA/AO、LVESD均高于nhsPDA组,LVEF、FS均低于nhsPDA组( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 rSO2值与血流动力学指标的相关性分析

采用Pearson相关性分析,rSO2与LVEF、FS存在正相关( $r=0.314、0.444$ ;  $P$ 均 $<0.05$ ),与动脉导管直径、LA/AO存在负相关( $r=-0.430、-0.452$ ;  $P$ 均 $<0.05$ )。

### 2.5 rSO2值、血流动力学指标对hsPDA早产患儿的预测分析

采用R3.4.3软件,基于rSO2值、血流动力学指标对hsPDA早产患儿的预测效能构建ROC曲线,得出各指标及联合的预测效能。通过对比得

出各单项指标的AUC值均低于联合预测指标,AUC最大为0.971。见表4和图1。

表4 单项指标及联合指标对hsPDA早产患儿的预测效能

| 指标     | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | 约登指数  | 截断值   | AUC面积 | 95%CI       |
|--------|---------|---------|-------|-------|-------|-------------|
| 动脉导管直径 | 92.9    | 83.8    | 0.767 | 1.56  | 0.936 | 0.870~0.999 |
| LA/AO  | 71.4    | 98.5    | 0.699 | 1.75  | 0.905 | 0.810~0.997 |
| LVEF   | 71.4    | 79.4    | 0.508 | 57.57 | 0.812 | 0.697~0.927 |
| FS     | 85.7    | 91.2    | 0.769 | 26.84 | 0.895 | 0.767~0.995 |
| rSO2   | 93.9    | 97.1    | 0.910 |       | 0.933 | 0.865~0.998 |
| 联合     | 92.9    | 97.1    | 0.900 |       | 0.971 | 0.921~1.000 |

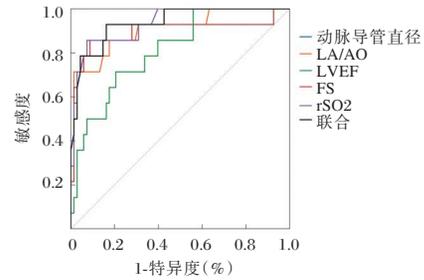


图1 单项指标及联合指标预测hsPDA早产患儿的ROC曲线

## 3 讨论

早产儿PDA是常见心血管疾病,显著影响多器官系统,特别是肠道血氧饱和度和血流动力学<sup>[6-7]</sup>。PDA导致左至右分流,增加肺血流量,影响全身血流分布,尤其是消化系统灌注,可能引起肠道血流不足和组织损伤<sup>[8]</sup>。早期诊断和评估PDA对肠道的影晌至关重要,但心脏超声和临床监测存在局限<sup>[9-10]</sup>。因此,开发敏感非侵入性生物标志物及影像学指标对早期诊断和优化治疗策略重要。近红外光谱技术和多普勒超声成为评估新生儿肠道血氧饱和度和血流动态的重要手段<sup>[11]</sup>。本研究旨在分析PDA对早产儿肠道血氧和血流动力学的影响,探讨其与肠道健康和功能恢复的关联,综合使用NIRS和多普勒超声技术,评估不同血流动力学意义的PDA早产儿,分析其肠道血氧和血流动力学指标的差异及相关性。

本研究发现,hsPDA组患儿在诊断后6h、12h、24h的rSO2值显著降低,这与PDA引发的血流动

表3 两组患儿的血流动力学指标 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别      | n  | 动脉导管直径(mm) | LA/AO     | LVEF (%)   | LVESD(mm)  | FS (%)     |
|---------|----|------------|-----------|------------|------------|------------|
| hsPDA组  | 14 | 1.92±0.27  | 1.88±0.32 | 55.92±3.51 | 52.06±0.57 | 24.85±1.39 |
| nhsPDA组 | 68 | 1.38±0.19  | 1.36±0.20 | 61.91±5.37 | 51.85±0.49 | 29.47±2.17 |
| t值      |    | 8.565      | 7.101     | 4.324      | 1.332      | 9.474      |
| P值      |    | 0.000      | 0.000     | 0.000      | 0.186      | 0.000      |

力学异常紧密相关。hsPDA 患儿由于动脉导管大、左向右分流量显著增加,导致肺循环血流量过高,系统性血液循环有效血流量减少,特别是肠道灌注不足<sup>[12]</sup>。这种血流重新分布优先满足心脏和大脑,导致肠道氧供应不足,rSO<sub>2</sub> 值降低<sup>[13]</sup>。肠道血流减少不仅影响氧合,还增加缺血和坏死风险,加剧临床并发症<sup>[14]</sup>。相比之下,nhsPDA 组因分流量小,血流动力学影响轻,全身血液灌注较平衡,肠道供血较好,rSO<sub>2</sub> 值较高。在 PDA 患儿中,hsPDA 组诊断后 6 h 的动脉导管直径、LA/AO、LVESD 较高,LVEF 和 FS 较低,归因于 hsPDA 患儿动脉导管未闭程度严重,左向右分流大。血流从主动脉分流至肺动脉,增加左心房和左心室容量负荷,导致左心室扩张和舒张末径增大,LA/AO 和 LVESD 升高<sup>[15]</sup>。同时,左心室过度负荷影响心肌功能,收缩能力减弱,LVEF 和 FS 下降<sup>[16]</sup>。

Pearson 相关性分析显示,rSO<sub>2</sub> 与 LVEF、FS 正相关,与动脉导管直径、LA/AO 负相关,揭示了心脏功能与肠道供氧状态的紧密联系。较好的心脏功能维持全身血液灌注,尤其是肠道血氧供应;而动脉导管直径增大和左心房负荷增加导致肠道供氧不足。rSO<sub>2</sub> 不仅反映肠道供氧,还间接体现 PDA 患儿心脏功能和血流动力学变化<sup>[17]</sup>。综合分析 rSO<sub>2</sub> 与心脏功能、动脉导管直径等指标,全面评估患儿病情,对判断 PDA 血流动力学显著性和组织灌注状态有重要临床价值。ROC 曲线评估显示,联合 rSO<sub>2</sub> 与血流动力学指标的预测模型准确性、灵敏度和特异度高,AUC 值和约登指数优良,为早期诊断 hsPDA 及干预提供有力支持,减少并发症。高灵敏度和特异度减少误诊和漏诊,为临床提供更全面的评估工具,提升诊断准确性,助力制定精准个体化治疗策略。该研究为早产儿 hsPDA 监测和管理提供科学依据,推动心血管疾病研究和临床实践发展。

综上所述,早产儿 PDA 比较揭示肠道血氧饱和度和血流动力学指标的显著差异,提供 hsPDA 有效预测方法。近红外光谱与多普勒超声结果显示,肠道血氧饱和度与血流动力学指标的相关性为临床早期筛查与干预提供理论依据,诊断效能高,适用广泛。但样本量小、研究时间短,影响结论普适性和长期预后评估。未来研究应扩大样本量,探讨干预策略影响,进行长期随访,完善 hsPDA 早产儿的早期诊断和治疗方案。

## 参考文献

- [1] 王雅楠,钱晶晶,俞劲,等. 血流动力学显著型动脉导管未闭影响早产儿脑血流参数的病例系列报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2023,18(3):204-207.
- [2] 陈超,张兰,李登峰,等. 动脉导管内径对早产儿有血流动力学改变的动脉导管未闭并发症影响分析[J]. 中华全科医学, 2020,18(2):191-193+223.
- [3] 黄循斌,钟晓,刘婷,等. 近红外光谱技术对有血流动力学意义的动脉导管未闭早产儿肠道组织氧饱和度监测价值的前瞻性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021,23(8):821-827.
- [4] 乔丹,刘希,贝斐. 极低出生体重儿坏死性小肠结肠炎危险因素分析[J]. 国际儿科学杂志, 2023,50(12):850-855.
- [5] 陆丹芳,刘云峰,童笑梅. 早产儿动脉导管未闭的临床特点及其心脏血流动力学研究[J]. 中华儿科杂志, 2015,53(3):187-193.
- [6] Guyon P, Duster N, Katheria A, et al. Institutional trend in device selection for transcatheter PDA closure in premature infants[J]. *Pediatric Cardiology*, 2022, 43(8): 1716-1722.
- [7] Hébert A, McNamara PJ, Carvalho Nunes GD, et al. PDA management strategies and pulmonary hypertension in extreme preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Res*, 2024: 1-8.
- [8] 李继承,杜娟,杨子馨,等. 早发型坏死性小肠结肠炎肠造瘘患儿临床特征及术后并发症危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2024,104(1):38-44.
- [9] 张杰,庄严,刘凌萍,等. 分析合并 PDA 早产儿发生 NEC 的超声高危指标[J]. 中国临床医学影像杂志, 2021,32(7): 506-509.
- [10] 樊凌云,潘新年,韦秋芬,等. 经脉搏搏血氧饱和度和心脏杂音在新生儿先天性心脏病筛查中的应用分析[J]. 广西医科大学学报, 2020,37(9):1696-1700.
- [11] 古丽佐合热·阿里木江,努尔亚·热加甫. 近红外光谱技术在早期识别新生儿胃肠道疾病中的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2024,26(5):523-528.
- [12] van de Watering AE, van Rossem SAM, Baron Toaldo M, et al. Doppler Ultrasonographic Assessment of Abdominal Aortic Flow to Evaluate the Hemodynamic Relevance of Left-to-Right Shunting Patent Ductus Arteriosus in Dogs [J]. *Animals*, 2024, 14(10): 1404.
- [13] Chen R, Lai SH, Xiu WL, et al. Cerebral and intestinal oxygen saturation of different volumes of red blood cell transfusion in preterm infants[J]. *Transfus Apher Sci*, 2023, 62(6): 103839.
- [14] 桑田,王颖. 肠道微生态与新生儿坏死性小肠结肠炎[J]. 中国小儿急救医学, 2023,30(2):90-97.
- [15] Muto M, Sugita K, Murakami M, et al. Association between gastrointestinal perforation and patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight infants: a retrospective study of our decade-long experience[J]. *Pediatr Surg Int*, 2023, 39(1): 125.
- [16] 袁龙宇,黄智林,罗静,等. 超声心动图评估常见左向右分流型先天性心脏病介入治疗左心室舒张功能改善的自身前后对照试验[J]. 中国循证儿科杂志, 2023,18(3):199-203.
- [17] 方凌毓,陈江滨,刘志勇,等. 肠组织氧饱和度和粪便钙卫蛋白对早产儿坏死性小肠结肠炎诊断效能和病情严重性的评估[J]. 中国小儿急救医学, 2024,31(1):35-40.

# PDW、D-D、*miR*-223 表达与重症 MPP 患儿病情及预后的相关性

邱潇\* 董玉斌 曹亚芹

**[摘要]** 目的 探讨血小板分布宽度(PDW)、D-二聚体(D-D)、*miR*-223 表达与重症肺炎支原体肺炎(MPP)患儿病情及预后的相关性。方法 选取2021年8月至2023年12月周口市中心医院82例重症MPP患儿为重症组,选取同期82例轻症MPP患儿为轻症组。比较两组、重症组患儿不同病程阶段(急性期、恢复期)、不同预后(生存、死亡)PDW、D-D、*miR*-223 表达、临床肺部感染(CPIS)评分,应用Pearson相关性分析PDW、D-D、*miR*-223 表达与重症MPP患儿CPIS评分的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析PDW、D-D、*miR*-223 单一、联合检测对重症MPP患儿预后死亡的预测价值,采用Logistic回归分析探讨PDW、D-D、*miR*-223 表达与重症MPP患儿预后的关系。结果 重症组PDW、D-D、*miR*-223 表达、CPIS评分高于轻症组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );重症组急性期PDW、D-D、*miR*-223 表达、CPIS评分高于恢复期,差异有统计学意义( $P<0.05$ );PDW、D-D、*miR*-223 表达与重症MPP患儿CPIS评分呈正相关( $P<0.05$ );重症组死亡患儿PDW、D-D、*miR*-223 表达高于生存患儿,差异有统计学意义( $P<0.05$ );PDW、D-D、*miR*-223 联合检测预测重症MPP患儿预后死亡的AUC值为0.867,对应敏感度为68.75%,特异度为90.91%;PDW、D-D、*miR*-223 水平升高为重症MPP患儿预后死亡的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 重症MPP患儿PDW、D-D、*miR*-223 显著升高,且三指标表达水平与病情严重程度及转归明显相关,联合检测上述指标可为临床预测预后提供一定参考。

**[关键词]** 血小板分布宽度; D-二聚体; *miR*-223; 肺炎支原体肺炎

## Correlation between the expression of blood PDW, D-D, and *miR*-223 and the severity and prognosis of children with severe MPP

QIU Xiao\*, DONG Yubin, CAO Yaqin

(NICU, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou, Henan, China, 466000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship between blood platelet distribution width (PDW), D-dimer (D-D), and *miR*-223 expression and the severity of severe mycoplasma pneumonia pneumonia (MPP) in children, as well as their prognostic value. **Methods** A total of 82 children with severe MPP at Zhoukou Central Hospital from August 2021 to December 2023 were selected as the severe group, and 82 children with mild MPP in the same period were selected as the mild group. Blood PDW, D-D, *miR*-223 expression, and clinical pulmonary infection (CPIS) scores were compared between the two groups, the severe group of children with different stages of disease (acute phase, recovery phase), different prognoses (survival, death). Pearson correlation analysis was used to explore the correlation between the expression of various blood indicators and the CPIS score in children with severe MPP. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the predictive value of single and combined detection of blood indicators for the prognosis and mortality of children with severe MPP. Logistic regression analysis was conducted to examine the relationship between the expression of various blood indicators and the prognosis and mortality of children with severe MPP. **Results** The levels of blood PDW, D-D, *miR*-223, and CPIS score in the severe group were higher than those in the mild group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of blood PDW,

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2021062326)

作者单位:周口市中心医院NICU,河南,周口 466000

\*通信作者:邱潇, E-mail: qiuxiao9@126.com

D-D, *miR-223*, and CPIS score in the severe group during the acute phase were higher than those during the recovery phase, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of blood PDW, D-D, and *miR-223* were positively correlated with the CPIS score in children with severe MPP ( $P < 0.05$ ). The levels of blood PDW, D-D, and *miR-223* of children who died in the severe group was higher than that of children who survived, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The AUC value of the combined detection of blood PDW, D-D, and *miR-223* for predicting the prognosis and mortality of children with severe MPP was 0.867, with a sensitivity of 68.75% and a specificity of 90.91%. The increase in blood PDW, D-D, and *miR-223* levels was an independent risk factor for the prognosis and mortality of children with severe MPP ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of PDW, D-D, and *miR-223* in children with severe MPP are significantly elevated. There is a correlation between their expression levels and the severity and prognosis of the disease. Combined detection of these indicators can provide clinical prognosis prediction references.

**[KEY WORDS]** Platelet distribution width; D-dimer; *miR-223*; *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)是儿童社区获得性肺炎的主要病原体之一,临床报道,小儿MP发病率为10%~40%不等<sup>[1-2]</sup>。近年受环境污染加重等多层面因素影响,MP患病率呈升高趋势,且重症肺炎支原体(*mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP)病例显著增加。患儿短期内即可出现呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血、多脏器衰竭等,严重者危及生命,需及早予以防治。目前临床主要根据临床肺部感染评分(Clinical pulmonary infection score, CPIS)评价肺感染性疾病病情程度以指导治疗,但其涉及血气状态、影像学检查等多层面信息,操作复杂,且易受操作者主观因素影响。近年研究显示,严重肺部感染患儿多合并内外毒血症及各系统损害,易引发血小板参数异常,因此血小板参数可能对临床病情评价具有重要意义<sup>[3]</sup>。血小板分布宽度(Platelet Distribution width, PDW)为可反映血液中血小板体积大小的离散度,MP感染后可触发机体免疫应答,引起全身炎症反应,干扰骨髓造血微环境,导致血小板生成紊乱,而新生血小板大小不均,可导致PDW增宽。D-二聚体(D-dimer, D-D)是交联纤维蛋白于纤溶酶作用下的终末产物,近年研究表明D-D与肺炎严重程度有关<sup>[4-5]</sup>。*miR-223*是近年发现的与血管、气道局部炎症反应有关的基因调控分子,可能参与MPP病情进展的生理过程。本研究旨在探讨PDW、D-D、*miR-223*表达在重症MPP病情及预后评价中的价值,以为临床诊治提供参考依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年8月至2023年12月周口市中心

医院82例重症MPP患儿为重症组,选取同期82例轻症MPP患儿为轻症组。纳入标准:①均符合轻症、重症MPP诊断标准<sup>[6]</sup>;②重症MPP患儿全身中毒症症状显著,除呼吸系统外,其他系统明显受累;③监护人知情研究,签署同意书。排除标准:①伴血液系统疾病者;②病程>2周者;③免疫缺陷者;④存在肺栓塞者。重症组男46例,女36例,年龄平均(6.98±2.11)岁,体质量指数平均(21.03±0.89)kg/m<sup>2</sup>;轻症组男44例,女38例,年龄平均(7.06±2.01)岁,体质量指数平均(20.93±0.90)kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 检测方法

于晨空腹状态下抽取外周静脉血,共分成3份,第1份3 mL,枸橼酸钠抗凝管抗凝,经日本SYSMEX公司全自动细胞分析仪(SF-3000型)测PDW;第2份2 mL,非抗凝管常温静置,离心(转速3 500 r/min,离心半径8 cm)15 min,取血清,采用上海远慕生物科技有限公司D-D酶联免疫试剂盒测D-D水平;第3份2 mL,枸橼酸钠抗凝管抗凝,采取人外周血淋巴细胞分离液,收集淋巴细胞,加TRIzol置液氮保存备用;采用实时定量PCR试剂盒(上海康泰生物技术有限公司)检测*miR-223*水平。操作均由资深检验科医师参考仪器、试剂盒说明书步骤规范完成。

#### 1.2.2 CPIS评分<sup>[7]</sup>

CPIS评分是一种用于评估肺部感染严重程度的评分系统,包括白细胞计数、体温、X线胸片、氧合情况、气管分泌物、肺部浸润影进展、气管吸分泌物培养等7个项目,分值0~12分,得分越高症状越严重。

### 1.3 病程分组

根据重症组患儿入院时所处阶段(病程)分为恢复期(感染后半个月到一个月期间)和急性期(感染后半月内)患儿。

### 1.4 随访

重症组入院后均随访4~6周,根据预后情况分为死亡、生存组。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用Pearson相关性系数分析PDW、D-D、miR-223表达与CPIS评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析PDW、D-D、miR-223单一及联合检测预测重症MPP患儿预后死亡的价值;采用Logistic回归分析模型分析PDW、D-D、miR-223表达与重症MPP患儿预后死亡的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组PDW、D-D、miR-223表达、CPIS评分比较

重症组PDW、D-D、miR-223表达、CPIS评分高于轻症组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组PDW、D-D、miR-223表达、CPIS评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | PDW(%)           | D-D (mg/L)      | miR-223 ( $\times 10^{-4}$ mg/L) | CPIS评分 (分)      |
|-------|-----|------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|
| 重症组   | 82  | 11.86 $\pm$ 1.24 | 1.59 $\pm$ 0.17 | 16.63 $\pm$ 4.50                 | 8.27 $\pm$ 1.54 |
| 轻症组   | 82  | 10.72 $\pm$ 1.08 | 0.67 $\pm$ 0.12 | 8.35 $\pm$ 2.79                  | 6.12 $\pm$ 1.27 |
| $t$ 值 |     | 6.278            | 40.036          | 14.161                           | 9.754           |
| $P$ 值 |     | <0.001           | <0.001          | <0.001                           | <0.001          |

### 2.2 重症组不同病程阶段患儿PDW、D-D、miR-223表达、CPIS评分比较

重症组病程阶段处于急性期时PDW、D-D、miR-223表达、CPIS评分高于恢复期,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 重症组不同病程阶段患儿PDW、D-D、miR-223表达、CPIS评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间    | $n$ | PDW (%)          | D-D (mg/L)      | miR-223 ( $\times 10^{-4}$ mg/L) | CPIS评分 (分)      |
|-------|-----|------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|
| 急性期   | 38  | 12.18 $\pm$ 1.30 | 1.75 $\pm$ 0.21 | 19.64 $\pm$ 5.03                 | 9.86 $\pm$ 1.72 |
| 恢复期   | 44  | 11.58 $\pm$ 1.16 | 1.45 $\pm$ 0.15 | 14.03 $\pm$ 3.25                 | 6.90 $\pm$ 1.43 |
| $t$ 值 |     | 2.209            | 7.515           | 6.077                            | 9.860           |
| $P$ 值 |     | 0.030            | <0.001          | <0.001                           | <0.001          |

### 2.3 PDW、D-D、miR-223表达与重症MPP患儿CPIS评分的相关性

Pearson相关性系数分析可知,PDW( $r=0.489$ )、D-D( $r=0.562$ )、miR-223( $r=0.566$ )表达与重症MPP患儿CPIS评分呈正相关( $P < 0.05$ )。

### 2.4 重症组不同预后患儿PDW、D-D、miR-223表达比较

随访显示,死亡组16例,生存66例,死亡组PDW、D-D、miR-223表达高于生存组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 重症组不同预后患儿PDW、D-D、miR-223表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | PDW(%)           | D-D(mg/L)       | miR-223( $\times 10^{-4}$ mg/L) |
|-------|-----|------------------|-----------------|---------------------------------|
| 死亡组   | 16  | 12.53 $\pm$ 1.21 | 1.85 $\pm$ 0.22 | 21.59 $\pm$ 5.18                |
| 生存组   | 66  | 11.70 $\pm$ 1.32 | 1.53 $\pm$ 0.14 | 15.43 $\pm$ 4.26                |
| $t$ 值 |     | 2.291            | 7.263           | 4.971                           |
| $P$ 值 |     | 0.025            | <0.001          | <0.001                          |

### 2.5 偏回归分析

以重症MPP患儿是否死亡为因变量,控制患儿年龄、性别、体质量等资料,纳入PDW、D-D、miR-223为自变量进行Logistic回归分析,结果发现,PDW、D-D、miR-223水平与重症MPP患儿预后独立相关( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 偏回归分析

| 变量      | $\beta$ 值 | S.E.值 | Wald $\chi^2$ 值 | OR值   | 95% CI      | $P$ 值  |
|---------|-----------|-------|-----------------|-------|-------------|--------|
| PDW     | 1.527     | 0.572 | 7.125           | 4.604 | 3.274~6.473 | <0.001 |
| D-D     | 1.601     | 0.495 | 10.464          | 4.959 | 2.726~9.021 | <0.001 |
| miR-223 | 1.458     | 0.504 | 8.374           | 4.299 | 2.409~7.673 | <0.001 |

### 2.6 PDW、D-D、miR-223单一、联合预测重症MPP患儿预后死亡ROC曲线

绘制PDW、D-D、miR-223单一、联合预测重症MPP患儿预后死亡ROC曲线,结果发现,采用PDW、D-D、miR-223单一、联合预测的AUC均较高,尤以联合预测最高,联合预测时敏感度为68.75%,特异度为90.91%。见表5。

表5 PDW、D-D、miR-223单一、联合预测重症MPP患儿预后死亡ROC曲线

| 指标      | AUC   | 95%CI       | $P$ 值  | 截断值                          | 敏感度 (%) | 特异度 (%) |
|---------|-------|-------------|--------|------------------------------|---------|---------|
| PDW     | 0.741 | 0.632~0.831 | <0.001 | >12.30 %                     | 56.25   | 84.85   |
| D-D     | 0.793 | 0.689~0.874 | <0.001 | >1.61 mg/L                   | 81.25   | 78.79   |
| miR-223 | 0.803 | 0.700~0.882 | <0.001 | >18.44 $\times 10^{-4}$ mg/L | 81.75   | 75.76   |
| 联合      | 0.867 | 0.774~0.932 | <0.001 | /                            | 68.75   | 90.91   |

### 3 讨论

MPP按病情程度可分轻症及重症,其中重症可引发消化、吸收、神经等多系统并发症,危及生命。因此,临床需早期明确MPP病情并予以针对性防治措施以促进病情转归。

研究发现,血小板、D-D不仅可作为机体凝血功能的预测指标,且与感染关系密切,其波动越大,提示预后越差<sup>[8]</sup>。本研究发现,重症MPP患儿PDW、D-D显著高于轻症患儿。PDW是指机体血小板分布宽度,其水平升高则反映大量不成熟血小板进入外周血循环;D-D是血管循环系统内血栓形成的敏感标记物,可反映纤溶酶、凝血酶活性。重症MPP病理生理异常主要为急性缺氧、二氧化碳潴留,而缺氧状态可持续活化巨噬细胞并诱导释放血小板激活因子,继而强化血小板蛋白激酶C活性,促使骨髓内巨核细胞大量生成血小板<sup>[9]</sup>;同时MP感染所诱发炎症反应可造成血小板生成素、白细胞介素等各种细胞因子分泌增加,间接或直接通过各种信号通路介导巨噬细胞生成更多血小板,继而促进血液高凝状态及微血栓形成,此时往往伴随MPP患儿临床症状加重或恶化<sup>[10]</sup>。本研究对重症组患儿不同病程阶段比较发现,急性期时PDW、D-D高于恢复期,与上述病理生理过程相符。

miR-223是近年新发现的在机体炎症反应激活过程发挥关键作用的基因调控分子<sup>[11]</sup>。本研究发现,重症组血miR-223表达高于轻症组,且与CPIS评分呈正相关,说明miR-223与MPP进展关系密切。结合现有研究,miR-223可靶向抑制核因子κB的抑制蛋白活性,减弱其对转录因子蛋白抑制作用,继而激活炎症反应及各种炎性介质释放过程<sup>[12]</sup>。进一步研究发现,急性期时血miR-223表达高于恢复期,提示miR-223与病情进展密切相关。分析原因,机体受MP感染刺激导致外周血miR-223表达升高,以激活核因子κB发挥炎性防御作用;同时感染持续存在触发多种级联效应,也会进一步加重炎性反应,导致miR-223表达水平升高。

本研究进一步对不同预后患儿进行比较,发现重症组预后死亡患儿PDW、D-D、miR-223表达高于生存患儿,且PDW、D-D、miR-223与预后密切相关。分析原因:PDW、D-D异常致机体微循环障碍,引起组织缺氧缺血损害,加剧炎性应激刺激;miR-223活性升高可加剧机体组织炎性损害,同时

可反馈刺激血小板生成,形成恶性循环,造成预后不良<sup>[13-15]</sup>。ROC曲线分析显示,PDW、D-D、miR-223联合预测重症MPP患儿预后的AUC值0.867最高,说明联合检测能进一步提高临床预后预测价值。

综上所述,重症MPP患儿PDW、D-D、miR-223显著升高,三指标表达趋势与病情严重程度及转归关系密切,联合检测可有效预测预后情况。

### 参考文献

- [1] 孙志豪,张荣华,钟超珍.东莞市2017-2018年儿童下呼吸道感染病例监测结果[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(4):329-337.
- [2] 苏杭,毛丽,张小峰,等.ACE与ACE2在儿童重症肺炎支原体肺炎中的水平变化及预测价值[J].新医学,2024,55(7):541-548.
- [3] 李燕,邓洁敏,郑丹文.急诊留观肺部感染患者凝血功能与血栓弹力图检测的相关性[J].广东医学,2019,40(15):2187-2191.
- [4] 覃勇民,韦庆,唐毓宜,等.不同严重程度肺炎患者血清D-D、CRP、PCT水平比较[J].检验医学与临床,2019,16(14):2051-2054.
- [5] Min W, Zi-Feng J, Jian-Lin X, et al. Role of the Fibrinogen Degradation Products and D-Dimer in the Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Community-Acquired Pneumonia[J]. Clin Lab, 2018, 64(1):135-140.
- [6] 中华医学会儿科学分会,临床检验学组.儿童肺炎支原体呼吸道感染实验室诊断中国专家共识[J].中华检验医学杂志,2019,42(7):507-513.
- [7] 高海波,郭翠翠,张俊霞,等.重症肺炎胸部CT表现联合CPIS评分对预后的评估价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2024,22(12):64-66.
- [8] 邹小红,凌利芬,刘小晴,等.PCT、hs-CRP、D-D在评估血流感染严重程度及预后不良中的应用价值[J].检验医学与临床,2024,21(8):1149-1152+1156.
- [9] 王程毅,王世彪,吴玲,等.儿童肺炎支原体感染并心力衰竭的高危因素[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(18):1411-1414.
- [10] 梁欢,高焯,苗常青,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值对重症肺炎患者28d死亡风险的预测价值[J].中华危重病急救医学,2019,31(7):827-831.
- [11] 袁璞璐,张竞超.PCI术后患者血小板中miR-26a、miR-223的表达水平与氯吡格雷抵抗的相关性研究[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(10):1250-1253+1268.
- [12] 李孝敏,赵浩亮,马鹏,等.lncRNA GAS5通过下调miR-223的表达提高结肠癌细胞的放射敏感性[J].中华放射医学与防护杂志,2018,38(10):734-740.
- [13] Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, et al. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome[J]. J Exp Med, 2017, 214(6):1737-1752.
- [14] 吕娇燕.mir223调节巨噬细胞TGF-β的表达抑制博来霉素诱导的肺纤维化[C].中国免疫学会,2018:31.
- [15] 王莉莉.PDC-E2反应性CD8+T细胞中miR-223-3p表达的检测及其对细胞凋亡调控机制的研究[D].第二军医大学,2017.

# PLT、NO及TIMP-1水平对剖宫产产后出血患者出血量的预测价值

刘娜\* 薛立梅 杨瑞冰 刘循灿 宁超

**[摘要]** 目的 研究血小板(PLT)、一氧化氮(NO)及基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)水平对剖宫产产后出血患者出血量的预测价值。方法 回顾性纳入自2020年6月至2023年1月邢台市中心医院收治的187例剖宫产患者,经纳入、排除标准剔除36例病例,最终纳入151例病例,采用称重法计算出血量,按照出血量的差异分为大出血组(产后出血量>1 000 mL)和无大出血组(产后出血量<1 000 mL),比较两组一般资料、PLT、NO及TIMP-1水平变化;分析影响剖宫产产后大出血的危险因素,绘制ROC曲线评估PLT、NO及TIMP-1单独及联合对剖宫产产后大出血的预测价值。结果 两组年龄、孕周、孕次、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎盘粘连、胎盘植入比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );大出血组PLT、TIMP-1水平均明显低于无大出血组,流产次数 $\geq 2$ 次、有胎盘早剥、有宫缩乏力、有子宫切口撕裂、瘢痕厚度<0.3 cm占比及NO水平均高于无大出血组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。经logistic多因素分析显示:有宫缩乏力、PLT为 $100\sim 300\times 10^9/L$ 、NO水平上升、TIMP-1水平下降是影响剖宫产产后大出血的危险因素( $P<0.05$ )。依据ROC曲线显示,PLT、NO及TIMP-1联合预测剖宫产产后大出血的敏感度和特异度分别为92.43%、90.27%,AUC为0.890,均高于三指标单独检测( $P<0.05$ )。结论 PLT、TIMP-1水平降低、NO水平上升是影响剖宫产产后大出血的危险因素,三指标联合检测可为临床治疗决策提供一定参考依据。

**[关键词]** PLT; NO; TIMP-1; 剖宫产; 产后出血; 出血量

## The value of PLT, NO and TIMP-1 levels in predicting the amount of bleeding in patients with postpartum hemorrhage after cesarean section

LIU Na\*, XUE Limei, YAHG Ruibing, LIU Xuncan, NING Chao

(Delivery Room, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the value of platelet (PLT), nitric oxide (NO) and matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1) levels in predicting the amount of bleeding in patients with postpartum hemorrhage after cesarean section. **Methods** A total of 187 patients who underwent cesarean sections were admitted to Xingtai Central Hospital from June 2020 to January 2023 and were included in a retrospective study. 36 cases were excluded based on inclusion and exclusion criteria, leaving 151 cases for analysis. Bleeding volume was measured using a weighing method, with patients divided into a massive hemorrhage group (postpartum hemorrhage volume >1000 mL) and a non-massive hemorrhage group (postpartum hemorrhage volume <1 000 mL) based on the difference in bleeding volume. General data, PLT levels, NO levels. And tissue inhibitor of TIMP-1 levels were compared between the two groups. Risk factors for postpartum hemorrhage after cesarean section were analyzed, and the ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of PLT, NO, and TIMP-1 alone and in combination for postpartum hemorrhage after cesarean section. **Results** There were no significant differences in age, gestational age, gravidity, gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, placental adhesion, and placental implantation between the two groups ( $P>0.05$ ). The levels of PLT and TIMP-1 in the massive hemorrhage group were significantly lower than those in the non-massive hemorrhage group. The number of

基金项目:河北省重点研发计划项目(21322608D)

作者单位:邢台市中心医院产房,河北,邢台 054000

\*通信作者:刘娜, E-mail:ln1176548685@163.com

abortions  $\geq 2$  times, placental abruption, uterine atony, uterine incision tear, scar thickness  $< 0.3$  cm and NO levels were higher in the massive hemorrhage group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Logistic multivariate analysis showed that uterine atony, PLT  $100\text{--}300 \times 10^9/L$ , increased NO levels and decreased TIMP-1 levels were risk factors for postpartum hemorrhage after cesarean section ( $P < 0.05$ ). According to the ROC curve, the sensitivity and specificity of PLT, NO, and TIMP-1 in predicting postpartum hemorrhage after cesarean section were 92.43% and 90.27%, respectively. The AUC was 0.890, which was higher than that of the three indicators alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The decrease in PLT and TIMP-1 levels and the increase in NO levels are risk factors that affect postpartum hemorrhage after a cesarean section. The combined detection of these three indicators can provide a basis for clinical treatment decision-making.

**[KEY WORDS]** PLT; NO; TIMP-1; Cesarean section; Postpartum hemorrhage; Bleeding volume

剖宫产术后患者常面临着一定大出血风险,对生命安全构成威胁。鉴于此,有效预测剖宫产患者产后大出血显得尤为重要,可为临床制定和实施针对性干预措施提供重要指导,从而帮助降低风险并保障患者安全<sup>[1]</sup>。血小板(Platelet Count, PLT)计数作为评估凝血功能的重要指标,其下降会导致凝血的第一阶段即血小板黏附过程受到影响<sup>[2]</sup>。一氧化氮(Nitric Oxide, NO)是生物体内具有重要生物学活性的一种气体分子。研究表明,在剖宫产产后出血患者中,血清NO水平通常成呈上升趋势<sup>[3]</sup>。基质金属蛋白酶抑制因子-1(Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1, TIMP-1)作为一种酶,对细胞外基质的降解具有显著抑制作用;当这种抑制因子与基质金属蛋白酶之间的平衡状态受到破坏时,可能引发子宫内膜损伤,影响女性生殖健康<sup>[4]</sup>。对此,本文旨在探讨PLT、NO及TIMP-1水平对剖宫产产后出血患者出血量的预测价值,以期为进一步的临床预测和干预措施提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性纳入自2020年6月至2023年1月邢台市中心医院收治的187例剖宫产患者,纳入标准:①定期孕检,建档记录,超声提示为单活胎;②符合剖宫产手术指征,无手术、用药禁忌症;③无精神、心理障碍;排除标准:①伴有严重心、肾等器官功能障碍;②凝血功能异常;③患有严重的妇科疾病;④患有严重内分泌、感染性疾病、生殖系统肿瘤者。

经纳入、排除标准剔除36例病例,最终纳入151例病例。151例患者采用称重法计算出血量,按照出血量的差异分为大出血组53例(产后出血量 $> 1\ 000$  mL)和无大出血组98例(产后出血量 $< 1\ 000$  mL)<sup>[5]</sup>,大出血组年龄平均为(28.33 $\pm$ 3.22)岁,平均孕周为(39.40 $\pm$ 1.34)周,平均孕次

(2.27 $\pm$ 0.29)次。无大出血组平均年龄为(28.89 $\pm$ 3.11)岁,均孕周为(39.70 $\pm$ 1.22)周,平均孕次(2.32 $\pm$ 0.32)次。两组患者病例资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

抽取所有患者清晨空腹静脉血5 mL,2 mL放置无抗凝剂试管,3 mL放置EDTA-K<sub>2</sub>试管内。无抗凝剂试管血液行离心(4 000 r/min,离心半径10 cm,15 min),取上清液,放置 $-20^\circ\text{C}$ 冰箱保存待测。使用帝迈血球分析仪血球分析仪(济南江雪医疗器械有限公司)对EDTA-K<sub>2</sub>试管血液行PLT检测,通过酶联免疫吸附法对无抗凝剂试管血液行NO及TIMP-1水平检测,试剂盒来自上海劲马生物科技有限公司。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )描述,用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 $\chi^2$ 检验。采用受试者工作特性(ROC)曲线评估PLT、NO及TIMP-1水平对剖宫产产后出血的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组年龄、孕周、孕次、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎盘粘连、胎盘植入比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );大出血组流产次数 $\geq 2$ 次、有胎盘早剥、有宫缩乏力、有子宫切口撕裂及瘢痕厚度 $< 0.3$  cm占比均高于无大出血组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组PLT、NO及TIMP-1水平比较

大出血组PLT、TIMP-1水平明显低于无大出血组,NO水平明显高于无大出血组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

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

| 项目      | 大出血组<br>(n=53) | 无大出血组<br>(n=98) | $\chi^2/t$ 值 | P值     |
|---------|----------------|-----------------|--------------|--------|
| 年龄(岁)   | 28.33±3.22     | 28.89±3.11      | 1.043        | 0.298  |
| 孕周(周)   | 39.40±1.34     | 39.70±1.22      | 1.392        | 0.165  |
| 孕次(次)   | 2.27±0.29      | 2.32±0.32       | 0.946        | 0.345  |
| 妊娠期高血压  | 15(28.30)      | 25(25.51)       | 0.137        | 0.710  |
| 妊娠期糖尿病  | 18(33.96)      | 28(15.30)       | 0.471        | 0.492  |
| 流产次数(次) |                |                 | 21.939       | <0.001 |
| ≥2次     | 21(39.62)      | 8(8.16)         |              |        |
| <2次     | 32(60.38)      | 90(91.84)       |              |        |
| 胎盘粘连    | 10(18.87)      | 9(9.18)         | 2.932        | 0.086  |
| 胎盘早剥    | 10(18.87)      | 3(3.06)         | 10.922       | <0.001 |
| 胎盘植入    | 10(18.87)      | 8(8.16)         | 3.754        | 0.052  |
| 子宫切口撕裂  | 23(43.40)      | 5(5.10)         | 33.395       | <0.001 |
| 宫缩乏力    | 28(53.83)      | 22(22.44)       | 14.335       | <0.001 |
| 瘢痕厚度    |                |                 |              |        |
| <0.3 cm | 22(41.51)      | 19(19.39)       |              |        |
| ≥0.3 cm | 31(58.49)      | 79(80.61)       | 8.510        | 0.003  |

表2 两组PLT、NO及TIMP-1水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | PLT( $\times 10^9/L$ ) | NO( $\mu\text{mol/L}$ ) | TIMP-1( $\mu\text{g/L}$ ) |
|-------|----|------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 无大出血组 | 98 | 199.49±20.21           | 28.25±6.25              | 131.89±17.79              |
| 大出血组  | 53 | 182.21±16.09           | 42.14±7.47              | 111.29±22.11              |
| t值    |    | 11.064                 | 31.875                  | 24.614                    |
| P值    |    | <0.001                 | <0.001                  | <0.001                    |

### 2.3 影响剖宫产产后大出血的危险因素分析

经 logistic 多因素分析显示:有宫缩乏力、PLT 为 100~300 $\times 10^9/L$ 、NO 水平上升、TIMP-1 水平下降是影响剖宫产产后大出血的危险因素( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 PLT、NO 及 TIMP-1 对剖宫产产后大出血的预测价值

依据 ROC 曲线可知,PLT、NO 及 TIMP-1 联合预测剖宫产产后大出血的敏感度和特异度分别为

92.43%、90.27%,AUC 为 0.890,高于三指标单独检测( $P<0.05$ )。见表4、图1。

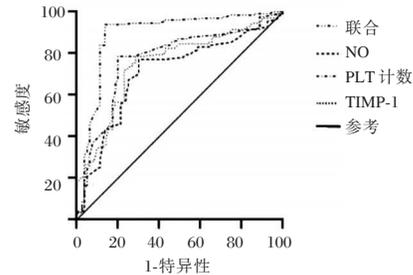


图1 PLT、NO 及 TIMP-1 对剖宫产产后大出血的 ROC 曲线

## 3 讨论

PLT 常用于评估血液中血小板的数量,在血液凝固过程中起着至关重要的作用。研究报道,当 PLT 降低时,血液的凝固能力会受到一定影响,进而增加剖宫产产后出血风险。NO 是一种重要的血管活性物质,具有扩张血管的作用<sup>[6]</sup>。正常情况下,NO 有利于维持血管的正常张力和血流的稳定性。TIMP-1 在血管生成中发挥着精细的调控作用,能够有效激活血小板并加速组织损伤后的修复过程。国外研究表明,TIMP-1 的表达水平与产后出血的发生密切相关<sup>[7]</sup>。在本研究中,发现大出血组 PLT、TIMP-1 水平均明显低于无大出血组,NO 明显高于无大出血组。分析原因可能是:在剖宫产大出血情况下,血小板的大量消耗是显著特征之一,而上述血小板被迅速动员至出血部位,参与血栓的形成以遏制出血,从而直接导致循环中的血小板计数急剧下降。值得注意的是,上述血小板消耗通常具有暂时性,在极端出血情况下,血小板再生速度可能不

表3 剖宫产产后大出血的危险因素分析

| 因素     | 赋值   | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | OR(95%CI)值           | P 值    |
|--------|--|-----------|-------|-----------------|----------------------|--------|
| 流产次数   | <2次=0, ≥2次=1   | 0.827     | 0.354 | 7.135           | 2.286(1.142~4.576)   | 0.827  |
| 宫缩乏力   | 否=0, 是=1   | 1.755     | 0.871 | 4.059           | 5.786(1.049~31.919)  | 0.044  |
| 胎盘早剥   | 否=0, 是=1   | 0.155     | 0.382 | 0.166           | 1.168(2.224~5.632)   | 0.684  |
| 子宫切口撕裂 | 否=0, 是=1   | 1.076     | 0.215 | 2.846           | 2.932(1.924~4.470)   | 0.086  |
| 瘢痕厚度   | ≥0.3 cm=0, <0.3 cm=1   | 0.771     | 0.031 | 0.560           | 2.161(2.034~2.297)   | 0.454  |
| PLT    | <100 $\times 10^9/L$ , >300 $\times 10^9/L$ =0, 100-300 $\times 10^9/L$ =1 | 1.489     | 0.660 | 7.862           | 4.432(1.215~16.160)  | <0.001 |
| NO     | 实测值  | 0.754     | 0.373 | 6.238           | 2.624(1.333 ~ 7.523) | 0.015  |
| TIMP-1 | 实测值  | 1.453     | 0.566 | 7.462           | 4.275(1.410~12.966)  | 0.006  |

表4 PLT、NO 及 TIMP-1 对剖宫产产后大出血的预测价值

| 预测因子   | 敏感度(%) | 特异度(%) | ACU   | 95%CI       | P 值    |
|--------|--------|--------|-------|-------------|--------|
| PLT    | 79.28  | 85.57  | 0.769 | 0.701~0.837 | <0.001 |
| NO     | 72.81  | 84.35  | 0.708 | 0.636~0.781 | <0.001 |
| TIMP-1 | 75.64  | 86.56  | 0.751 | 0.681~0.822 | <0.001 |
| 联合     | 92.43  | 90.27  | 0.890 | 0.837~0.944 | <0.001 |

足以弥补其快速消耗,因此表现出显著的计数偏低现象<sup>[8]</sup>。值得注意的是,尽管产后出血量超过1 000 mL的患者预期会有更低的小血小板计数,但研究报道,产后出血量小于此阈值的患者反而表现出更低PLT,这可能与个体差异、出血速度及前期治疗干预等多种因素有关<sup>[9]</sup>。其次,大出血作为一种强烈的应激反应,易触发体内复杂生理反应链;在上述过程中,血管内皮细胞及其他细胞可能会释放更多的NO,这一变化旨在调节血管张力,但可能影响机体内NO正常生成与代谢平衡,导致大出血组NO水平高于无大出血组<sup>[10]</sup>。另一方面,剖宫产大出血往往伴随子宫等关键组织严重损伤,触发机体修复机制的同时,TIMP-1生成与分布因复杂分子机制影响可能受限;此外,大出血导致的强烈应激状态和过度炎症反应进一步抑制TIMP-1生成与释放,使其难以在细胞外基质重构与组织修复中发挥关键作用,上述变化包括基因表达、转录后调控及翻译后修饰等多个层面分子机制,共同导致TIMP-1水平在大出血组中低于无大出血组<sup>[11-12]</sup>。

进一步logistic多因素分析提示上述因素在剖宫产产后大出血的发生、发展中扮演着重要角色。此外,当出血量达到或超过1 000 mL时,产妇可能面临严重的生理挑战,包括血容量下降、凝血功能障碍等,危及产妇生命安全。本研究选择1 000 mL作为大出血的阈值,旨在更准确地评估相关生物标志物在预测剖宫产产后大出血中的价值,为临床干预提供更为科学的依据<sup>[13]</sup>。近年来,越来越多的学者致力于产后出血检测中的生物标志物水平研究,认为其可能成为预测产后出血风险及评估其严重程度新热点,同时,也强调了整合多指标综合分析以增强预测的准确性<sup>[14-15]</sup>。本次研究结果依据ROC曲线可知,PLT、NO及TIMP-1联合预测剖宫产产后大出血的AUC为0.890,高于三指标单独检测,说明PLT、NO及TIMP-1联合检测能够更全面地预测剖宫产产后大出血。与单独检测相比,联合检测敏感度、特异度及准确性更高,可能是因为联合检测通过综合考虑多个生物标志物的变化,可捕捉到更多与产后出血相关的生物学信息,为临床预测提供更为可靠和精确的依据。

综上所述,PLT、TIMP-1水平降低、NO水平上升是影响剖宫产产后大出血的危险因素,三指

标联合检测可为临床治疗决策提供一定参考依据。

## 参考文献

- [1] Maeda H, Minayoshi Y, Ichimizu S, et al. Repeated Administration of Kupffer Cells - Targeting Nanoantioxidant Ameliorates Liver Fibrosis in an Experimental Mouse Model[J]. *Biol Pharm bull*, 2020, 43(1):93-101.
- [2] 龙驭云,沈立平,杨月华,等. 二孩剖宫产产后出血危险因素及与宫内节育器相关性[J]. *中国计划生育学杂志*, 2023,31(1):112-116.
- [3] Li SP, Cao D, He JH, et al. High platelet count predicts poor prognosis in HCC patients undergoing TACE: a propensity score-matched analysis[J]. *Exp Rev gastroenterol hepatology*, 2022,16(2):193-199.
- [4] 朱立艳,耿炜,李晓鹏,等. 血清TIMP-1、TGF- $\beta$ 1水平对瘢痕子宫再次妊娠产后出血的预测价值[J]. *局解手术学杂志*, 2023,32(10):882-885.
- [5] 陶丽杰,贺琰. 剖宫产术后晚期产后出血病因调查和干预对策分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021,36(19):4536-4539.
- [6] 李小庆,邓小凤. 再次剖宫产产后出血的发生率及相关因素分析[J]. *重庆医学*, 2020,49(9):1478-1481.
- [7] Deng J, Chen Y, Zhang S, et al. Mindray SF-Cube technology: An effective way for correcting platelet count in individuals with EDTA dependent pseudo thrombocytopenia[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502:99-101.
- [8] Zhang Y, Gu H, Chen Q, et al. Low Platelet Counts at Diagnosis Predict Better Survival for Patients with Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia[J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(1):9-18.
- [9] 顾晓荔,吴新华,姬梦鸽,等. 子宫内膜异位症患者血清TIMP-1、MCP-1、MMP-9水平及与不孕的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020,12(2):234-238.
- [10] 梁帅,吴慧雯,邓世豪,等. 关节镜微创手术联合富血小板血浆对半月板损伤的早期临床治疗效果[J]. *保健医学研究与实践*, 2023,20(11):62-66+83.
- [11] Duda I, Krzych U, Jdrzejowska-Szypuka H, et al. Plasma Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 as Prognostic Biomarkers in Critically Ill Patients[J]. *Open Med*, 2020, 15(1):50-56.
- [12] Koidou VP, Chatzopoulos GS, Tomas I, et al. Expression of gingival crevicular fluid markers during early and late healing of intrabony defects after surgical treatment: a systematic review[J]. *Clin Oral investig*, 2020, 24(1):487-502.
- [13] 李涛,卫蕾,吴琳,等. 马来酸麦角新碱注射液预防阴道分娩产后出血的多中心临床研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022,53(2):316-320.
- [14] 范宝玉,王娟,赵海磊. 皮下注射低分子肝素钙对烧伤植皮后深静脉血栓形成、创面愈合及感染率的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2017,18(3):141-144.
- [15] 陈悦丹,刘焕光,孙雪飞,等. 伊布替尼联合化疗治疗复发难治原发性中枢神经系统淋巴瘤的初步探讨[J]. *中华神经外科杂志*, 2020,36(10):1047-1051.

# 非瓣膜性房颤患者外周血 REV-ERB $\alpha$ mRNA、miRNA-296-3p 表达与心房重构的关系

王伟鑫\* 刘雪霞 王媛 陈佳 周志明 陈健超

**[摘要]** **目的** 探究非瓣膜性房颤(NVAF)患者外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 表达与心房重构的关系。**方法** 选择2020年7月至2023年7月于郑州市第七人民医院就诊的NVAF患者262例作为NVAF组,选择同期来本院体检的健康人100名作为对照组。记录两组一般资料及血糖、血脂等实验室指标,并比较两组外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 水平、超声心电图,分析外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 对NVAF的诊断价值。将NVAF患者分成阵发性心房颤动组( $n=68$ )、持续性心房颤动组( $n=99$ )、永久性心房颤动组( $n=95$ ),比较三组的外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 水平,分析外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 水平与心房重构指标的关系。**结果** NVAF组的 REV-ERB $\alpha$  mRNA 水平低于对照组,miRNA-296-3p 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );NVAF组的 LVEF、LVEDD 水平均低于对照组,LAD 水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );ROC 曲线分析发现,外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 联合诊断NVAF时的 AUC 为 0.922,高于单一指标的 0.856、0.862;三组 REV-ERB $\alpha$  mRNA 比较:阵发性心房颤动组>持续性心房颤动组>永久性心房颤动组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );三组 miRNA-296-3p 比较:阵发性心房颤动组<持续性心房颤动组<永久性心房颤动组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );NVAF 组患者外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA 与 LVEF、LVEDD 成正相关( $P<0.05$ )、与 LAD 成负相关( $P<0.05$ ),miRNA-296-3p 水平与 LVEF、LVEDD 成负相关( $P<0.05$ )、与 LAD 成正相关( $P<0.05$ )。**结论** NVAF 患者的外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA 水平低于健康人群,miRNA-296-3p 水平高于健康人群,两指标与患者病情进展相关,联合检查可为临床诊断提供更多参考。

**[关键词]** 非瓣膜性房颤; REV-ERB $\alpha$ ; miRNA-296-3p; 心房重构

## Relationship between peripheral blood REV-ERB $\alpha$ mRNA and miRNA-296-3p expressions and atrial remodeling in patients with non-valvular atrial fibrillation

WANG Weixin\*, LIU Xuexia, WANG Yuan, CHEN Jia, ZHOU Zhiming, CHEN Jianchao

(Heart Transplantation Center of the 7th People's Hospital of Zhengzhou/Henan Key Laboratory of Cardiac Reconstruction and Transplantation, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship between peripheral blood REV-ERB $\alpha$  mRNA, miRNA-296-3p and atrial remodeling in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods** A total of 262 patients with NVAF and 100 healthy controls at the 7th People's Hospital of Zhengzhou were enrolled as the NVAF group and the control group between July 2020 and July 2023, respectively. General data, blood glucose, blood lipid, and other laboratory indexes were recorded for both groups. The levels of peripheral blood REV-ERB $\alpha$  mRNA and miRNA-296-3p, and ultrasonic electrocardiogram in the two groups were compared. The diagnostic value of peripheral blood REV-ERB $\alpha$  mRNA and miRNA-296-3p for NVAF was analyzed. NVAF patients were further divided into paroxysmal atrial fibrillation group ( $n=68$ ), persistent atrial fibrillation group ( $n=99$ ) and permanent atrial fibrillation group ( $n=95$ ). Levels of peripheral blood REV-ERB $\alpha$  mRNA and miRNA-296-3p were compared among the three groups. The relationship between peripheral blood REV-

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018020861)

作者单位:郑州市第七人民医院心脏移植中心/河南省心脏重构与移植重点实验室,河南,郑州 450000

\*通信作者:王伟鑫, E-mail: 1160816288@qq.com

ERB $\alpha$  mRNA, miRNA-296-3p and atrial remodeling indexes was analyzed. **Results** The REV-ERB $\alpha$  mRNA level in the NVAF group was lower than that in the control group, while the miRNA-296-3p level was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) in the NVAF group were lower than those in the control group, while left atrium diameter (LAD) was longer than that in the control group ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of REV-ERB $\alpha$  mRNA combined with miRNA-296-3p in diagnosing NVAF was 0.922, higher than that of a single index (0.856, 0.862). In the paroxysmal atrial fibrillation group, persistent atrial fibrillation group and permanent atrial fibrillation group, the REV-ERB $\alpha$  mRNA level gradually decreased, while the miRNA-296-3p level increased ( $P<0.05$ ). In the NVAF group, peripheral blood REV-ERB $\alpha$  mRNA was positively correlated with LVEF and LVEDD ( $P<0.05$ ), while negatively correlated with LAD ( $P<0.05$ ). The level of miRNA-296-3p was negatively correlated with LVEF and LVEDD ( $P<0.05$ ), while positively correlated with LAD ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Compared to healthy individuals, the levels of peripheral blood REV-ERB $\alpha$  mRNA are lower, while the levels of miRNA-296-3p are higher in NVAF patients. These two indicators are correlated with disease progression, and their combined detection can provide more information for clinical diagnosis.

**[KEY WORDS]** Non-valvular atrial fibrillation; REV-ERB $\alpha$ ; MiRNA-296-3p; Atrial remodeling

非瓣膜性房颤 (nonvalvular atrial fibrillation, NVAF) 是常见的心律失常, 好发于老年患者, 会影响患者心功能, 易在心房尤其是在左心耳内形成血栓, 增加患者脑血管事件发生风险<sup>[1]</sup>。心房重构在 NVAF 发生和发展过程中发挥重要作用, 其根本原因是心肌纤维化, 而炎症反应、氧化应激等均与心肌纤维化相关<sup>[2]</sup>。miRNA-296-3p 位于染色体 20q13.32 处, 参与调控细胞增殖、凋亡和迁移及血管生成等生命活动, 既往多认为其与肺癌、乳腺癌等疾病进展相关, 近来研究表明其与 NVAF 的发生及发展也有一定关系<sup>[3]</sup>。REV-ERB $\alpha$  是由 NR1D1 基因编码的昼夜节律核受体, 属于配体激活转录因子之一, 能够调节脂质代谢及炎症反应, 参与神经炎症、学习记忆、动脉粥样硬化等过程, 在心脑血管疾病的发展中发挥重要调节作用<sup>[4]</sup>。本研究旨在检测 NVAF 患者外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 的表达水平, 并分析两指标与患者心房重构的关系, 以期为临床治疗提供参考, 报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2020 年 7 月至 2023 年 7 月于郑州市第七人民医院就诊的 NVAF 的患者 262 例作为 NVAF 组, 纳入标准: ①参照《心房颤动: 目前的认识和治疗建议 (2018)》<sup>[5]</sup> 标准, 经心电图显示 P 波消失, f 波代之, 频率 350~600 次/分, QRS 波节律绝对不规则; 且患者无风湿性二尖瓣狭窄、机械/生物瓣膜置换、二尖瓣修复等; ②发病时间 >3 个月; ③患者临床资料完整。排除标准: ①既往存在心脏瓣膜

病病史患者; ②存在风湿性心脏病、扩张性心肌病患者; ③合并恶性肿瘤患者; ④存在甲状腺功能亢进患者; ⑤患者肝、肾功能严重不全患者; ⑥存在视听障碍患者; ⑦存在严重感染患者。并根据《美国心房颤动治疗指南》<sup>[6]</sup> 将 NVAF 患者分成阵发性心房颤动组 ( $n=68$ )、持续性心房颤动组 ( $n=99$ )、永久性心房颤动组 ( $n=95$ )。选择同期来本院体检的健康人 100 名作为对照组。研究对象均知情并同意参与本研究, 本研究经医学伦理委员会同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

所有受试者入组后, 收集其一般信息, 包括年龄、性别、身高、体重、是否吸烟、饮酒等, 并收集其血糖、血压、血脂相关信息。

#### 1.2.2 外周血 REV-ERB $\alpha$ mRNA、miRNA-296-3p 检测

所有受试者抽取清晨空腹静脉血 4 mL, 将试管放入离心机中, 设置离心机半径为 15 cm, 离心转速为 3 000 rpm, 离心 10 min 后, 小心取出试管, 分离上层血浆, 使用 TRIZOL (Invitrogen, USA) 提取样本总 RNA; 利用反转录试剂盒 (Takara, Japan) 将 1  $\mu$ g 总 RNA 反转录成 cDNA。REV-ERB $\alpha$  的引物序列: 上游: GCAAGGGCTTTTCCGTCG, 下游: GCGGACGATGGAGCAATTCT, PCR 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 3 min; (95 $^{\circ}$ C 10 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s)  $\times$  40 循环; 65 $^{\circ}$ C 5 s; 95 $^{\circ}$ C 5 s 终止反应。miRNA-296-3p 的引物序列: 上游 CTCGCTTCGGCAGCACA; 下游 GTG-CAGGTGGGTCCGA, PCR 反应条件: 94 $^{\circ}$ C 5 min; (94 $^{\circ}$ C 45 s, 67 $^{\circ}$ C 45 s, 72 $^{\circ}$ C 60 s)  $\times$  36 循环; 72 $^{\circ}$ C 10 s

终止反应。U6 表达用于内部对照, U6 引物: U6-F: 5-GCGCGTGCTGAAGCGTTC-3, U6-R: 5-GTG-CAGGGTCCGAGGT-3。REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 的表达水平通过 SYBR Premix Ex Taq TM II (Takara, Japan) 定量分析, 并采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  方法计算。本研究 miRNA 引物及内参 U6 引物均由天跟生物科技有限公司合成并提供。

### 1.2.3 超声心电图检测

所有对象采用飞利浦 EPIQ7 彩色多勒普超声监测仪及三维超声心动图, 测定和左房内径(left atrium diameter, LAD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析, 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用  $t$  检验; 计数资料以  $n(\%)$  表示, 采用  $\chi^2$  检验, 采用 Pearson 相关性分析外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 表达水平与心房重构指标的相关性; 采用 ROC 曲线分析外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 对 NVAF 的预测价值, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料及实验室检查结果比较

两组年龄、性别、吸烟者、饮酒者、BMI、血压、血糖、血脂水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), NVAF 组的 REV-ERB $\alpha$  mRNA 水平低于对照组, miRNA-296-3p 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组超声心动图比较

NVAF 组的 LVEF、LVEDD 水平低于对照组, NVAF 组的 LAD 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 外周血 REV-ERB $\alpha$ mRNA、miRNA-296-3p 对 NVAF 的诊断价值

ROC 曲线分析发现, 外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 联合诊断 NVAF 时的 AUC 为 0.922, 高于单一指标的 0.856、0.862, 见表 3、图 1。

### 2.4 NVAF 组不同亚型的外周血 REV-ERB $\alpha$ mRNA、miRNA-296-3p 表达水平比较

三组 REV-ERB $\alpha$  mRNA 比较: 阵发性心房颤动组 > 持续性心房颤动组 > 永久性心房颤动组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 三组 miRNA-296-3p 比

表 1 两组一般资料及实验室检查结果比较 [ $(\bar{x} \pm s), n(\%)$ ]

| 因素                    | NVAF 组<br>(n=262) | 对照组<br>(n=100)    | $t/\chi^2$ 值 | P 值    |
|-----------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁)                 | 68.15 $\pm$ 7.49  | 69.43 $\pm$ 7.15  | 1.472        | 0.142  |
| 性别                    |                   |                   |              |        |
| 男                     | 158(60.31)        | 54(54.00)         |              |        |
| 女                     | 104(39.69)        | 46(46.00)         | 1.186        | 0.276  |
| 吸烟者                   | 96(36.64)         | 40(40.00)         | 0.348        | 0.555  |
| 饮酒者                   | 125(47.71)        | 42(42.00)         | 0.949        | 0.330  |
| BMI(kg/L)             | 25.01 $\pm$ 3.67  | 24.53 $\pm$ 3.18  | 1.153        | 0.250  |
| 收缩压(mmHg)             | 128.45 $\pm$ 8.06 | 130.04 $\pm$ 7.13 | 1.731        | 0.084  |
| 舒张压(mmHg)             | 65.04 $\pm$ 9.27  | 66.19 $\pm$ 8.42  | 1.082        | 0.280  |
| 空腹血糖(mmol/L)          | 5.16 $\pm$ 1.13   | 5.20 $\pm$ 1.05   | 0.307        | 0.759  |
| TC(mmol/L)            | 3.38 $\pm$ 0.77   | 3.43 $\pm$ 0.81   | 0.545        | 0.586  |
| TG(mmol/L)            | 1.49 $\pm$ 0.41   | 1.52 $\pm$ 0.38   | 0.635        | 0.526  |
| LDL-C(mmol/L)         | 1.75 $\pm$ 0.29   | 1.81 $\pm$ 0.34   | 1.676        | 0.095  |
| HDL-C(mmol/L)         | 1.09 $\pm$ 0.31   | 1.14 $\pm$ 0.25   | 1.443        | 0.150  |
| REV-ERB $\alpha$ mRNA | 0.56 $\pm$ 0.15   | 1.03 $\pm$ 0.27   | 20.969       | <0.001 |
| miRNA-296-3p          | 3.82 $\pm$ 0.69   | 1.26 $\pm$ 0.34   | 34.472       | <0.001 |

表 2 两组超声心动图比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | n   | LVEF(%)          | LAD(mm)          | LVEDD(mm)        |
|--------|-----|------------------|------------------|------------------|
| NVAF 组 | 262 | 52.14 $\pm$ 5.05 | 40.39 $\pm$ 4.26 | 46.14 $\pm$ 6.73 |
| 对照组    | 100 | 58.27 $\pm$ 6.83 | 35.13 $\pm$ 4.09 | 49.02 $\pm$ 5.28 |
| t 值    |     | 9.319            | 10.619           | 3.850            |
| P 值    |     | <0.001           | <0.001           | <0.001           |

表 3 外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 对 NVAF 的预测价值

| 因素                    | AUC   | Cutoff 值 | 敏感度   | 特异度   | 95%CI       | P 值    |
|-----------------------|-------|----------|-------|-------|-------------|--------|
| REV-ERB $\alpha$ mRNA | 0.856 | 0.78     | 0.878 | 0.780 | 0.814-0.905 | <0.001 |
| miRNA-296-3p          | 0.862 | 2.12     | 0.821 | 0.860 | 0.823-0.901 | <0.001 |
| 联合                    | 0.922 |          | 0.901 | 0.770 | 0.892-0.950 | <0.001 |

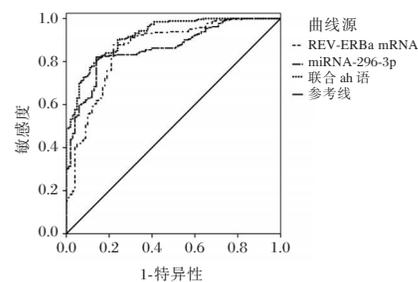


图 1 外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 诊断 NVAF 的 ROC 曲线

较: 阵发性心房颤动组 < 持续性心房颤动组 < 永久性心房颤动组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 外周血 REV-ERB $\alpha$ mRNA、miRNA-296-3p 表达水平与心房重构指标的相关性分析

NVAF 组患者外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA 与 LVEF、LVEDD 成正相关 ( $P < 0.05$ )、与 LAD 成负相关 ( $P < 0.05$ ), miRNA-296-3p 水平与 LVEF、LVEDD 成负相关 ( $P < 0.05$ )、与 LAD 成正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表4 NVAF组不同亚型的外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | n  | REV-ERB $\alpha$ mRNA         | miRNA-296-3p                  |
|----------|----|-------------------------------|-------------------------------|
| 阵发性心房颤动组 | 68 | 0.71 $\pm$ 0.18               | 2.34 $\pm$ 0.56               |
| 持续性心房颤动组 | 99 | 0.59 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>  | 3.62 $\pm$ 0.78 <sup>a</sup>  |
| 永久性心房颤动组 | 95 | 0.42 $\pm$ 0.11 <sup>ab</sup> | 5.09 $\pm$ 1.12 <sup>ab</sup> |
| F 值      |    | 81.766                        | 199.670                       |
| P 值      |    | <0.001                        | <0.001                        |

注:与阵发性心房颤动组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与持续性心房颤动组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表5 外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 表达水平与心房重构指标的相关性

| 相关因素  | REV-ERB $\alpha$ mRNA |        | miRNA-296-3p |        |
|-------|-----------------------|--------|--------------|--------|
|       | r 值                   | P 值    | r 值          | P 值    |
| LVEF  | 0.539                 | <0.001 | -0.512       | <0.001 |
| LAD   | -0.607                | <0.001 | 0.593        | <0.001 |
| LVEDD | 0.594                 | <0.001 | -0.567       | <0.001 |

### 3 讨论

研究表明<sup>[7-9]</sup>,miR-29a 能通过抑制 c-Jun 氨基端蛋白激酶(JNK)信号通路来介导房颤模型大鼠的心房结构重构。动物研究表明<sup>[10]</sup>,发生房颤小鼠的 miR-122 表达显著高于对照组,miR-122 可能通过影响细胞外调节蛋白激酶(ERK)的表达来参与房颤心肌细胞增殖及凋亡过程<sup>[11]</sup>。

本研究中,两组年龄、性别、吸烟者、饮酒者、BMI、血压、血糖、血脂水平比较差异无统计学意义。NVAF 组 LVEF、LVEDD 水平低于对照组,miRNA-296-3p 水平、LAD 水平高于对照组,提示与健康人群比较,NVAF 患者出现心房重构且 miRNA-296-3p 水平异常。当 NVAF 发生时,患者的左心房功能均有不同程度减弱,左心房收缩功能受限,导致血液无法有效进入左室使得左房压力升高,导致 LAD 增大,而 LAD 的增大提示左心房肌纤维的改变和左心房结构发生重构<sup>[12]</sup>。进一步研究发现,NVAF 三亚组的 miRNA-296-3p 水平比较存在差异,永久性心房颤动组的 miRNA-296-3p 水平高于阵发性心房颤动组、持续性心房颤动组,且 miRNA-296-3p 水平与 LVEF、LVEDD 成负相关,与 LAD 成正相关,提示 miRNA-296-3p 水平与患者病情进展相关。薛睿等<sup>[13]</sup>研究表明,miRNA-296-3p 能够通过调控 SCN5A 的 mRNA 和蛋白表达来参与心房颤动的发生,且其水平与左心房房内径、心房颤动持续时长相关。

近来研究表明<sup>[14]</sup>,NVAF 的发生存在一定的昼夜节律性,而昼夜节律的分子机制受到昼夜节律

基因的调控,当生物钟系统异常时,机体正常机能受到影响,可能会产生代谢综合征及心血管疾病<sup>[15]</sup>。有研究认为<sup>[16]</sup>,REV-ERB $\alpha$  可能通过抑制 PAI-1 表达而具有抗动脉粥样硬化作用,进而参与心血管疾病的进展。本研究中,NVAF 组的 REV-ERB $\alpha$  mRNA 水平低于对照组,提示 NVAF 组患者的 REV-ERB $\alpha$  mRNA 表达存在异常。同时发现,NVAF 三亚组中 REV-ERB $\alpha$  mRNA 水平比较存在差异,永久性心房颤动组的 REV-ERB $\alpha$  mRNA 水平低于阵发性心房颤动组、持续性心房颤动组,NVAF 组患者外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA 与 LVEF、LVEDD 成正相关,与 LAD 成负相关,提示 REV-ERB $\alpha$  mRNA 表达与 NVAF 的疾病进展及心房重构相关。徐乐等<sup>[17]</sup>研究表明,REV-ERB $\alpha$  mRNA 在房颤患者中表达下降,其可能通过调控 NLRP3 炎症小体的表达来参与房颤的发生及发展。进一步 ROC 曲线分析发现,外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA、miRNA-296-3p 联合诊断 NVAF 的 AUC 为 0.922,高于单一指标的 0.856、0.862,提示临床联合检测能为临床诊断 NVAF 提供更准确的参考。

综上,NVAF 患者的外周血 REV-ERB $\alpha$  mRNA 低于健康人群,miRNA-296-3p 水平高于健康人群,两指标与患者病情进展相关,联合检查可为临床诊断提供更多参考。

### 参考文献

- [1] 丁遥遥,吕佳龙,王亚楠,等.基于计划行为理论和助推策略的非瓣膜性房颤患者抗凝治疗依从方案的构建与应用[J].保健医学研究与实践,2023,20(2):206-211.
- [2] 郭辉辉,宋瑞,李柏林,等.非瓣膜性房颤患者左心房结构与左心耳自发显影,左心耳血栓的相关性研究[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(7):839-847.
- [3] Angelopoulos A, Oikonomou E, Vogiatzi G, et al. MicroRNAs as Biomarkers in Hypertrophic Cardiomyopathy: Current State of the Art [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(36): 7400-7412.
- [4] 李文强,张新晨.生物钟基因 Rev-erb 和 ROR 在抗炎及免疫调节中的作用研究进展[J].中国现代医学杂志,2022,32(11):67-72.
- [5] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会心房颤动防治专家工作委员会.心房颤动:目前的认识和治疗建议(2018)[J].中华心律失常学杂志,2018,22(4):279-346.
- [6] Ueno H, Imamura T, Tanaka S, et al. Left atrial appendage closure for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: A current overview[J]. J Cardiol, 2023, 81(5):420-428.

# 兰州地区492例婴幼儿AD患儿过敏原IgE检测结果分析

俞韶华 任润霞 柳文红 袁媛 亢婷 张任娟 何春峰\*

**【摘要】** 目的 分析兰州地区来源的492例婴幼儿特应性皮炎(AD)患儿过敏原检测结果,为本地区婴幼儿AD的预防和治疗提供依据。**方法** 统计2023年3月至2024年3月就诊于甘肃省中心医院皮肤科门诊的492例婴幼儿。AD患儿的特异性IgE(sIgE)抗体过敏原数据。**结果** 492例患者中,婴儿期(<1岁)220人,幼儿期(1~3岁)272人,检测出一种及以上过敏的患者共281人(57.1%)。29项过敏原中,牛奶阳性率最高,其次由高到低依次为猫毛、鸡蛋蛋白、狗毛、小麦/荞麦、户尘螨、蒿,其余过敏原阳性率均低于5.0%。婴儿、幼儿患者吸入性、吸入性合并食源性、鸡蛋蛋白、虾蟹、蒿、矮豚草、霉菌组合阳性率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 本地区492例AD婴幼儿患儿中,食源性过敏主要为牛奶、鸡蛋蛋白、小麦/荞麦、花生/黄豆,吸入性过敏主要为猫毛、狗毛、户尘螨、蒿,年龄因素与过敏原种类有一定相关性。本研究可为兰州市婴幼儿AD防治提供参考依据。

**【关键词】** 婴幼儿; 特应性皮炎; 变应原; 特异性IgE

## Analysis of allergen IgE in 492 infants and young children with AD in Lanzhou

YU Shaohua, REN Runxia, LIU Wenhong, YUAN Yuan, KANG Ting, ZHANG Renjuan, HE Chunfeng\*

(Department of Dermatology, Gansu Provincial Central Hospital/Gansu Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Lanzhou, Gansu, China, 730000)

**【ABSTRACT】** **Objective** To analyze the allergen detection results of 492 infants with atopic dermatitis (AD) in Lanzhou area and provide a basis for the prevention and treatment of AD in infants in this area. **Methods** Data on allergen specific IgE (sIgE) antibodies of 492 patients under three years age with atopic dermatitis who treated in the dermatology clinic at our hospital during the period of March 2023 to March 2024 were selected to analyse. **Results** Out of the 492 patients, which included 220 in infants (<1 year) and 272 early childhood patients (1 to 3 years), 281 (57.1%) were found to have one or more allergies. Among the 29 allergens tested, milk had the highest positive rate, followed by cat hair, egg white, dog hair, wheat/buckwheat, house dust mite, and *Artemisia vulgaris* in descending order. The positive rates for the other allergens were all under 5.0%. The positive rates for inhalation allergies, inhalation combined with foodborne allergies, egg white allergies, shrimp crab allergies, Artemisia allergies, dwarf ragweed allergies, and mold combination allergies were significantly different between infants and young children ( $P<0.05$ ). **Conclusion** This study found that the most common food-borne allergies among infant patients with AD in the Lanzhou area were milk, egg white, wheat/buckwheat, and peanut/soybean. The most common allergies from inhalation sources were cat hair, dog hair, household dust mites, and artemisia. Age and other factors showed a certain correlation with the types of allergens. This research can provide a theoretical basis for the prevention and treatment of AD in infants and young children in Lanzhou city.

**【KEY WORDS】** Infants and young children; Atopic dermatitis; Allergen; Specific IgE

基金项目:甘肃省科技发展指导性计划项目(2022-5-80)

作者单位:甘肃省中心医院/甘肃省妇幼保健院皮肤科,甘肃,兰州 730000

\*通信作者:何春峰, E-mail: gsszxyfkl23@163.com

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性复发性、炎症性、瘙痒性皮肤病,常于婴儿期起病,累及儿童及青少年。我国AD患病率逐年上升,其中1~12月婴儿AD患病率达30.48%<sup>[1]</sup>。因本病病因和发病机制复杂,涉及遗传易感性、环境因素(包括食物变应原、吸入性变应原等)、皮肤屏障异常及免疫异常等<sup>[2]</sup>,目前尚无根治方法。对患者及家属进行健康教育、寻找和回避致敏因素,是预防和治疗AD的基础方案。因此,了解婴幼儿AD患者变应原分布特征,对疾病防治及宣教具有重要意义。本文通过对兰州地区492例婴幼儿AD患者的sIgE抗体检测结果进行回顾性分析,以期临床制定AD防治措施提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性选取2023年3月至2024年3月就诊于甘肃省中心医院的498例兰州地区来源的婴幼儿AD患儿。纳入标准:①3岁以下;②生活于兰州地区;③符合AD诊断标准<sup>[3]</sup>;排除标准:近2月服用皮质类固醇激素、抗组胺药患者或者近2周内外用皮质类固醇激素患者。根据纳入排除标准最终纳入492例患儿,年龄1月~36月龄;婴儿期(<1岁)220例,幼儿期(1~3岁)272例;男性285例,女性207例。本研究经本院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

采用由德国Mediwiss过敏原检测试剂盒,应用体外免疫印迹技术测定血清中sIgE抗体,可检测29种常见过敏原,其中食源性:鸡蛋蛋白、鸡蛋黄、牛奶、花生/黄豆、芝麻、小麦/荞麦、坚果(腰果开心果榛子杏仁核桃)、牛/羊肉、鱼、虾/蟹、水果(桃苹果芒果荔枝草莓);吸入性:户尘螨、粉尘螨、蟑螂、狗毛皮屑、猫毛皮屑、蚕丝、矮豚草、蒿、藜/反枝苋、刺柏/桦、悬铃木、树木1(复叶槭桑洋槐榆柏构树)、树木2(杨柳山毛榉橡胡桃)、草组合(六月禾黑麦草梯牧草)、烟曲霉、霉菌组合(念珠菌点青霉分枝孢霉等)、热带无爪螨、葎草。

### 1.3 结果判读

对过敏原sIgE抗体检测结果按照浓度定量进行以下分级<sup>[4]</sup>:0级0~0.34 IU/mL;1级0.35~0.69 IU/mL;2级0.70~3.49 IU/mL;3级3.50~17.49 IU/mL;4级17.50~49.90 IU/mL;5级50.00~100.00 IU/mL;6级>100.00 IU/mL。1级及以上为阳性。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 28.0统计学软件分析数据。计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 过敏原阳性分布情况

所有患儿中,有一种或多种过敏源的患儿有281人(57.1%);食物过敏228人(46.3%),吸入过敏176人(35.8%),食物、吸入均过敏123人(25.0%)。

达到6级过敏7人(1.4%),均为多种变应原阳性;其中婴儿期2例(鸡蛋蛋白、牛奶);幼儿期5例(鸡蛋蛋白、虾、小麦、霉菌、花生、蒿),有3例患儿有2种6级过敏。这7例均为中重度AD患儿,伴有大面积糜烂、渗出等症状。见表1。

### 2.2 不同年龄段AD患儿过敏原结果比较

婴儿期、幼儿期患儿变应原总阳性率和食物过敏阳性率分别为55.0%、58.8%和46.8%、46.0%,差异无统计学意义( $P>0.05$ );吸入性过敏原阳性率和食物、吸入均过敏阳性率为27.7%、19.5%和42.3%、29.4%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

在食物变应原中,婴儿期、幼儿期AD患儿鸡蛋蛋白、虾/蟹过敏原阳性率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其他项目阳性率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

在吸入性变应原中,不同年龄段AD患儿霉菌组合、蒿、矮豚草过敏原阳性率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其他项目阳性率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

## 3 讨论

兰州地区的492例AD婴幼儿患者的sIgE抗体检测结果显示婴幼儿患者食物过敏阳性率高,分析原因可能是:婴幼儿胃肠道发育不完善,过敏原易通过肠道黏膜进入血液,诱导特异性B细胞分泌IgE抗体而产生免疫应答,故婴幼儿期食物过敏是本病的重要诱发因素<sup>[5]</sup>。

本研究中AD婴幼儿患者食物过敏率与辽沈地区<sup>[6]</sup>同年龄段AD患儿相似,这与两个地区相似的饮食习惯有关。本地区坚果、海鲜类过敏率明显低于成都<sup>[7]</sup>、徐州<sup>[8]</sup>等地区,这与兰州地处内陆欠发达区域,食用海鲜、坚果较少有一定关系。

表1 过敏原总表 [n(%)]

| 过敏原    | 阳性人数      | 1级       | 2级        | 3级       | 4级      | 5级     | 6级      |
|--------|-----------|----------|-----------|----------|---------|--------|---------|
| 牛奶     | 151(30.7) | 38(25.2) | 100(66.2) | 11(7.3)  | 1(0.6)  | 0(0.0) | 1(0.6)  |
| 鸡蛋白    | 92(18.7)  | 18(19.6) | 38(41.3)  | 28(30.4) | 3(3.3)  | 3(3.3) | 2(2.2)  |
| 鸡蛋黄    | 13(2.6)   | 5(38.5)  | 8(61.5)   | 0(0.0)   | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 小麦/荞麦  | 41(8.3)   | 7(17.1)  | 24(58.5)  | 5(12.2)  | 1(2.4)  | 2(4.9) | 1(2.4)  |
| 牛/羊肉   | 10(2.0)   | 5(50.0)  | 5(50.0)   | 0(0.0)   | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 坚果     | 7(1.4)    | 6(85.7)  | 0(0.0)    | 1(14.3)  | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 花生/黄豆  | 20(4.1)   | 4(20.0)  | 10(50.0)  | 4(20.0)  | 0(0.0)  | 0(0.0) | 2(10.0) |
| 芝麻     | 6(1.2)    | 3(50.0)  | 3(50.0)   | 0(0.0)   | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 鱼      | 3(0.6)    | 2(66.7)  | 1(33.3)   | 0(0.0)   | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 虾/蟹    | 10(2.0)   | 1(10.0)  | 5(50.0)   | 3(30.0)  | 0(0.0)  | 0(0.0) | 1(10.0) |
| 水果     | 7(1.4)    | 2(28.6)  | 4(57.1)   | 1(14.3)  | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 粉尘螨    | 20(4.1)   | 10(50.0) | 8(40.0)   | 2(10.0)  | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 户尘螨    | 38(7.7)   | 16(42.1) | 20(52.6)  | 2(5.3)   | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 猫毛皮屑   | 96(19.5)  | 13(13.5) | 55(57.3)  | 23(24.0) | 4(4.2)  | 1(1.0) | 0(0.0)  |
| 狗毛皮屑   | 46(9.3)   | 16(34.8) | 22(47.8)  | 3(6.5)   | 4(8.7)  | 1(2.2) | 0(0.0)  |
| 霉菌     | 24(4.9)   | 3(12.5)  | 7(29.2)   | 13(54.2) | 0(0.0)  | 0(0.0) | 1(4.2)  |
| 蒿      | 28(5.7)   | 7(25.0)  | 9(32.1)   | 0(0.0)   | 3(10.7) | 2(7.1) | 2(7.1)  |
| 矮豚草    | 13(2.6)   | 3(23.1)  | 7(53.8)   | 2(15.4)  | 1(7.7)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 藜/反枝苋  | 8(1.6)    | 2(25.0)  | 4(50.0)   | 1(12.5)  | 1(12.5) | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 刺柏/桦   | 8(1.6)    | 1(12.5)  | 6(75.0)   | 0(0.0)   | 1(12.5) | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 悬铃木/白蜡 | 7(1.4)    | 1(14.3)  | 4(57.1)   | 2(28.6)  | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 草组合    | 2(0.4)    | 0(0.0)   | 1(50.0)   | 1(50.0)  | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 树木1    | 5(1.0)    | 3(60.0)  | 1(20.0)   | 1(20.0)  | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 蚕丝     | 2(0.4)    | 1(50.0)  | 0(0.0)    | 1(50.0)  | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 蟑螂     | 3(0.6)    | 1(33.3)  | 2(66.7)   | 0(0.0)   | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |

表2 婴儿、幼儿过敏源比较 [n(%)]

| 过敏原     | 婴儿期(220)  | 幼儿期(272)  | $\chi^2$ 值 | P值    |
|---------|-----------|-----------|------------|-------|
| 阳性      | 121(55.0) | 160(58.8) | 0.726      | 0.394 |
| 食源性     | 103(46.8) | 125(46.0) | 0.036      | 0.849 |
| 吸入性     | 61(27.7)  | 115(42.3) | 11.210     | 0.001 |
| 吸入性+食源性 | 43(19.5)  | 80(29.4)  | 6.314      | 0.012 |
| 牛奶      | 65(29.5)  | 86(31.6)  | 0.246      | 0.620 |
| 鸡蛋白     | 51(23.2)  | 41(15.1)  | 5.260      | 0.022 |
| 鸡蛋黄     | 4(1.8)    | 9(3.3)    | 1.051      | 0.305 |
| 小麦/荞麦   | 24(10.9)  | 17(6.3)   | 3.456      | 0.063 |
| 牛/羊肉    | 4(1.8)    | 6(2.2)    | 0.092      | 0.762 |
| 坚果组合    | 1(0.5)    | 6(2.2)    | 1.558      | 0.212 |
| 花生/黄豆   | 7(3.2)    | 13(4.8)   | 0.796      | 0.372 |
| 芝麻      | 0(0.0)    | 6(2.2)    | 3.252      | 0.071 |
| 鱼       | 0(0.0)    | 3(1.1)    | 0.961      | 0.327 |
| 虾/蟹     | 0(0.0)    | 10(3.7)   | 6.513      | 0.011 |
| 水果      | 1(0.5)    | 6(2.2)    | 1.558      | 0.212 |
| 粉尘螨     | 9(4.1)    | 11(4.0)   | 0.001      | 0.979 |
| 户尘螨     | 15(6.8)   | 23(8.5)   | 0.458      | 0.499 |
| 猫毛皮屑    | 41(18.6)  | 55(20.2)  | 0.194      | 0.659 |
| 狗毛皮屑    | 18(8.2)   | 28(10.3)  | 0.640      | 0.424 |
| 霉菌      | 3(1.4)    | 21(7.7)   | 10.592     | 0.001 |
| 蒿       | 3(1.4)    | 25(9.2)   | 13.885     | 0.000 |
| 矮豚草     | 0(0.0)    | 13(4.8)   | 9.022      | 0.003 |
| 藜/反枝苋   | 1(0.5)    | 7(2.6)    | 2.218      | 0.136 |
| 刺柏/桦    | 1(0.5)    | 7(2.6)    | 2.218      | 0.136 |
| 悬铃木/白蜡  | 1(0.5)    | 6(2.2)    | 1.558      | 0.212 |
| 草组合     | 0(0.0)    | 2(0.7)    | 0.000      | 0.505 |
| 树木组合1   | 1(0.5)    | 4(1.5)    | 0.442      | 0.506 |
| 蚕丝      | 0(0.0)    | 2(0.7)    | 0.000      | 0.505 |
| 蟑螂      | 0(0.0)    | 3(1.1)    | 0.961      | 0.327 |

牛奶是AD婴幼儿患者最常见的过敏源,这是因为部分小儿对奶粉内的异体牛奶蛋白无法耐受而发生过敏反应<sup>[9]</sup>。此类患儿除了回避牛奶之外,还可根据需要采用特殊配方奶粉(氨基酸或水解蛋白配方)喂养,定期(6个月)评估患儿对牛奶蛋白的耐受程度,根据反应程度逐渐引入牛奶蛋白<sup>[10]</sup>。

鸡蛋白、小麦为仅次于牛奶的食物过敏原,由于本地区以鸡蛋和面食为主要蛋白、碳水来源,故对于婴幼儿AD患者的辅食添加,鸡蛋白、小麦应得到足够重视。

有研究发现,由IgE介导的牛奶蛋白、鸡蛋、小麦和大豆引起的过敏能随年龄增长逐渐耐受;而花生、坚果、贝类过敏症状通常会持续到成年<sup>[2]</sup>。本研究发现,鸡蛋白过敏率随年龄增长下降,虾/蟹过敏率则相反,与上述研究趋势一致,故对于此类患者临床医师应给予正确的饮食指导。

本研究儿童AD患儿吸入性过敏率与徐州地区类似,明显高于成都及辽沈地区<sup>[6-8]</sup>。猫狗皮屑是动物身上可引起过敏的物质(毛发、皮屑、粪便、尿液等),在其停留处均可有残留,应尽量减少与宠物密切接触、谨慎对待宠物长期滞留的区域<sup>[11-12]</sup>。

本研究中婴幼儿AD患者尘螨及霉菌过敏率明显低于辽沈、成都、徐州<sup>[6-8]</sup>等地区,这与兰州地

区干燥高温、光照充足的气候特点有关。对于此类患儿,生活中应注意居住环境通风、干燥、清洁,及时更换床上用品、清理厨余垃圾,避免使用厚重的窗帘、地毯等<sup>[13-14]</sup>。

我国报导的常见过敏花粉有近40种,蒿属花粉是我国北方地区最重要的花粉过敏来源之一<sup>[15]</sup>。本研究中,蒿属类过敏率为5.7%,阳性率明显高于辽沈、成都、徐州地区<sup>[6-8]</sup>,与地域有明显相关性。

此外,本研究发现,婴幼儿患者以中低度过敏为主,出现6级过敏的概率较低(1.4%),但这些患儿通常伴有严重的临床症状,故对于中重度AD患儿应在合适的时机及时筛查过敏原。

综上,婴幼儿AD患者过敏原虽然是以食物来源为主,但随着年龄增加患儿对食源性过敏的耐受度增高,对于吸入性过敏的敏感性升高,故AD患儿建议尽早完善过敏原检测,针对敏感因素进行回避,对于本病的早期诊断、长期干预治疗及提高预后具有十分积极的意义。

## 参考文献

- [1] Guo Y, Zhang H, Liu Q, et al. Phenotypic analysis of atopic dermatitis in children aged 1-12 months: elaboration of novel diagnostic criteria for infants in China and estimation of prevalence[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(8): 1569-1576.
- [2] 田晶,马琳.《儿童特异性皮炎相关食物过敏诊断与管理专家共识》—临床表现及诊断解读[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(20): 1549-1553.
- [3] Cheng R, Zhang H, Zong W, et al. Development and validation of new diagnostic criteria for atopic dermatitis in children of China[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(3): 542-548.
- [4] 黄志锋,罗文婷,邹湘玮,等. 32306项次可疑过敏性疾病患者猫狗毛过敏原特异性IgE结果分析[J]. *现代预防医学*, 2019, 46(13): 2431-2435.
- [5] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会皮肤病学分会,中华医学会全科医学分会,中华医学会儿科学分会皮肤病学组,中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会,皮肤病与性病基层诊疗指南编写专家组. 儿童特异性皮炎基层诊疗指南(2023年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2023, 22(1): 8-18.
- [6] 翁田田,狄正鸿. 992例儿童特异性皮炎及荨麻疹变应原检测分析[J]. *医学综述*, 2021, 27(3): 592-597+603.
- [7] 冉琴,徐海涛,王敏,等. 成都地区特异性皮炎儿童血清特异性IgE检测研究[J]. *中外医疗*, 2018, 37(14): 46-48.
- [8] 吴倩,陈萍,王博鹤. 1194例特异性皮炎患儿血清过敏原检测及分析[J]. *徐州医科大学学报*, 2021, 41(1): 62-66.
- [9] 阮富旺,杨万勇,张志斌,等. 婴幼儿特异性皮炎血清TlgE、sIgE与病情的相关性研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(2): 161-165.
- [10] 中国医师协会皮肤科医师分会儿童皮肤病专业委员会,中华医学会皮肤病学分会儿童学组,中华医学会儿科学分会皮肤病学组. 儿童特异性皮炎相关食物过敏诊断与管理专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(10): 71-716.
- [11] 孔瑞,李赫,李雪梅,等. 狗毛、猫毛过敏患者特异性IgE水平分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(3): 391-394.
- [12] 邱晨,薛仁杰,田曼. 宠物过敏原与儿童气道过敏性疾病的关系[J]. *医学综述*, 2019, 25(13): 2520-2524.
- [13] 庞冲,梁洁琼,刘传合,等. 不同严重程度鼻炎患者尘螨舌下特异性免疫治疗临床效果观察[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(2): 142-146.
- [14] 刘娟,尹佳. 霉菌与过敏性哮喘[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2022, 16(4): 435-436.
- [15] 欧阳显晖,李颖,安羽三,等. 中国北方夏秋季致敏花粉种属和浓度分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2020, 27(4): 184-187.
- [7] Meng Q, Cen Z. New oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation with peripheral artery disease: a meta-analysis[J]. *Herz*, 2021, 46(4): 352-358.
- [8] Zhang Y, Ke X, Liu J, et al. Characterization of circRNA-associated ceRNA networks in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1): 638-650.
- [9] 刘惠娟,穆耶赛尔·麦麦提明,冯艳. miRNA与心房颤动关系的最新进展[J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(4): 321-325.
- [10] Zhang X, Jing W. Upregulation of miR122 is associated with cardiomyocyte apoptosis in atrial fibrillation[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1745-1751.
- [11] 史柳嫣,杨军锋. miRNA-296表达水平与NSCLC患者临床病理特征及预后的关系[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(3): 511-514.
- [12] 孙静娴,李静,丁林锋,等. 左心房内径与非瓣膜性房颤患者缺血性脑卒中风险的相关性分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(11): 35-38.
- [13] 薛睿,丁莉,任明. miR-296-3p在心房颤动病人血清中的表达水平及其临床意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(7): 1275-1279.
- [14] 盛明月,陈刚领. 时钟基因Rev-erb $\alpha$ 在疾病中作用的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(7): 544-551.
- [15] Wang S, Li F, Lin Y, et al. Targeting REV-ERB $\alpha$  for therapeutic purposes: promises and challenges[J]. *Theranostics*, 2020, 10(9): 4168-4182.
- [16] Shi J, Tong R, Zhou M, et al. Circadian nuclear receptor Rev-erb $\alpha$  is expressed by platelets and potentiates platelet activation and thrombus formation[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(24): 2317-2334.
- [17] 徐乐,谭猛,郭倩,等. 时钟基因REV-ERB $\alpha$ 、ROR $\alpha$ 在心房颤动患者中的表达及临床意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(4): 290-296.

(上接第286页)

# TLR4、NF- $\kappa$ B 及 miR-146a、miR-21 预测子宫切除术后患者肺部感染的价值

高彦军 贾小梅\*

**[摘要]** 目的 探讨血清 TOLL 样受体 4(TLR4)、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信使核糖核酸(mRNA)及微小核糖核酸-146a(miR-146a)、微小核糖核酸-21(miR-21)预测全麻子宫切除术后患者肺部感染发生的临床价值,并分析其危险因素。方法 选取于西北大学附属神木医院接受全麻子宫切除术患者 298 例作为研究对象,病例收集时间为 2021 年 1 月至 2023 年 12 月,根据术后是否发生肺部感染,分为 A 组(感染者,52 例)和 B 组(未感染者,246 例)。分析全麻子宫切除术患者术后肺部感染的单因素、多因素,比较两组血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-146a、miR-21 水平,将 A 组纳入阳性,B 组纳入阴性,绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-146a、miR-21 水平单独及联合检测对全麻子宫切除术患者术后肺部感染的预测价值。结果 A 组年龄高于 B 组,伴有糖尿病基础疾病的患者占比高于 B 组,手术时间、术后卧床时间则长于 B 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示,全麻子宫切除术患者术后肺部感染的独立危险因素主要包括:手术时间较长、年龄偏高、术后卧床时间较长、糖尿病( $P < 0.05$ )。较 B 组,A 组血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-21、miR-146a 水平均更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。将 A 组纳入阳性,B 组纳入阴性进行 ROC 分析,结果显示,血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-146a、miR-21 水平联合检测预测全麻子宫切除术患者术后肺部感染的曲线下面积(AUC)为 0.898,高于单独检测( $P < 0.05$ )。结论 全麻子宫切除术后肺部感染发生的危险因素较多,血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-146a、miR-21 联合对其进行预测更具优势。

**[关键词]** TOLL 样受体 4; 核因子- $\kappa$ B; 信使核糖核酸; 微小核糖核酸-146a; 微小核糖核酸-21

## The value of TLR4, NF- $\kappa$ B, miR-146 a and miR-21 in predicting pulmonary infection in patients after hysterectomy

GAO Yanjun, JIA Xiaomei\*

(Department of Anesthesiology, Shenmu Hospital, Northwest University, Shenmu, Shaanxi, China, 719399)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinical value of serum TOLL-like receptor 4 (TLR4), nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) messenger ribonucleic acid (mRNA), microRNA-146a (miR-146a) and microRNA-21 (miR-21) in predicting pulmonary infection in patients after hysterectomy under general anesthesia, and to analyze its risk factors. **Methods** 298 cases of hysterectomy under general anesthesia at Shenmu Hospital affiliated with Northwest University were selected as the research subjects. These cases were collected from January 2021 to December 2023. They were categorized into two groups based on the occurrence of postoperative pulmonary infection: group A (52 infected cases) and group B (246 uninfected cases). The aim of the study was to analyze the single and multiple factors contributing to postoperative pulmonary infection in patients undergoing general anesthesia hysterectomy. A comparison was made between the serum levels of TLR4 mRNA, NF- $\kappa$ B mRNA, miR-146a, and miR-21 in the two groups. Group A was considered positive, while group B was considered negative. Additionally, a receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to assess the predictive value of serum levels of TLR4 mRNA, NF- $\kappa$ B mRNA, miR-146a, and miR-21 for postoperative pulmonary in-

基金项目:陕西省 2021 年科技计划项目(2021SF-055)

作者单位:西北大学附属神木医院麻醉科,陕西,神木 719399

\*通信作者:贾小梅, E-mail: 18391230773@163.com

fection in patients undergoing general anesthesia hysterectomy. **Results** The age of group A is higher than that of group B, the proportion of patients with basic diabetes is also higher in group B, and the operation time and postoperative bed rest time are longer in group A compared to group B. These differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the independent risk factors for postoperative pulmonary infection in patients undergoing hysterectomy under general anesthesia mainly include: longer operation time, older age, longer bed rest after operation and diabetes ( $P<0.05$ ). In comparison to group B, the levels of serum TLR4 mRNA, NF- $\kappa$ B mRNA, miR-21, and miR-146a were higher in group A, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Group A was designated as the positive group, while group B was the negative group for ROC analysis. The results indicated that the combined detection of serum TLR4 mRNA, NF- $\kappa$ B mRNA, miR-146 a, and miR-21 levels predicted an area under the curve (AUC) of 0.898 for postoperative pulmonary infection in patients undergoing hysterectomy under general anesthesia, which was significantly higher than that of single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** There were several risk factors for pulmonary infection after hysterectomy under general anesthesia, and the combination of serum TLR4 mRNA, NF- $\kappa$ B mRNA, miR-146 a, and miR-21 showed more advantages in predicting it.

[KEY WORDS] TLR4; NF- $\kappa$ B; Messenger ribonucleic acid; MicroRNA-146a; miR-21

肺部感染是全麻子宫切除术常见的术后并发症<sup>[1]</sup>。虽然近年来麻醉水平以及临床术后感染的控制水平不断提高,但是一些患者在全麻手术后仍然会发生肺部感染,会对患者手术效果造成很大的影响<sup>[2]</sup>。Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)能够对宿主坏死细胞释放的热休克蛋白进行识别,其与肺部感染患者机体内部炎症反应息息相关<sup>[3]</sup>。微小核糖核酸-146a(micro ribonucleic acid-146a, miR-146a)、微小核糖核酸-21(micro ribonucleic acid-21, miR-21)均在气道、血管局部炎症反应中发挥关键作用,可能参与炎症疾病的病理、生理过程<sup>[4]</sup>。核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)通路可参与机体炎症及免疫调节,该通路活性在肺部感染患者中被报道显著增加<sup>[5]</sup>,但现今,临床上关于血清TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-146a、miR-21水平预测全麻子宫切除术患者术后肺部感染的临床价值仍需更多的研究支持。因此设立本研究,旨在为全麻子宫切除术患者术后肺部感染的临床诊治提供一定参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取于西北大学附属神木医院接受全麻子宫切除术患者298例作为研究对象,病例收集时间为2021年1月至2023年12月,分为A组(感染者,52例)和B组(未感染者,246例),根据术后是否发生肺部感染进行分组。纳入标准:①术后发生肺部

感染的诊断标准符合研究<sup>[6]</sup>中的评估标准者;②年龄>18周岁者;③首次接受全麻子宫切除术治疗者;④知晓本研究,且签署同意书者;⑤符合全麻子宫切除术适应症<sup>[7]</sup>者等。排除标准:①血液功能严重异常者;②伴有颅脑肿瘤及其他部位恶性肿瘤者;③严重免疫缺陷者;④术后合并其他部位感染者;⑤合并心肌梗死、自身免疫性疾病及重要器官(心、肝、肾等)严重损害者;⑥精神异常者;⑦传染性疾病者等。本研究已通过西北大学附属神木医院伦理委员会审核。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集

根据西北大学附属神木医院电子病历分析临床资料,包括年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、病程、术后镇痛(有、无)、糖尿病(有、无)、胃排空延迟(有、无)、孕次、手术时间、术中出血量、术中输血量、术后卧床时间、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级<sup>[8]</sup>(I级、II级)、疾病种类(子宫肌瘤、子宫腺肌症、卵巢囊肿、其他)等情况。

#### 1.2.2 血清TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-146a、miR-21水平检测

采集A组疑似感染且抗感染治疗前和B组入院后2h内空腹静脉血5 mL,并进行离心处理(时间:15 min,速率:3 000 r/min,离心半径8 cm),以TRIzol法提取总核糖核酸(ribonucleic acid, RNA),取合格RNA样本即刻反转录合成循环脱氧核糖核酸(circulating deoxyribonucleic acid,

cDNA),应用实时荧光定量PCR仪(深圳市华盛昌科技实业股份有限公司,FZ-100)检测血清miR-146a、miR-21、TLR4 mRNA、NF-κB mRNA表达水平:miR-146a上、下游引物序列:5'-AGCAGT-GAGAAGTGAATTCCAT-3'、5'-GTGCAGGGTCC-GAGGT-3';miR-21上、下游引物序列:5'-CCTTCACTTTTCAGGGTCGAG-3'、5'-CAGTTT-GGGACCCCTTTACA-3';TLR4 mRNA上、下游引物序列:5'-ACCTGTCCCTGAACCTATG-3'、5'-TTCTAAACCAGCCAGACCTTG-3';NF-κB mRNA上、下游引物序列:5'-TTTCCAATTGTTACTTCAC-CA-3'、5'-ATCTCCTGACACACCGCTTCC-3',由上海生工生物工程有限公司提供引物设计合成、目的基因合成及检测。反应条件如下:95℃、10 min;95℃、10 s和60℃持续30 s,循环次数为45次,以GAPDH为内参基因,使用2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算miR-146a、miR-21、TLR4 mRNA、NF-κB mRNA相对表达量。

### 1.3 统计学方法

用SPSS 26.0软件进行数据分析统计。计量资料经S-W法检验符合正态分布,描述用( $\bar{x} \pm s$ ),行独立样本t检验;计数资料描述用n(%),比较用 $\chi^2$ 检验。全麻子宫切除术患者术后肺部感染的危险因素采用Logistic回归分析。经MedCalc 11.4绘制ROC,分析预测价值,获取曲线下面积(AUC)。P<0.05表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 单因素分析

A组年龄高于B组,伴有糖尿病基础疾病的患者占比高于B组,手术时间、术后卧床时间则长于B组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

### 2.2 多因素分析

将P<0.05的单因素作为自变量,将术后肺部感染作为因变量(否=0,是=1)进行Logistic回归分析,结果显示,全麻子宫切除术患者术后肺部感染的独立危险因素为年龄偏高、手术时间较长、糖尿病、术后卧床时间较长(OR=2.113、1.514、1.842、1.385,P<0.05)。见表2。

表2 多因素回归分析

| 因素             | β值    | SE值   | Wald $\chi^2$ 值 | OR值   | 95%CI       | P值    |
|----------------|-------|-------|-----------------|-------|-------------|-------|
| 年龄偏高(原值输入)     | 0.748 | 0.205 | 13.314          | 2.113 | 1.414~3.158 | 0.000 |
| 糖尿病(无=0,有=1)   | 0.611 | 0.244 | 6.271           | 1.842 | 1.142~2.972 | 0.012 |
| 手术时间较长(原值输入)   | 0.415 | 0.127 | 10.678          | 1.514 | 1.181~1.942 | 0.001 |
| 术后卧床时间较长(原值输入) | 0.326 | 0.105 | 9.640           | 1.385 | 1.128~1.702 | 0.002 |

表1 单因素分析[( $\bar{x} \pm s$ ),n(%)]

| 指标                      | A组(n=52)     | B组(n=246)    | t/ $\chi^2$ 值 | P值     |
|-------------------------|--------------|--------------|---------------|--------|
| 年龄(岁)                   | 58.78±7.23   | 50.41±7.36   | 7.473         | <0.001 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 21.65±1.44   | 21.32±1.39   | 1.546         | 0.123  |
| 病程(年)                   | 3.06±0.25    | 3.01±0.24    | 1.355         | 0.176  |
| 术后镇痛                    |              |              | 1.797         | 0.180  |
| 有                       | 47(90.38)    | 204(82.93)   |               |        |
| 无                       | 5(9.62)      | 42(17.07)    |               |        |
| 糖尿病                     |              |              | 11.156        | <0.001 |
| 有                       | 39(75.00)    | 122(49.59)   |               |        |
| 无                       | 13(25.00)    | 124(50.41)   |               |        |
| 胃排空延迟                   |              |              | 0.140         | 0.708  |
| 有                       | 8(15.38)     | 33(13.41)    |               |        |
| 无                       | 44(84.62)    | 213(86.59)   |               |        |
| 孕次(次)                   | 1.05±0.12    | 1.04±0.13    | 0.511         | 0.610  |
| 手术时间(h)                 | 7.04±0.27    | 2.85±0.17    | 143.728       | <0.001 |
| 术中出血量(mL)               | 821.76±50.33 | 818.83±48.52 | 0.393         | 0.695  |
| 术中输血量(mL)               | 443.87±35.20 | 445.61±34.10 | 0.332         | 0.740  |
| 术后卧床时间(d)               | 6.15±0.41    | 2.85±0.29    | 68.865        | <0.001 |
| ASA分级                   |              |              | 1.339         | 0.247  |
| I级                      | 33(63.46)    | 176(71.54)   |               |        |
| II级                     | 19(36.54)    | 70(28.46)    |               |        |
| 疾病种类                    |              |              | 0.294         | 0.961  |
| 子宫肌瘤                    | 22(42.31)    | 101(41.06)   |               |        |
| 子宫腺肌症                   | 13(25.00)    | 63(25.61)    |               |        |
| 卵巢囊肿                    | 9(17.31)     | 49(19.92)    |               |        |
| 其他                      | 8(15.38)     | 33(13.41)    |               |        |

### 2.3 两组血清TLR4 mRNA、NF-κB mRNA、miR-146a、miR-21水平比较

较B组,A组血清TLR4 mRNA、NF-κB mRNA、miR-21、miR-146a水平均更高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组血清TLR4 mRNA、NF-κB mRNA、miR-146a、miR-21水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标         | A组(n=52)  | B组(n=246) | t值     | P值     |
|------------|-----------|-----------|--------|--------|
| TLR4 mRNA  | 1.49±0.34 | 0.86±0.07 | 26.659 | <0.001 |
| NF-κB mRNA | 1.13±0.12 | 0.62±0.08 | 37.887 | <0.001 |
| miR-146a   | 7.05±1.48 | 4.12±0.69 | 21.856 | <0.001 |
| miR-21     | 2.27±0.25 | 1.01±0.17 | 44.324 | <0.001 |

### 2.4 血清TLR4 mRNA、NF-κB mRNA、miR-146a、miR-21水平单独及联合检测对全麻子宫切除术患者术后肺部感染的预测价值

将发生肺部感染患者作为阳性病例,将未发生肺部感染患者作为阴性对照进行ROC分析,结果显

示,血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-146a、miR-21 水平联合检测预测全麻子宫切除术患者术后肺部感染的 AUC 为 0.898, 高于单独检测 ( $P < 0.05$ )。见表 4、图 1。

表 4 血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-146a、miR-21 水平单独及联合检测对全麻子宫切除术患者术后肺部感染的预测价值

| 指标                  | AUC                | 95%CI       | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | 约登指数  | P 值    |
|---------------------|--------------------|-------------|---------|---------|-------|--------|
| TLR4 mRNA           | 0.691 <sup>a</sup> | 0.635-0.743 | 71.15   | 60.57   | 0.317 | <0.001 |
| NF- $\kappa$ B mRNA | 0.662 <sup>a</sup> | 0.605-0.716 | 65.38   | 60.16   | 0.256 | <0.001 |
| miR-146a            | 0.692 <sup>a</sup> | 0.637-0.744 | 63.46   | 69.92   | 0.334 | <0.001 |
| miR-21              | 0.705 <sup>a</sup> | 0.650-0.756 | 61.54   | 74.80   | 0.363 | <0.001 |
| 联合检测                | 0.898              | 0.858-0.930 | 84.62   | 78.46   | 0.631 | <0.001 |

注:与联合检测比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

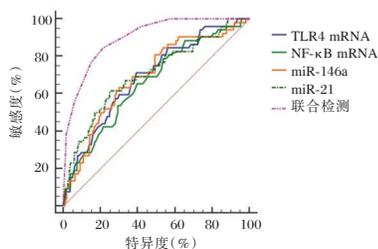


图 1 ROC 曲线

### 3 讨论

全身麻醉进行气管插管属于有创操作,会增加患者术后发生肺部感染的几率,影响患者术后恢复<sup>[9]</sup>。一旦患者出现肺部感染,则会减慢病人康复的速度,影响其临床治疗效果,因此,对此类病人的防治工作提出了更高的要求。

本研究结果与刘涌等<sup>[10]</sup>报道的结果基本相符。分析认为,随着患者年龄的不断升高,其机体功能也在不断下降,因此其伤口愈合的能力也就相对越差,导致患者肺部感染率随之升高。患有糖尿病的患者对外来物质的抵抗力很差,而高糖环境则为病原菌的大量增长和繁衍提供了养分和条件,造成患者术后肺部感染<sup>[11]</sup>。由于全麻下子宫切除手术时间越长,随之延长了切口的暴露时间,加大了对切口的牵伸力,因此,在切口表面,细菌的粘附能力会增强,同时还会引起局部血液供应不足,这会对伤口的愈合和感染产生不利的影 响,并导致患者术后肺部感染的可能性增加<sup>[12]</sup>。而且,全麻后患者长期卧床,使胸廓横膈运动受限,难以将气道中的痰咳出,而分泌物则会进入到肺底,为细菌的滋生创造有利的环境,从而对应提高肺部感染的发生率。

miR-21、miR-146a 是诊断多种肿瘤的标志物,有研究<sup>[13]</sup>发现,肺部感染的发生、发展与 miR-21、miR-146a 的表达具有相关性,miR-21、miR-146a 可作为潜在指标研究其发病机制;此外 miR-21、miR-146a 可通过调控 TLR4 及相关炎症因子参与炎性反应的发生、发展,且 miR-21、miR-146a 对免疫功能具有一定负向调控作用,因而全麻子宫切除术后肺部感染患者上述各指标水平表达升高。在全身麻醉手术的情况下,致病菌可诱导树突细胞表达 TLR4<sup>[14]</sup>;也有研究<sup>[15]</sup>发现,当病原体对肺脏造成损害时,TLR4 可以通过程序性坏死释放出热激蛋白,进而调控 TLR4 的合成和释放,增加其在血液循环中的表达;此外,全麻子宫切除术后肺部感染后,患者机体多个脏器都会启动免疫应答,启动炎性反应,促进白细胞分泌白介素,TLR4 通过识别损伤分子模式或病原相关分子模式而被活化,进而活化其下游的炎症相关转录因子 NF- $\kappa$ B,启动炎性因子的表达,引起或加重气道炎症,致使 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 水平表达增加。进一步进行 ROC 分析结果显示,血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-146a、miR-21 水平在全麻子宫切除术后肺部感染中具有显著预测价值。分析可能为联合检测血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-146a、miR-21 水平不仅可更全面地反映全麻子宫切除术后肺部感染患者的病情和状态,还因其高特异度和敏感度而具有更高的预测价值,为指导临床诊治提供了新思路。

综上,全麻子宫切除术后肺部感染发生的危险因素较多,血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA、miR-146a、miR-21 联合对其进行预测更具优势。但本研究未深入分析指标之间的关系,如是否相互调节,是否参考同一通路等,可能造成结果的片面性;因此临床后续可深入研究以明确所选指标对全麻子宫切除术后肺部感染的影响与其预测价值。

### 参考文献

- [1] AML, GMA. Efficacy of dexmedetomidine-based opioid-free anesthesia on the control of surgery-induced inflammatory response and outcomes in patients undergoing open abdominal hysterectomy[J]. Egypt J Anaesth, 2022, 38(1): 497-504.
- [2] 周国琴,陶科颖,朱红霞,等.血液透析患者血管通路感染 TLR4 基因多态性及外周血 NLR 和 PLR 与 PCT 对感染的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2021,31(12): 1840-1845.

(下转第 299 页)

# CircRNA\_0000950在阿尔茨海默病中调控作用及机制

曹忠萍<sup>1</sup> 姜宴<sup>1</sup> 吴靓晖<sup>2</sup> 王洪财<sup>1</sup> 杨慧<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 研究环状RNA(circRNA\_0000950)在阿尔茨海默病(AD)中调控作用及机制。**方法** 培养神经细胞株PC12并分为阴性对照(NC)、过表达组(转染NC质粒)、circRNA\_0000950过表达组(转染circRNA\_0000950过表达质粒)、si-NC组(转染NC siRNA)、si-circRNA\_0000950组(转染circRNA\_0000950 siRNA),检测细胞增殖A<sub>450</sub>值、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平、凋亡率、裂解型caspase-3表达水平。将APP/PS1双转基因小鼠分为对照组(脑室注射NC慢病毒)和circRNA\_0000950敲低组(脑室注射circRNA\_0000950敲低慢病毒),检测脑组织中MDA、SOD、GSH-Px水平及裂解型caspase-3表达水平。**结果** circRNA\_0000950过表达组PC12细胞中circRNA\_0000950及裂解型Caspase-3的表达水平、凋亡率、MDA水平高于NC过表达组,A450值、SOD及GSH-Px水平低于NC过表达组,si-circRNA\_0000950组PC12细胞中circRNA\_0000950及裂解型Caspase-3的表达水平、凋亡率、MDA水平低于si-NC组,A450值、SOD及GSH-Px水平高于si-NC组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。circRNA\_0000950敲低组小鼠脑组织中MDA的水平及裂解型Caspase-3的表达水平低于对照组,SOD、GSH-Px的水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** circRNA\_0000950在AD细胞模型及动物模型中调控氧化应激、细胞凋亡,敲低circRNA\_0000950发挥抗氧化和抗凋亡作用。

**[关键词]** 阿尔茨海默病;环状RNA\_0000950;氧化应激;细胞凋亡

## Regulatory role and mechanism of circRNA\_0000950 in Alzheimer's disease

CAO Zhongping<sup>1</sup>, JIANG Yan<sup>1</sup>, WU Lianghui<sup>2</sup>, WANG Hongcai<sup>1</sup>, YANG Hui<sup>1\*</sup>

(1. Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, China, 150001; 2. Comprehensive Surgery Department of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China, 150001)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the regulatory role and mechanism of circRNA\_0000950 in Alzheimer's disease (AD). **Methods** Neural cell line PC12 was cultured and divided into negative control (NC) overexpression group (transfected with NC plasmid), circRNA\_0000950 overexpression group (transfected with circRNA\_0000950 overexpression plasmid), si-NC group (transfected with NC siRNA), and si-circRNA\_0000950 group (transfected with circRNA\_0000950 siRNA). Cell proliferation A<sub>450</sub>, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), apoptosis rate, cleaved caspase-3 expression levels were detected. **Results** The expression levels of circRNA\_0000950 and cleavedcaspase-3, apoptosis rate and MDA levels in PC12 cells of the circRNA\_0000950 overexpression group were higher than those in the NC overexpression group, while the A450 value, SOD and GSH-Px levels were lower than those in the NC overexpression group. The expression levels of circRNA\_0000950 and cleavedcaspase-3, apoptosis rate, and MDA levels in PC12 cells of the si-circRNA\_0000950 group were lower than those in the si-NC group, while the A450 value, SOD and GSH-Px levels were higher than those in the si-NC group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The level of MDA and the expression level of cleavedcaspase-3 in the brain tissue of mice in the circRNA\_0000950 knockdown group were lower than those in the control group, while the levels of SOD and GSH-Px were higher than those in the control group, and the difference was statisti-

基金项目:黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2020H065)

作者单位:1.哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科,黑龙江,哈尔滨 150001

2.黑龙江省中医药科学院综合外科,黑龙江,哈尔滨 150001

\*通信作者:杨慧, E-mail: daisy15142000@126.com

cally significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** circRNA\_0000950 regulates oxidative stress and apoptosis in AD cell models and animal models. Knocking down circRNA\_0000950 exerts anti-oxidation and anti-apoptosis effects.

**[KEY WORDS]** Alzheimer's disease; Circ RNA\_0000950; Oxidative stress; Apoptosis

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以渐进性记忆功能障碍为主要临床表现的中枢神经系统退行性疾病,发病机制复杂且未明确,临床上尚无特效的治疗手段<sup>[1-2]</sup>。因此,研究AD的发病分子机制、发现疾病诊断及治疗的分子靶点具有重要意义。环状RNA(circRNA)是一种具有闭合环状结构的非编码RNA,发挥内源性竞争性RNA的作用并参与多种疾病的发生发展。CircRNA\_0000950是一种在AD细胞模型中发挥促炎作用的circRNA<sup>[3]</sup>。除炎症反应外,氧化应激、细胞凋亡也是与AD发病密切相关的生物学环节<sup>[4-5]</sup>,但circRNA\_0000950在AD发生发展中是否发挥促氧化及促凋亡作用的科学问题均未阐明。因此,本研究拟通过细胞实验和动物实验等技术手段对circRNA\_0000950在阿尔茨海默病中调控氧化应激及细胞凋亡的作用及机制展开探索,旨在全面认识circRNA\_0000950在阿尔茨海默病中调控作用及机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞及主要试剂

神经细胞株PC12购自武汉尚恩生物技术有限公司。阴性对照(NC)质粒、circRNA\_0000950过表达质粒、NCsiRNA、circRNA\_0000950 siRNA购自生工生物工程(上海)股份有限公司,血液RNA抽提试剂盒、动物RNA抽提试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司,circRNA qRT-PCR试剂盒购自广州吉赛生物科技股份有限公司。细胞增殖及毒性检测试剂盒(CCK-8)购自大连美仑生物技术有限公司,丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)检测试剂盒购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司,兔抗大鼠裂解型caspase-3一抗、兔抗大鼠BDNF一抗、兔抗大鼠TrkB一抗购自美国Abcam公司。

### 1.2 实验动物

16只APP/PS1双转基因小鼠购自南京大学模式动物研究所。在12小时光照/黑暗循环下,在恒定温度( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ )和湿度( $50 \pm 5\%$ )下,给予小鼠自由获取食物和水。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 细胞培养及分组

培养PC12细胞并分为NC过表达组、circRNA\_0000950过表达组、si-NC组、si-circRNA\_0000950组。NC过表达组转染NC质粒,circRNA\_0000950过表达组转染circRNA\_0000950过表达质粒,si-NC组转染NC siRNA,si-circRNA\_0000950组转染circRNA\_0000950 siRNA,转染48 h。然后,各组用含有 $5 \mu\text{mol/L}$  A $\beta$ 25-35的培养基处理24 h后收集细胞进行检测。

#### 1.3.2 动物分组及处理

APP/PS1双转基因小鼠随机分为对照组和circRNA\_0000950敲低组,每组各8只。两组小鼠均进行脑室内注射,对照组注射NC慢病毒,病毒滴度 $1 \times 10^9 \text{ TU/mL}$ ,体积 $2.5 \mu\text{L}$ ;circRNA\_0000950敲低组注射circRNA\_0000950敲低慢病毒,病毒滴度 $1 \times 10^9 \text{ TU/mL}$ ,体积 $2.5 \mu\text{L}$ 。注射14 d后收集脑组织进行检测。

#### 1.3.3 荧光定量PCR检测circRNA\_0000950的表达水平

采用动物RNA抽提试剂盒提取各组细胞及脑组织的RNA,采用circRNA qRT-PCR试剂盒进行逆转录和荧光定量PCR。PCR体系为cDNA  $1 \mu\text{L}$ 、 $10 \mu\text{mol/L}$ 正向引物 $0.5 \mu\text{L}$ 、 $10 \mu\text{mol/L}$ 反向引物 $0.5 \mu\text{L}$ 、 $2 \times \text{SYBR Green Mix}$   $10 \mu\text{L}$ 、去离子水 $8 \mu\text{L}$ 。反应程序为 $95^\circ\text{C}$  5 min、循环1次,而后 $95^\circ\text{C}$  10 s、 $60^\circ\text{C}$  30 s、循环40次。完成反应后根据循环曲线得到循环阈值(Ct),以U6为内参,按照公式 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 计算circRNA\_0000950的相对表达水平。

#### 1.3.4 CCK8法检测细胞增殖

收集处理后的各组细胞,按照每孔500个细胞接种在96孔培养板内,在培养箱中继续培养,分别于培养24 h、36 h和48 h时向每个培养孔加入 $10 \mu\text{L}$  CCK-8溶液并继续孵育2 h,采用酶标仪检测每个培养孔450 nm波长的光密度(A450)值。

#### 1.3.5 试剂盒检测氧化应激指标

收集各组细胞及脑组织,加入提取液并用超声波裂解,裂解液按照 $4^\circ\text{C}$ 、半径10 min、转速 $10\ 000 \text{ r/min}$ 离心5 min,收集上清并采用试剂盒检

测MDA、SOD、GSH-Px水平。

### 1.3.6 TUNEL法检测细胞凋亡

采用4%多聚甲醛固定处理后的各组细胞,采用TUNEL试剂盒进行TUNEL染色,而后采用抗淬灭封片剂(含DAPI)进行封片,在显微镜下观察TUNEL染色和DAPI染色,对阳性染色的细胞进行计数,计算细胞凋亡率=TUNEL阳性细胞数目/DAPI阳性细胞数目×100%。

### 1.3.7 Western blot检测蛋白表达水平

收集各组细胞及脑组织,加入裂解液提取蛋白并进行Western blot实验。首先检测蛋白浓度,每份蛋白取50 μg加入聚丙烯酰胺凝胶,进行电泳及电转膜,而后在5%脱脂奶粉中对膜进行室温封闭1 h,洗膜3次后在裂解型caspase-3一抗(1:800稀释)或β-actin一抗(1:5 000稀释)中4℃孵育过夜。次日洗膜3次后在辣根过氧化物酶二抗(1:2 000稀释)中对膜进行室温孵育1 h。最后,在凝胶成像系统中进行化学显影,根据显影得到蛋白条带的灰度值计算裂解型caspase-3的蛋白表达水平。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析、两两比较采用LSD-t法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组细胞中circRNA\_0000950表达水平的比较

circRNA\_0000950过表达组PC12细胞中circRNA\_0000950的表达水平高于NC过表达组,si-circRNA\_0000950组PC12细胞中circRNA\_0000950的表达水平低于si-NC组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 各组细胞中CircRNA\_0000950表达水平的比较

| 组别                  | n | CircRNA_0000950        |
|---------------------|---|------------------------|
| NC过表达组              | 5 | 1.00±0.11              |
| circRNA_0000950过表达组 | 5 | 1.77±0.15 <sup>a</sup> |
| si-NC组              | 5 | 1.04±0.09              |
| si-circRNA_0000950组 | 5 | 0.55±0.06 <sup>b</sup> |
| F值                  |   | 9.381                  |
| P值                  |   | <0.001                 |

注:与NC过表达组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与si-NC组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 各组细胞增殖A450值的比较

24 h、36 h、48 h时,circRNA\_0000950过表达组PC12细胞的A450值低于NC过表达组,

si-circRNA\_0000950组PC12细胞的A450值高于si-NC组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 各组细胞增殖A<sub>450</sub>值的比较

| 组别                  | n | 24 h                   | 36 h                   | 48 h                   |
|---------------------|---|------------------------|------------------------|------------------------|
| NC过表达组              | 5 | 0.78±0.07              | 1.01±0.11              | 1.25±0.12              |
| circRNA_0000950过表达组 | 5 | 0.56±0.03 <sup>a</sup> | 0.68±0.07 <sup>a</sup> | 0.81±0.07 <sup>a</sup> |
| si-NC组              | 5 | 0.76±0.06              | 1.04±0.08              | 1.22±0.11              |
| si-circRNA_0000950组 | 5 | 0.95±0.05 <sup>b</sup> | 1.28±0.09 <sup>b</sup> | 1.44±0.13 <sup>b</sup> |
| F值                  |   | 6.695                  | 8.823                  | 7.686                  |
| P值                  |   | <0.001                 | <0.001                 | <0.001                 |

注:与NC过表达组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与si-NC组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 各组细胞氧化应激指标的比较

circRNA\_0000950过表达组PC12细胞中MDA的水平高于NC过表达组,SOD、GSH-Px的水平低于NC过表达组;si-circRNA\_0000950组PC12细胞中MDA的水平低于si-NC组,SOD、GSH-Px的水平高于si-NC组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 各组细胞中氧化应激指标的比较

| 组别                  | n | MDA (μmol/mg)          | SOD (U/mg)              | GSH-Px (U/mg)           |
|---------------------|---|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| NC过表达组              | 5 | 1.05±0.12              | 27.58±2.75              | 43.68±3.57              |
| circRNA_0000950过表达组 | 5 | 2.41±0.25 <sup>a</sup> | 20.12±2.26 <sup>a</sup> | 26.57±3.11 <sup>a</sup> |
| si-NC组              | 5 | 1.12±0.19              | 28.51±2.68              | 46.11±3.25              |
| si-circRNA_0000950组 | 5 | 0.67±0.09 <sup>b</sup> | 37.24±2.91 <sup>b</sup> | 57.42±4.92 <sup>b</sup> |
| F值                  |   | 11.831                 | 8.226                   | 9.374                   |
| P值                  |   | <0.001                 | <0.001                  | <0.001                  |

注:与NC过表达组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与si-NC组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 各组细胞凋亡率及凋亡蛋白的比较

circRNA\_0000950过表达组PC12细胞的凋亡率及裂解型caspase-3的蛋白表达水平高于NC过表达组;si-circRNA\_0000950组PC12细胞的凋亡率及裂解型caspase-3的蛋白表达水平低于si-NC组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图1、表4。

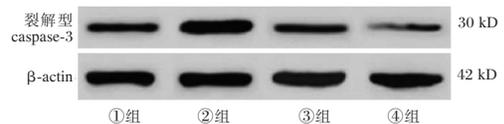


图1 各组细胞中裂解型caspase-3的蛋白表达

注:①组为NC过表达组,②组为circRNA\_0000950过表达组,③组为si-NC组,④组为si-circRNA\_0000950组。

### 2.5 各组动物脑组织中circRNA\_0000950表达的比较

对照组和circRNA\_0000950敲低组小鼠脑组织中circRNA\_0000950的表达水平分别为(1.00±0.12)和(0.52±0.06),经t检验:circRNA\_0000950

表4 各组细胞凋亡率及裂解型 caspase-3 蛋白表达的比较

| 组别                   | n | 凋亡率(%)                  | 裂解型 caspase-3          |
|----------------------|---|-------------------------|------------------------|
| NC 过表达组              | 5 | 12.06±1.31              | 0.41±0.04              |
| circRNA_0000950 过表达组 | 5 | 19.46±2.05 <sup>a</sup> | 0.95±0.11 <sup>a</sup> |
| si-NC 组              | 5 | 11.53±1.27              | 0.38±0.03              |
| si-circRNA_0000950 组 | 5 | 4.91±0.62 <sup>b</sup>  | 0.25±0.02 <sup>b</sup> |
| F 值                  |   | 11.932                  | 14.481                 |
| P 值                  |   | <0.001                  | <0.001                 |

注:与 NC 过表达组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 si-NC 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

敲低组小鼠脑组织中 circRNA\_0000950 的表达水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 2.6 各组动物脑组织中氧化应激指标比较

circRNA\_0000950 敲低组小鼠脑组织中 MDA 的水平低于对照组, SOD、GSH-Px 的水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 5。

表5 各组脑组织中氧化应激指标的比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别                     | n | MDA<br>( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ ) | SOD<br>(U/mg) | GSH-Px<br>(U/mg) |
|------------------------|---|--------------------------------------|---------------|------------------|
| 对照组                    | 8 | 1.98±0.16                            | 18.22±1.84    | 23.68±2.42       |
| circRNA_0000950<br>敲低组 | 8 | 1.22±0.14                            | 26.37±2.33    | 37.14±3.55       |
| t 值                    |   | 9.182                                | 8.781         | 8.321            |
| P 值                    |   | <0.001                               | <0.001        | <0.001           |

## 2.7 各组动物脑组织中凋亡蛋白的比较

circRNA\_0000950 敲低组( $0.31\pm 0.04$ )小鼠脑组织中裂解型 Caspase-3 的表达水平低于对照组( $0.86\pm 0.08$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 2。

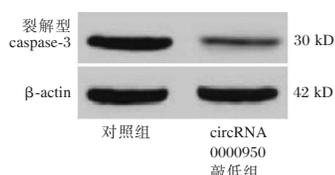


图2 各组脑组织中裂解型 caspase-3 的蛋白表达

## 3 讨论

A $\beta$  聚集是 AD 的重要病理特征之一,中枢神经系统内过量的 A $\beta$  通过激活氧化应激、细胞凋亡等生物学环节导致神经元损伤、突触丢失,进而造成神经功能不可逆损害。目前,AD 的发病机制仍不完全清楚,有研究显示多种 circRNAs 参与 AD 的发生发展,在 A $\beta$  引起神经元损害中调控炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等生物学环节<sup>[6-8]</sup>。一项基础研究的结果显示:在 AD 细胞模型中敲低 circRNA\_0000950 表达通过抑制炎症反应发挥 AD 保护作用<sup>[3]</sup>。但是,关于该 circRNA 在 AD 中调控氧化应激、细胞凋亡的作用并不清楚。

本研究首先通过细胞实验对 circRNA 在 AD 中调控氧化应激、细胞凋亡的作用进行探索。A $\beta$  25-35 多态片段是 A $\beta$  的部分片段,具有体积小、易扩散等优势,用 A $\beta$ 25-35 处理神经细胞是建立 AD 细胞模型的常用方法<sup>[9-10]</sup>。本研究采用 A $\beta$ 25-35 处理 PC12 细胞的方法建立 AD 细胞模型,而后通过转染表达质粒的方法实现 circRNA\_0000950 的过表达、通过转染 siRNA 的方法实现 circRNA\_0000950 表达的敲低。CCK8 法通过检测细胞活力反映细胞损伤程度,本研究的检测结果显示:AD 细胞模型中过表达 circRNA\_0000950 使细胞活力下降、敲低 circRNA\_0000950 使细胞活力增加,表明 circRNA\_0000950 使 AD 细胞模型的损伤加重、敲低 circRNA\_0000950 对 AD 细胞模型具有保护作用。

氧化应激、细胞凋亡过度激活是 AD 发病过程中引起神经元损伤的重要生物学因素<sup>[11-12]</sup>,虽然前期已发表的基础研究报道了 circRNA\_0000950 在 AD 细胞模型中的作用<sup>[3]</sup>,但关注的生物学环节是炎症反应,未分析 circRNA\_0000950 对细胞凋亡和氧化应激的影响。本研究对细胞凋亡和氧化应激进行检测,MDA 是氧化应激反应激活过程中生物膜中脂质发生氧化反应的产物,而 SOD 和 GSH-Px 是参与自由基清除、发挥抗氧化作用的催化酶;裂解型 caspase-3 是凋亡的执行分子,直接反映凋亡程度<sup>[13-15]</sup>。结果显示:过表达 circRNA\_0000950 使 AD 细胞模型中 MDA 水平、凋亡率、裂解型 caspase-3 增加, SOD 水平下降;而敲低 circRNA\_0000950 对 AD 细胞模型的影响与过表达的效应相反。以上结果表明 circRNA\_0000950 使 AD 细胞模型的氧化应激及细胞凋亡加剧,敲低 circRNA\_0000950 在 AD 细胞模型中发挥抗氧化和抗凋亡作用。

APP/PS1 双转基因小鼠是嵌合了人淀粉样前体蛋白和突变人早老素 1 的工具小鼠,模拟了 AD 患者淀粉样斑块形成和认知功能下降等方面的病理特征,广泛应用于 AD 的研究。本研究在 APP/PS1 双转基因小鼠中验证 circRNA\_0000950 在 AD 中对氧化应激及细胞凋亡的调控作用,通过脑室注射慢病毒的方式敲低 circRNA\_0000950 表达后脑组织中 MDA 水平、凋亡率、裂解型 caspase-3 降低, SOD 水平增加。以上结果在 AD 小鼠中证实 circRNA\_0000950 调控氧化应激及细胞凋亡,与其在 AD 细胞模型中的作用一致。

综上所述, circRNA\_0000950 在 AD 细胞模型及动物模型中调控氧化应激、细胞凋亡, 敲低 circRNA\_0000950 发挥抗氧化和抗凋亡作用。

## 参考文献

- [1] Kim AY, Al Jerdi S, MacDonald R, et al. Alzheimer's disease and its treatment - yesterday, today, and tomorrow [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 24(15): 1399121.
  - [2] Hojjati SH, Babajani-Feremi A. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Seeing beyond the symptoms: biomarkers and brain regions linked to cognitive decline in Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 15(16): 1356656.
  - [3] Yang H, Wang H, Shang H, et al. Circular RNA circ\_0000950 promotes neuron apoptosis, suppresses neurite outgrowth and elevates inflammatory cytokines levels via directly sponging miR-103 in Alzheimer's disease [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(18): 2197-2214.
  - [4] 李会, 崔会欣, 冯芳, 等. 轻度认知障碍和阿尔茨海默病患者血清 lncRNA TUG1、NLRP1 的差异及诊断价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(9): 1626-1630.
  - [5] Wang Y, Ye X, Su W, et al. Diosmin ameliorates inflammation, apoptosis and activates PI3K/AKT pathway in Alzheimer's disease rats [J]. *Metab Brain Dis*, 2024, 39(7): 1405-1415.
  - [6] Wang F, Li Y, Shen H, et al. Identification of pathological pathways centered on circRNA dysregulation in association with irreversible progression of Alzheimer's disease [J]. *Genome Med*, 2024, 16(1): 129.
  - [7] Abed S, Ebrahimi A, Fattahi F, et al. The Role of Non-Coding RNAs in Mitochondrial Dysfunction of Alzheimer's Disease [J]. *J Mol Neurosci*, 2024, 74(4): 100.
  - [8] Canoy RJ, Sy JC, Deguit CD, et al. Non-coding RNAs involved in the molecular pathology of Alzheimer's disease: a systematic review [J]. *Front Neurosci*, 2024, 28(18): 1421675.
  - [9] Verma H, Kaur S, Jeeth P, et al. Understanding Abeta(25-35) peptide altered exosomal proteome and associated pathways linked with the Alzheimer's disease pathogenesis using human neuroblastoma SH-SY5Y Cells [J]. *Metab Brain Dis*, 2024, 40(1): 25.
  - [10] Ji Y, Ren J, Qian Y, et al. Abeta25-35-induced autophagy and apoptosis are prevented by the CRMP2-derived peptide ST2-104 (R9-CBD3) via a CaMKKbeta/AMPK/mTOR signaling hub [J]. *PLoS One*, 2024, 19(9): e0309794.
  - [11] Chen J, Zhang M, Bai H, et al. Overexpression of C9orf72 exacerbates Abeta25-35-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2022, 82(1): 77-87.
  - [12] Wang Y, Pei H, Chen W, et al. Palmatine Protects PC12 Cells and Mice from Abeta25-35-Induced Oxidative Stress and Neuroinflammation via the Nrf2/HO-1 Pathway [J]. *Molecules*, 2023, 28(24): 7955.
  - [13] Shao S, Ye X, Su W, et al. Curcumin alleviates Alzheimer's disease by inhibiting inflammatory response, oxidative stress and activating the AMPK pathway [J]. *J Chem Neuroanat*, 2023, 134: 102363.
  - [14] She L, Sun J, Xiong L, et al. Ginsenoside RK1 improves cognitive impairments and pathological changes in Alzheimer's disease via stimulation of the AMPK/Nrf2 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 122: 155168.
  - [15] Kazmi I, Al-Abbasi FA, Afzal M, et al. Sterubin protects against chemically-induced Alzheimer's disease by reducing biomarkers of inflammation- IL-6/IL-beta/ TNF-alpha and oxidative stress- SOD/MDA in rats [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2023, 30(2): 103560.
- 
- (上接第 294 页)
- [3] 单荣芳, 姜萍, 严红燕, 等. 神经外科 ICU 患者多重耐药菌感染危险因素及其与 TLR4 基因多态性的关联 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(13): 1981-1985.
  - [4] 张凤志, 贾海生, 徐春兰, 等. miR-146a、TLR-4、sTREM-1 在肺癌术后肺部感染患者中的表达及预测价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(16): 1940-1944.
  - [5] 楚江云, 沈永峰, 熊浩锋, 等. 慢性硬膜下血肿术后肺部感染患者免疫状态及血清 HMGB1 和 NF- $\kappa$ B 动态变化分析 [J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(12): 1706-1710.
  - [6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
  - [7] 关铮. 微创妇科学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 73-77.
  - [8] 赵以林, 罗爱林. 2018 版美国麻醉医师协会适度镇静和镇痛指南解读 [J]. *临床外科杂志*, 2019, 27(1): 24-28.
  - [9] 谢朝云, 李耀福, 蒙桂鸾, 等. 无症状菌尿与中老年女性开腹子宫切除手术部位感染的相关性 [J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(5): 630-635.
  - [10] 刘涌, 叶玉萍, 王正坤, 等. 全身麻醉子宫切除术后肺部感染影响因素 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(24): 3779-3782.
  - [11] 程莉莉, 顾静, 张丽岩, 等. 全子宫切除术患者医院感染发病率及危险因素调查 [J]. *中国消毒学杂志*, 2021, 38(1): 43-46.
  - [12] 应伟佳, 徐婉婉, 王瑞, 等. 腹腔镜全子宫切除术后感染相关因素分析 [J]. *中国医刊*, 2020, 55(8): 864-867.
  - [13] 林强, 魏天龙, 罗练, 等. PCI 术后肺部感染患者血清 miR-146a、Galectin-3 表达及与抗感染疗效的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(11): 1582-1586.
  - [14] 鲍利改, 董谦. 慢性心力衰竭合并肺部感染患者 MIP-2、MMP-9、D-D、miR-21 表达及与病原菌类型、心肌功能的关联性研究 [J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(3): 78-83.
  - [15] 郑家群, 黄建, 刘庆, 等. 血清 IL-17、TLR4 对慢阻肺患者肺部感染的预测价值及相关性分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(10): 1456-1459.

# 肺结核患者外周血 miR-20a、NOD2 mRNA 表达水平及其预后评估价值

孙卓琳<sup>1\*</sup> 李佐君<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探究肺结核患者外周血微小 RNA(miR)-20a、核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2(NOD2)mRNA 表达水平及其预后评估价值。**方法** 选择 2022 年 1 月至 2023 年 12 月在北京同仁医院收治的 178 例肺结核患者为研究对象,患者经 6 个月标准化抗结核治疗后进行预后评估,根据预后情况分为预后良好组( $n=136$ )及预后不良组( $n=42$ )。比较两组患者血清 miR-20a、NOD2 mRNA 表达水平。采用 Logistic 回归分析影响肺结核患者预后的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-20a、NOD2 mRNA 表达水平对肺结核患者预后不良的预测价值。**结果** 两组治疗后的血清 miR-20a mRNA 表达水平均降低,而 NOD2 mRNA 表达水平则均升高,且预后良好组改善更优,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与预后良好组相比,预后不良组血清 miR-20a mRNA 表达水平升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );NOD2 mRNA 表达水平降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic 回归分析显示:年龄、肺部空洞、血清 miR-20a、NOD2 mRNA 表达水平是肺结核患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析显示,血清 miR-20a、NOD2 mRNA 单独及联合预测的曲线下面积分别为 0.827, 0.769, 0.895,联合预测价值高于单独预测( $P<0.05$ )。**结论** 肺结核患者血清 miR-20a mRNA 表达水平升高,NOD2 mRNA 表达水平降低,两者与预后结局密切相关,联合预测价值更高。

**[关键词]** 肺结核;微小 RNA-20a;核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2

## Expression levels of miR - 20a and NOD2 mRNA in peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis and their prognostic value

SUN Zhuolin<sup>1\*</sup>, LI Zuojun<sup>2</sup>

(1. Department of Preventive Health Care, 2. Department of Infection, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 100176)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the mRNA expression levels of micrornas (Mir - 20a) and nucleotide-binding oligomerization domain protein 2 (NOD2) in peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis and their prognostic value. **Methods** A total of 178 patients with pulmonary tuberculosis treated at Beijing Tongren Hospital from January 2022 to December 2023 were selected for this study. After six months of standardized anti - tuberculosis treatment, the prognosis was assessed, and the patients were divided into two groups based on their prognosis: a good prognosis group ( $n=136$ ) and a poor prognosis group ( $n=42$ ). Two groups of patients were compared based on serum miR-20a and NOD2 mRNA expression levels. Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients with pulmonary tuberculosis. A receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to assess the predictive value of serum miR - 20a and NOD2 mRNA expression in determining poor prognosis among patients with pulmonary tuberculosis. **Results** After treatment, the serum miR-20a mRNA expression level decreased in both groups, while the NOD2 mRNA expression level increased in both groups. The improvement was more significant in the group with a good prognosis, with statistical significance ( $P<0.05$ ). In comparison to the good prognosis group, the serum miR - 20a

基金项目:北京市自然科学基金(7232230)

作者单位:1.首都医科大学附属北京同仁医院预防保健科,北京 100176

2.首都医科大学附属北京同仁医院感染科,北京 100176

\*通信作者:孙卓琳, E-mail: 13466389414@163.com

mRNA expression level in the poor prognosis group increased significantly ( $P<0.05$ ), while NOD2 mRNA expression level decreased significantly ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that age, pulmonary cavity, serum miR-20a, and NOD2 mRNA expression levels were independent risk factors for poor prognosis in patients with pulmonary tuberculosis ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis indicated that the areas under the curve of serum miR-20a and NOD2 mRNA were 0.827, 0.769 and 0.895 respectively. The combined predictive value was higher than that of single prediction ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The serum miR-20a mRNA expression level increased, while NOD2 mRNA expression level decreased in patients with pulmonary tuberculosis. These changes were closely correlated with prognosis and had a higher combined predictive value.

**[KEY WORDS]** Pulmonary tuberculosis; MiR-20a; NOD2

肺结核是由结核杆菌感染引起的慢性传染病,具有治疗周期长、复发率高的特点,尤其在免疫力低下的人群中,其病程复杂且易导致多种并发症<sup>[1]</sup>。目前,通过规范的抗结核治疗,大部分患者可以达到临床治愈。但如果治疗不及时、不规范,则可能出现病情加重、复发或产生药物耐受性等情况<sup>[2]</sup>。因此,早期识别高风险患者并及时调整治疗方案,有助于改善治疗效果并降低复发率,对肺结核患者的预后具有重要临床价值。当前的肺结核研究逐渐从病原体本身转向宿主的免疫应答机制。miR-20a作为一种广泛参与细胞增殖、分化和免疫调节的miRNA,已经在多种感染性疾病和肿瘤中展现出与病程和患者预后之间的潜在关联性<sup>[3]</sup>。此外,核苷酸结合寡聚化结构域蛋白2(nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2, NOD2)作为一种先天免疫受体,能够识别细胞内病原体相关分子模式并激活炎症反应<sup>[4]</sup>。在结核感染的免疫应答中,NOD2可通过调控炎症通路,影响患者的免疫状态及其对治疗的反应<sup>[5]</sup>。然而,目前临床多报道上述指标在肺结核血清、蛋白水平的表达情况以及临床诊断方面的评估价值,而有关二者联合检测评估肺结核患者预后价值的研究报道较少。本研究特探究肺结核患者血清miR-20a、NOD2 mRNA表达水平,并进一步分析其预后评估价值,以期对疾病临床诊治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2022年1月至2023年12月在北京同仁医院收治的178例肺结核患者研究资料。纳入标准:①肺结核诊断标准符合《肺结核诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup>,痰结核分枝杆菌阳性;②年龄 $\geq 18$ 岁,病例、随访资料完整;③近3个月未服用抗结核药物、免疫抑制剂等;④依从性高且无中断治疗记录;⑤均

初次明确肺为结核诊断。排除标准:①合并HIV感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病;②合并肺炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等肺部疾病;③妊娠或哺乳期妇女;④严重的心肝肾功能不全;⑤中途退出或转院者。本研究已通过北京同仁医院伦理委员会审核(伦理编号:LYY2022201P),且全部内容均取得患者及其家属知情同意。

### 1.2 肺结核常规对症治疗

患者均接受肺结核常规对症治疗:给予患者异烟肼(口服给药,  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 单日最高剂量 $<0.3 \text{ g}$ )、利福平(口服给药,  $0.45 \text{ g/d} \sim 0.60 \text{ g/d}$ , 空腹顿服, 单日最高剂量 $\leq 1.2 \text{ g}$ )、吡嗪酰胺(口服给药, 单日 $15 \sim 30 \text{ mg/kg}$ 顿服, 单日最高剂量 $\leq 2 \text{ g}$ )、乙胺丁醇联合治疗(口服给药,  $15 \text{ mg/kg}$ , 1次/d)。

### 1.3 预后标准<sup>[7]</sup>

入组患者经6个月规范化抗结核治疗后进行预后评估,评估标准如下<sup>[7]</sup>。治愈:肺结核相关症状,如咳嗽、咳痰、发热、盗汗、体重减轻等完全消失;连续2次痰培养结果为阴性;X线显示病灶完全吸收,无新活动性病灶。显效:临床症状显著减轻;痰培养结果持续阴性;X线显示病灶大部分吸收。有效:临床症状有所缓解;痰培养结果持续阴性;X线显示病灶未增大且周境界限清晰。无效:痰培养结果为弱阳性或强阳性;X线显示病灶无明显变化或增大。本研究将治愈、显效、有效纳入为预后良好组( $n=136$ ),无效者纳入预后不良组( $n=42$ )。

### 1.4 观察指标

①收集所有入组患者人口学特征及临床数据,包括性别、年龄、合并症如高血压、糖尿病、肝脏疾病、X射线胸片检查结果等资料。

②血清miR-20a、NOD2 mRNA表达水平。取患者空腹静脉血5 mL,以3 500 r/min离心15 min(离心半径为10 min),取上层转移至离心管中,并置于 $-80^\circ\text{C}$ 中保存备用。采用实时荧光定量聚合

酶链式反应(Quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测血清 miR-20a、NOD2 mRNA 相对表达量,使用 TRIzol 试剂(赛默飞世尔科技)提取总 RNA,加入氯仿分离蛋白质,吸取水相,加入异丙醇沉淀 RNA,离心后去上清,75%乙醇洗涤沉淀,干燥后加入 DEPC 水溶解 RNA。利用 Taq-Man MicroRNA 逆转录试剂盒(上海邦景实业有限公司)将 miRNA 逆转录为 cDNA。利用 PCR 仪(杭州博日科技股份有限公司,型号:TC-96)扩增目标基因。miR-20a、NOD2 分别以 U6、GAPDH 作为内参基因,通过计算 Ct 值差值并采用  $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$  法计算 miR-20a 及 NOD2 mRNA 的相对表达量。

### 1.5 统计学处理

统计学分析采用 SPSS 26.0 软件。计量资料用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,先进行正态性检验,两组样本满足正态分布且方差齐性,采用独立样本  $t$  检验;计数资料用  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 回归分析多因素对预后不良单一变量的影响。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-20a 及 NOD2 mRNA 单独及联合预测预后不良的准确性,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后的血清 miR-20a 及 NOD2 mRNA 表达水平

两组治疗后的血清 miR-20a 表达均降低,而 NOD2 则均升高,且预后良好组改善更优,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 单因素分析

与预后良好组相比,预后不良组患者年龄  $\geq 60$  岁、肺部空洞占比及 miR-20a 表达水平较高( $P < 0.05$ );NOD2 mRNA 表达水平较低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 多因素 Logistics 回归分析

以单因素分析中有统计学意义的因素:年龄、肺部空洞、miR-20a、NOD2 mRNA 作为自变量,以预后情况(预后不良=1,预后良好=0)为因变量,进行多因素 Logistics 回归分析。结果显示,年龄、肺

表 1 两组治疗前后的血清 miR-20a 及 NOD2 mRNA 表达水平  $(\bar{x} \pm s)$

| 组别    | n   | miR-20a                |                        | NOD2 mRNA              |                        |
|-------|-----|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|       |     | 治疗前                    | 治疗后                    | 治疗前                    | 治疗 4 w                 |
| 预后良好组 | 136 | 2.72±0.22 <sup>a</sup> | 1.36±0.49 <sup>a</sup> | 0.71±0.24 <sup>a</sup> | 1.45±0.28 <sup>a</sup> |
| 预后不良组 | 42  | 3.02±0.21 <sup>a</sup> | 2.32±0.52 <sup>a</sup> | 0.46±0.26 <sup>a</sup> | 0.98±0.25 <sup>a</sup> |
| t 值   |     | 7.805                  | 10.939                 | 5.785                  | 9.742                  |
| P 值   |     | <0.001                 | <0.001                 | <0.001                 | <0.001                 |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 单因素分析  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

| 临床特征                    | n   | 预后不良组<br>(42例) | 预后良好组<br>(136例) | $t/\chi^2$ 值 | P 值    |
|-------------------------|-----|----------------|-----------------|--------------|--------|
| 性别(例)                   |     |                |                 |              |        |
| 男                       | 88  | 22(52.38)      | 66(48.53)       | 0.190        | 0.662  |
| 女                       | 90  | 20(47.62)      | 70(51.47)       |              |        |
| 年龄(例)                   |     |                |                 |              |        |
| <60岁                    | 82  | 13(30.95)      | 69(50.74)       | 5.054        | 0.024  |
| $\geq 60$ 岁             | 96  | 29(69.05)      | 67(49.26)       |              |        |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 178 | 24.13±2.77     | 24.06±2.32      | 0.163        | 0.870  |
| 合并症(例)                  |     |                |                 |              |        |
| 高血压                     | 68  | 19(45.24)      | 49(36.03)       |              |        |
| 糖尿病                     | 58  | 16(38.10)      | 42(30.88)       | 1.152        | 0.283  |
| 肝脏疾病                    | 42  | 8(19.05)       | 34(25.00)       | 0.630        | 0.427  |
| 吸烟史(例)                  | 52  | 14(33.33)      | 38(27.94)       | 0.451        | 0.501  |
| 免疫功能低下                  |     |                |                 |              |        |
| 有                       | 101 | 28(66.67)      | 73(53.68)       | 2.206        | 0.137  |
| 无                       | 77  | 14(33.33)      | 63(46.32)       |              |        |
| 肺部空洞(例)                 |     |                |                 |              |        |
| 有                       | 96  | 30(71.43)      | 66(48.53)       | 6.772        | 0.009  |
| 无                       | 82  | 12(28.57)      | 70(51.47)       |              |        |
| 合并肺外结核(例)               |     |                |                 |              |        |
| 有                       | 28  | 8(19.05)       | 20(14.71)       | 0.456        | 0.499  |
| 无                       | 150 | 34(80.95)      | 116(85.29)      |              |        |
| miR-20a mRNA            | 178 | 3.02±0.21      | 2.72±0.22       | 7.805        | <0.001 |
| NOD2 mRNA               | 178 | 0.46±0.26      | 0.71±0.24       | 5.785        | <0.001 |

部空洞、miR-20a、NOD2 mRNA 是影响肺结核患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 预测价值分析

依据 ROC 曲线可知,miR-20a、NOD2 mRNA 联合预测肺结核患者预后的 AUC 为 0.895,优于单一检测。见表 4、图 1。

表 4 miR-20a、NOD2 mRNA 对肺结核患者预后的预测价值

| 项目           | 临界值   | AUC   | 95%CI       | 灵敏度   | 特异度   | P 值    |
|--------------|-------|-------|-------------|-------|-------|--------|
| miR-20a mRNA | 2.805 | 0.827 | 0.762~0.893 | 0.833 | 0.699 | <0.001 |
| NOD2 mRNA    | 0.56  | 0.769 | 0.685~0.853 | 0.667 | 0.750 | <0.001 |
| 联合预测         |       | 0.895 | 0.844~0.947 | 0.857 | 0.824 | <0.001 |

表 3 多因素 Logistics 回归分析

| 变量           | 赋值                   | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | OR 值  | 95%CI       | P 值    |
|--------------|----------------------|-----------|-------|--------|-------|-------------|--------|
| 年龄           | $\geq 60$ 岁=1;<60岁=0 | 1.196     | 0.414 | 8.345  | 3.306 | 1.469~7.444 | 0.003  |
| 肺部空洞         | 有=1;无=0              | 0.605     | 0.176 | 11.816 | 1.831 | 1.297~2.585 | <0.001 |
| miR-20a mRNA | 连续变量                 | 0.941     | 0.347 | 7.353  | 2.562 | 1.298~5.058 | 0.006  |
| NOD2 mRNA    | 连续变量                 | -1.064    | 0.266 | 16.00  | 0.345 | 0.204~0.581 | <0.001 |

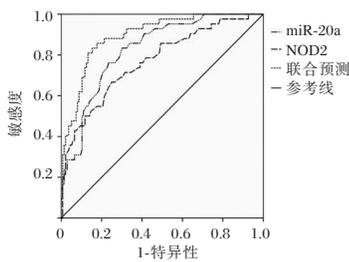


图1 miR-20a、NOD2 mRNA 单独及联合预测肺结核患者预后 ROC 曲线

### 3 讨论

肺结核是具有传染性的细菌感染性疾病,主要由结核分枝杆菌引起,并且通过空气中的飞沫传播。当前,临床针对肺结核的治疗主要通过长期联合药物治疗,以有效控制感染和预防复发<sup>[8]</sup>。治疗效果已取得了显著进展,但部分患者仍在治疗过程中面临预后不佳的困境。这种情况往往与患者个体免疫力、结核分枝杆菌的毒力以及感染情况差异有关<sup>[9]</sup>。因此,寻找能够准确预测患者预后的因素,帮助医生及早识别高风险人群,以便及时调整治疗方案,成为当前研究的热点。目前临床多报道上述指标在肺结核血清、蛋白水平的表达情况以及临床诊断方面的评估价值,而有关二者联合检测评估肺结核患者预后价值的研究报道较少。

本研究通过分析不同预后情况的肺结核患者资料发现,预后良好组与预后不良组的年龄、肺部空洞等比较,存在明显差异。分析原因可能是:年龄较大的患者通常伴随免疫功能减退,机体对感染的抵抗力减弱,治疗成功率较低<sup>[10]</sup>。研究表明<sup>[11]</sup>,结核杆菌感染肺部后,可引起干酪样坏死,坏死组织经支气管排出后可形成空洞。肺部空洞不仅是结核分枝杆菌繁殖的温床,且空洞内的细菌数量往往较高,增加了患者的传染性和疾病传播风险;此外,空洞的存在也表明病情已进入较为严重的阶段,常伴有肺组织的大面积破坏,导致患者的治疗难度增加,预后变差<sup>[12]</sup>。叶智腾等<sup>[13]</sup>研究指出,存在肺部空洞的老年患者的成功治愈率显著低于无空洞患者。本研究结果提示该类患者治疗时需考虑其基础健康状况和免疫功能,可能需要延长治疗时间或使用更为积极的支持治疗。同时对于有肺部空洞的患者应进行更密集的影像学监测,以便尽早发现病灶变化,防止病情进一步恶化。

本研究结果提示 miR-20a、NOD2 mRNA 表达可能与肺结核病情的发生发展有关。miR-20a 作

为肺癌相关 miRNA,能够通过调控多个信号通路参与免疫调节、自噬和细胞凋亡等关键过程。肺结核患者中,病灶部位的慢性炎症及免疫反应失调常常是病情加重和治疗效果不佳的关键因素。Guo 等<sup>[14]</sup>研究发现,结核分枝杆菌通过诱导 miR-20a 的表达,抑制自噬相关途径,使细菌得以在宿主细胞中存活并逃避免疫系统的监控。国内学者<sup>[15]</sup>也表示,miR-20a 的过度表达会导致宿主对病原体的清除能力减弱,通过检测 miR-20a 可以更早地发现高危患者,从而对病情进行早期干预。NOD2 作为一种重要的模式识别受体,能够识别结核分枝杆菌的细胞壁成分,从而增强宿主的免疫防御。研究还发现<sup>[16]</sup>,NOD2 的基因多态性可能与个体对结核感染的易感性有关,NOD2 缺失或功能异常的个体在结核分枝杆菌感染时更容易出现严重的感染症状,并且抗结核治疗效果不佳。Dubé 等<sup>[17]</sup>通过分析肺结核患者的 NOD2 水平,发现 NOD2 水平较低的患者往往伴随更为严重的肺部病变,包括肺部空洞形成、病灶扩大等,提示 NOD2 在结核病的进展中发挥重要的保护作用。针对 NOD2 水平较低的患者,可能需要更为强化的抗结核治疗策略,甚至结合免疫调节剂,以提高治疗效果。本研究 ROC 曲线结果显示,miR-20a、NOD2 单独或联合均可有效预测肺结核患者预后情况,其中联合预测曲线下面积为 0.895,灵敏度为 0.857,特异度为 0.824,预测准确率最高,可作为临床肺结核患者预后的参考指标。

综上所述,肺结核患者年龄、肺部空洞、血清 miR-20a、NOD2 mRNA 均是影响肺结核患者预后不良的危险因素,血清 miR-20a 及 NOD2 与预后结局密切相关,联合预测价值更高。然而本研究纳入样本量有限且为单一中心研究,研究结果可能存在偏倚,且未在蛋白水平对 NOD2 表达情况进行分析,未来需要在更大规模、多中心以及不同分子表达水平的临床研究中进一步验证这些指标的预测效能。

### 参考文献

- [1] 吕恒梁,张馨,张文义,等.肺结核流行病学特征及影响因素研究进展[J].疾病监测,2024,39(2):207-214.
- [2] Swain SS, Sharma D, Hussain T, et al. Molecular mechanisms of underlying genetic factors and associated mutations for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Emerg microb infect, 2020, 9(1): 1651-1663.

(下转第 308 页)

# 艾司氯胺酮与长托宁对乳腺手术患者呛咳反应、TLR4/NF- $\kappa$ B的影响

赵云\* 任学军 李阿丽

**[摘要]** **目的** 探讨小剂量艾司氯胺酮联合长托宁在乳腺良性肿块切除中的应用效果以及对呛咳反应和 Toll 样受体 4/核因子- $\kappa$ B (TLR4/NF- $\kappa$ B)通路的影响。**方法** 纳入 2023 年 9 月至 2024 年 6 月期间在河南中医药大学第一附属医院行乳腺良性肿块切除的 90 例女性患者,采用随机数表法分为对照组(45 例,给予长托宁)和研究组(45 例,给予小剂量艾司氯胺酮联合长托宁)。比较两组患者的手术体征、不良反应、呛咳情况以及术前术后 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路表达情况。**结果** 两组术前( $T_1$ )的平均动脉压(MAP)和心率以及苏醒时间相比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组静脉给药 1 min 后( $T_2$ )的 MAP 和心率显著高于对照组,喉罩拔出时( $T_3$ )和拔出后 5 min( $T_4$ )的 MAP 和心率则显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组和对照组的不良反应发生率分别为 15.56% 和 6.67%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组静脉注射舒芬太尼后的呛咳发生率和呛咳程度均显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组 TLR4、NF- $\kappa$ B 以及髓性分化原发应答基因 88(MyD88)的 mRNA 相对表达量均显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 小剂量艾司氯胺酮联合长托宁在乳腺良性肿块患者切除术中的应用安全有效,可减轻麻醉诱发的呛咳反应,抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路的表达。

**[关键词]** 艾司氯胺酮;长托宁;乳腺良性肿块切除;呛咳反应;Toll 样受体 4/核因子- $\kappa$ B 通路

## Effect of low-dose esketamine and pentoethylquine hydrochloride on choking response and TLR4/NF- $\kappa$ B in patients undergoing breast surgery

ZHAO Yun\*, REN Xuejun, LI Ali

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of low-dose esketamine combined with pentoethylquine hydrochloride in benign breast lumpectomy and its effect on cough response and Toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B (TLR4/NF- $\kappa$ B) pathway. **Methods** A total of 156 female patients who underwent benign breast lumpectomy at the First Affiliated Hospital of Henan University from September 2023 to June 2024 were enrolled and divided into the control group (45 cases, giving pentoethylquine hydrochloride) and the research group (45 cases, giving low-dose esketamine combined with pentoethylquine hydrochloride). The surgical signs, adverse reactions, choking, and expression of TLR4/NF- $\kappa$ B pathway before and after surgery were compared between the two groups. **Results** Mean arterial pressure (MAP) and heart rate in preoperatively ( $T_1$ ) and at the time of awakening were compared between the two groups, and the differences were not statistically significant ( $P>0.05$ ). MAP and heart rate were significantly higher in the research group than in the control group one minute after intravenous administration ( $T_2$ ), while MAP and heart rate at the time of laryngeal mask withdrawal ( $T_3$ ) and 5 minutes after withdrawal ( $T_4$ ) were significantly lower than those in the control group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the research group and the control group were 15.56% and 6.67%, respectively, and the difference was not statistically significant ( $P>$

基金项目:河南省卫生健康委员会项目(20-21ZY2197)

作者单位:河南中医药大学第一附属医院麻醉科,河南,郑州 450000

\*通信作者:赵云, E-mail:18134741983@163.com

0.05)。The incidence and the severity of choking after intravenous sufentanil administration in the research group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ )。The relative mRNA expressions of TLR4, NF- $\kappa$ B, and myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88) in the research group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ )。 **Conclusion** The application of low-dose esketamine in combination with pentoethylquine hydrochloride during the benign breast masses has been proven to be both effective and safe. This combination can help reduce anesthesia-induced choking responses, and inhibit the expression of the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway.

[KEY WORDS] Esketamine; Pentoethylquine hydrochloride; Benign breast lumpectomy; Choking reaction; Toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B pathway

乳腺癌是我国女性高发的恶性肿瘤之一,对患者的身心健康均造成严重威胁<sup>[1]</sup>。相比恶性肿瘤,良性肿块可通过手术切除,具有较高的治愈率<sup>[2]</sup>。舒芬太尼是常用于全身麻醉诱导的麻醉药物,静脉注射诱导过程中导致患者出现呛咳反应的发生率高达28.5%<sup>[3]</sup>。严重的呛咳反应可导致手术切口出血、血流动力学不稳定以及颅内压和眼压升高等不良反应<sup>[4]</sup>。气道神经的敏化和介导咳嗽的中枢敏化被认为与N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDAR)有关<sup>[5]</sup>。艾司氯胺酮是NMDAR拮抗剂,其对NMDAR的亲和力大约是氯胺酮的四倍,因此能在低剂量下发挥较明显的镇静镇痛效果<sup>[6]</sup>。长托宁是一种抗胆碱能药物,被广泛用于麻醉术前,能抑制患者腺体分泌,保证麻醉过程中的气道通畅<sup>[7]</sup>。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)4/核因子- $\kappa$ B(Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)是介导先天性免疫的主要通路之一,同时还参与神经炎症的发生,可导致患者在麻醉手术后出现认知功能障碍<sup>[8]</sup>。本研究将探究小剂量艾司氯胺酮联合长托宁在乳腺良性肿块切除手术中对呛咳反应和TLR4/NF- $\kappa$ B通路的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2023年9月至2024年6月期间在河南中医药大学第一附属医院行乳腺良性肿块切除的女性患者90例,并通过随机数表法分为对照组和研究组,各45例。纳入标准:①符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)》<sup>[9]</sup>中乳腺肿块的诊断标准;②经影像学检查确定肿块为良性;③行全身麻醉切除手术;④美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists, ASA)分级<sup>[10]</sup><Ⅲ级;⑤临床资料完整;⑥已签

署知情同意书。排除标准:①对艾司氯胺酮和长托宁过敏;②合并慢性支气管炎等呼吸道疾病;③严重高血压病史;④其他重要器官存在严重功能障碍。

对照组:平均年龄(43.55±4.68)岁;肿块直径平均(2.04±0.33)cm;单侧病灶36例,双侧病灶9例。研究组:平均年龄(43.36±4.71)岁;肿块直径平均(2.24±0.37)cm;单侧病灶37例,双侧病灶8例。两组以上一般资料相比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究已经过河南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准,伦理编号(2023HL-344-01)。

### 1.2 手术方法

两组患者术前8h开始禁食禁水。叮嘱患者取平卧位后,于上肢开放一条外周静脉通路。提供吸氧,术中持续监测患者血压、心电图、血氧饱和度和脑电双频指数。于麻醉诱导前1min,对照组静脉注射长托宁0.5mL(锦州奥鸿药业有限责任公司,规格1mL:1mg,国药准字H20020606)。研究组则在对照组的基础上静脉注射0.25mg/kg艾司氯胺酮(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格2mL:50mg,国药准字H20193336)。两组患者均给予相同的麻醉诱导和维持麻醉方案。麻醉诱导:依次静脉注射0.3mg/kg依托咪酯(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H20020511),0.3 $\mu$ g/kg枸橼酸舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20054171)以及0.15mg/kg顺式阿曲库铵(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20183042);术中麻醉维持:静脉泵注3~6mg/(kg·h)丙泊酚(广东嘉博制药有限公司,国药准字H20133360)和0.1~0.3 $\mu$ g/(kg·min)瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字为H20030197)。在肿块定点位置做一长约4cm的切口,游离并切除肿块后止血,使用0.9%氯化钠溶液冲洗切口后缝合。

### 1.3 观察评估

#### 1.3.1 体征指标

监测并记录两组患者术前( $T_1$ )、静脉给药1 min后( $T_2$ )、喉罩拔出时( $T_3$ )以及拔出后5 min( $T_4$ )的平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP)和心率。记录患者停药至唤醒的苏醒时间。

#### 1.3.2 不良反应

观察并记录患者术后出现的不良反应,包括头晕、恶心、口干、视力模糊,计算不良反应发生率。

#### 1.3.3 呛咳情况

记录患者静脉注射舒芬太尼1 min后的呛咳情况<sup>[11]</sup>:无发生呛咳记为0级;发生一次呛咳记为1级;呛咳持续时间在5s及以内记为2级;持续时间大于5s记为3级。计算呛咳发生率=(1级+2级+3级)/总例数 $\times$ 100%。

#### 1.3.4 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路表达

于术前术后在患者空腹状态下采集静脉血5 mL,以9.5 cm离心半径,3 500 r/min转速离心10 min后分离得上层血清。通过TRIZOL试剂盒(上海尚宝生物科技有限公司)提取血清总RNA后采用PT试剂盒(深圳瑞清生物信息科技有限公司)转录成cDNA。随后通过实时荧光定量聚合酶链式反应(Quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)并采用ABI 7500 qRT-PCR仪(赛默飞世尔科技(中国)有限公司)完成检测。预变性:95 $^{\circ}$ C 30 min,变性:95 $^{\circ}$ C 10 s,退火:60 $^{\circ}$ C 30 s,延伸:65 $^{\circ}$ C 5 s,共循环40次。应用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算TLR4、髓性分化原发应答基因88(Myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88)和NF- $\kappa$ B的相对表达量。以U6为内参,引物设计见表1。

表1 目标引物序列

| 目标基因           | 引物类别    | 序列                           |
|----------------|---------|------------------------------|
| TLR4           | Forward | 5'-GGAGGCACATCTTCTGGA-3'     |
|                | Reverse | 5'-GGTCATAGTGTGCTTCTT-3'     |
| MyD88          | Forward | 5'-CGACGCCTTCATCTGCTAC-3'    |
|                | Reverse | 5'-CCATGCGACGACACCTTT-3'     |
| NF- $\kappa$ B | Forward | 5'-AAGCACTGTGAGGACGGC-3'     |
|                | Reverse | 5'-CGTGAAGTATCCAGGTT-3'      |
| U6             | Forward | 5'-GGACATCCGATAAAATTGGAAC-3' |
|                | Reverse | 5'-TTCTCGATTTGTGCGTGTCA-3'   |

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件处理收集的数据。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用两样本均数 $t$ 检验,组内对比采用配对 $t$ 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;等级资料比较采用秩

和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组体征指标比较

两组患者的苏醒时间以及 $T_1$ 的MAP和心率相比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组 $T_2$ 的MAP和心率显著高于对照组, $T_3$ 、 $T_4$ 的MAP和心率显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组患者体征指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 指标        | 研究组<br>( $n=45$ ) | 对照组<br>( $n=45$ )              | $t$ 值                           | $P$ 值 |        |
|-----------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------|--------|
| 苏醒时间(min) | 12.66 $\pm$ 3.41  | 12.57 $\pm$ 3.39               | 0.126                           | 0.900 |        |
| MAP/mmHg  | $T_1$             | 88.42 $\pm$ 5.73               | 88.87 $\pm$ 6.14                | 0.359 | 0.720  |
|           | $T_2$             | 97.79 $\pm$ 9.26 <sup>a</sup>  | 90.22 $\pm$ 6.82                | 4.416 | <0.001 |
|           | $T_3$             | 97.53 $\pm$ 10.85 <sup>a</sup> | 102.58 $\pm$ 10.74 <sup>a</sup> | 2.219 | 0.029  |
|           | $T_4$             | 93.40 $\pm$ 8.52 <sup>a</sup>  | 97.93 $\pm$ 8.61 <sup>a</sup>   | 2.509 | 0.014  |
| 心率(次/min) | $T_1$             | 75.92 $\pm$ 7.46               | 76.13 $\pm$ 7.55                | 0.133 | 0.895  |
|           | $T_2$             | 85.39 $\pm$ 8.25 <sup>a</sup>  | 76.42 $\pm$ 8.16                | 5.186 | <0.001 |
|           | $T_3$             | 85.64 $\pm$ 7.49 <sup>a</sup>  | 89.77 $\pm$ 7.80 <sup>a</sup>   | 2.562 | 0.012  |
|           | $T_4$             | 83.37 $\pm$ 5.28 <sup>a</sup>  | 86.81 $\pm$ 5.96 <sup>a</sup>   | 2.898 | 0.005  |

注:与同组间 $T_1$ 相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 两组不良反应比较

两组的头晕、恶心、口干以及视力模糊等不良反应发生率相比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

表3 两组患者不良反应比较[ $n(\%)$ ]

| 组别         | $n$ | 头晕      | 恶心      | 口干      | 视力模糊    | 发生率      |
|------------|-----|---------|---------|---------|---------|----------|
| 研究组        | 45  | 2(4.44) | 1(2.22) | 3(6.67) | 1(2.22) | 7(15.56) |
| 对照组        | 45  | 1(2.22) | 1(2.22) | 1(2.22) | 0(0.00) | 3(6.67)  |
| $\chi^2$ 值 |     |         |         |         |         | 1.800    |
| $P$ 值      |     |         |         |         |         | 0.180    |

### 2.3 两组呛咳情况比较

研究组患者在静脉注射舒芬太尼后发生的呛咳程度以及呛咳发生率均显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组患者呛咳情况比较[ $n(\%)$ ]

| 组别          | $n$ | 0级        | 1级       | 2级       | 3级      | 发生率       |
|-------------|-----|-----------|----------|----------|---------|-----------|
| 研究组         | 45  | 39(86.67) | 4(8.89)  | 1(2.22)  | 1(2.22) | 6(13.33)  |
| 对照组         | 45  | 30(66.67) | 8(17.78) | 5(11.11) | 2(4.44) | 15(33.33) |
| $Z\chi^2$ 值 |     |           | 2.259    |          |         | 5.031     |
| $P$ 值       |     |           | 0.024    |          |         | 0.025     |

### 2.4 两组TLR4/NF- $\kappa$ B通路表达情况

比较两组术前的TLR4、MyD88和NF- $\kappa$ B的mRNA相对表达量,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后两组的各因子的mRNA相对表达量均显著下降,且研究组的显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

表5 两组患者TLR4/NF-κB通路表达情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | TLR4 mRNA |                        | MyD88 mRNA |                        | NF-κB mRNA |                        |
|-----|----|-----------|------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|
|     |    | 术前        | 术后                     | 术前         | 术后                     | 术前         | 术后                     |
| 研究组 | 45 | 2.13±0.42 | 1.14±0.18 <sup>b</sup> | 1.51±0.27  | 1.04±0.18 <sup>b</sup> | 2.48±0.39  | 1.33±0.21 <sup>b</sup> |
| 对照组 | 45 | 2.20±0.45 | 1.36±0.22 <sup>b</sup> | 1.55±0.26  | 1.29±0.22 <sup>b</sup> | 2.46±0.41  | 1.58±0.27 <sup>b</sup> |
| t值  |    | 0.763     | 5.192                  | 0.716      | 5.900                  | 0.237      | 4.903                  |
| P值  |    | 0.448     | <0.001                 | 0.476      | <0.001                 | 0.813      | <0.001                 |

注:与同组术前相比,<sup>b</sup>P<0.05。

### 3 讨论

作为NMDAR拮抗剂,艾司氯胺酮能通过阻断位于大脑皮层中 $\gamma$ -氨基丁酸能中间神经元上的突触前NMDAR,消除其对谷氨酸能锥体神经元的抑制作用并增加谷氨酸的释放,激活突触后的 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体,进而延长兴奋性对其他神经元的影响并触发其他神经递质的释放,因此目前主要被用于全身麻醉诱导<sup>[12]</sup>。本研究中,对麻醉诱导前的乳腺良性肿块切除患者静脉给药长托宁和(或)艾司氯胺酮后,研究组的MAP和心率均较对照组显著上升。这是因为艾司氯胺酮能够兴奋交感神经,促进内源性儿茶酚胺分泌,使心脏兴奋性增加,心肌收缩力增强,从而导致心跳加快<sup>[13]</sup>。长托宁能够选择性阻断毒蕈碱M1、M3受体但不作用于M2受体,因此对患者的心率和心肌耗氧量无明显影响<sup>[7]</sup>。本研究中,研究组患者拔喉罩时以及拔出后的MAP和心率均较对照组低,提示小剂量艾司氯胺酮和长托宁能够有效稳定乳腺良性肿块切除患者拔管时的血流动力学。这是因为艾司氯胺酮亦作用于 $\mu$ 阿片受体,能在拔出喉罩时发挥镇痛作用,减轻患者的应激反应,从而减少血流动力学变化;另外,小剂量艾司氯胺酮具有的交感神经兴奋作用能够避免丙泊酚等麻醉药物对乳腺肿块切除患者血流动力学的不利影响<sup>[14]</sup>。长托宁除抗胆碱能作用外,近期研究还发现其能调节患者微循环,减少氧化应激,从而影响血液的流动状态和组织灌注,对血流动力学的稳定产生积极作用<sup>[15]</sup>。

长托宁对胆碱能受体的拮抗能够有效减少腺体分泌,从而防止诱导期的口腔分泌物诱发呛咳<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,在使用长托宁的基础上增加小剂量艾司氯胺酮,能显著减少诱导期舒芬太尼呛咳情况的发生并减轻呛咳的严重程度。舒芬太尼诱导咳嗽的机制仍未有确切定论,有观点认为,舒芬太尼能够增强快速适应受体的兴奋性,刺

激气道中组胺的释放来启动咳嗽反射<sup>[3]</sup>。艾司氯胺酮能够通过抑制电压依赖性L型钙离子通道来舒张支气管肌肉并抑制组胺引起的支气管收缩,从而减少手术患者接受舒芬太尼诱导麻醉后呛咳反应的发生<sup>[14]</sup>。

术后认知功能障碍是手术和麻醉后普遍存在的神经系统问题。手术创伤和麻醉药物可令广泛分布在脑神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞的TLR4与脂多糖结合,激活MyD88依赖性通路,促进NF-κB的核转移,诱导海马组织中的细胞因子分泌,从而造成术后认知功能障碍<sup>[16]</sup>。此前的研究中,Xu<sup>[17]</sup>等人发现艾司氯胺酮能够通过抑制老龄小鼠的TLR4/MyD88/NF-κB通路来改善脑部神经炎症反应并缓解术后认知功能障碍;魏晓永<sup>[18]</sup>等亦证明长托宁能够通过抑制内毒素急性肺损伤大鼠的TLR4/NF-κB通路来缓解肺组织的炎性浸润。本研究结果表明,研究组的TLR4、MyD88和NF-κB的mRNA相对表达量均较对照组显著更低,说明小剂量艾司氯胺酮联合长托宁能够更有效地抑制乳腺良性肿块切除患者术后的TLR4/NF-κB通路表达,从而减少下游炎症因子的释放,有效降低术后认知功能障碍等术后并发症发生的可能性。

综上所述,小剂量艾司氯胺酮联合长托宁能够有效稳定乳腺良性肿块切除患者术中的血流动力学,减少诱导期的呛咳反应,同时能够通过抑制TLR4/NF-κB通路的表达来减轻手术患者的炎症反应。

### 参考文献

- [1] 徐娟,顾娟,戴小军,等.乳腺癌患者健康信息需求现状及影响因素[J].华南预防医学,2023,49(2):256-258+262.
- [2] 田苗,高小瞻,马飞,等.超声分子成像在乳腺病灶良恶性鉴别诊断中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(10):1623-1626.
- [3] Xiong Z, Yi P, Song J, et al. Dezocine prevents sufentanil-induced cough during general anesthesia induction: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMC Anesthesiol, 2020,20(1):154.

- [4] Kim HY, Kwak HJ, Lee D, et al. Comparison of remifentanyl concentrations with and without dexmedetomidine for the prevention of emergence cough after nasal surgery: a randomized double-blinded trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1):136.
- [5] Abdulqawi R, Satia I, Holt KJ, et al. An open-label study of the tolerability and potential efficacy of memantine for treating refractory chronic cough [J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(3): 00447-2021.
- [6] Capuzzi E, Caldiroli A, Capellazzi M, et al. Long-term efficacy of intranasal esketamine in treatment-resistant major depression: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9338.
- [7] He F, Lu Y, Mao Q, et al. Effects of penehyclidine hydrochloride combined with dexmedetomidine on pulmonary function in patients undergoing heart valve surgery: a double-blind, randomized trial [J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1): 237.
- [8] 黄运伯,陈素玲,黄剑. TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路在七氟烷诱导的术后认知功能障碍老年大鼠中的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(13):2782-2785.
- [9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 954-1040.
- [10] 中国老年保健协会肺癌专业委员会, 天津市医疗健康学会加速外科康复专业委员会. 老年肺癌外科治疗中国专家共识(2022版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2023, 26(2):83-92.
- [11] 陈永杰,梁剑峰,刘鲲鹏,等. 喉及气管内表面麻醉对大脑幕上肿瘤切除术后拔管期呛咳的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(3):318-322.
- [12] Wang Y, Zhang Y, Wang K, et al. Esketamine increases neurotransmitter releases but simplifies neurotransmitter networks in mouse prefrontal cortex [J]. *J Neurophysiol*, 2022, 127(2): 586-595.
- [13] 周斌,余艳丽,邱珍,等. 艾司氯胺酮在老年患者去阿片全身麻醉诱导中的应用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(3): 162-166.
- [14] 艾司氯胺酮临床应用专家指导意见专家组. 艾司氯胺酮临床应用专家指导意见[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2023, 44(8):785-793.
- [15] He M, Zhao Y, Li S, et al. Effect of penehyclidine hydrochloride on inflammatory response and oxidative stress in rats with cardiopulmonary bypass related-lung injury [J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 37(4):e370406.
- [16] Qiao Y, Li H, Li Y, et al. Study on the mechanism of Eerdun Wurile's effects on post-operative cognitive dysfunction by the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(12): 7274-7284.
- [17] Xu HJ, Li XP, Han LY. Role and mechanism of esketamine in improving postoperative cognitive dysfunction in aged mice through the TLR4/MyD88/p38 MAPK pathway [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2024, 40(1):63-73.
- [18] 魏晓永,王涛,赵军博,等. 盐酸戊乙奎醚减轻大鼠内毒素性肺损伤的机制:与 Toll 样受体 4 的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2022, 42(9):1108-1111.

(上接第 303 页)

- [3] 张辰欣,江惠祥,易云峰,等. 肺癌合并 MTB 感染患者外周血 miR-20a 和 CCND1 表达水平及与预后的关联[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(8):1158-1162.
- [4] 杨熙玥,叶菜英,朱蕾. NOD2 介导的信号通路及其与自身炎症性疾病关系以及抑制剂研究进展[J]. *药学报*, 2023, 58(4):899-908.
- [5] Cubillos-Angulo JM, Fernandes CD, Araújo DN, et al. The influence of single nucleotide polymorphisms of NOD2 or CD14 on the risk of Mycobacterium tuberculosis diseases: a systematic review [J]. *System Rev*, 2021, 10(1): 174.
- [6] 张培元. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(2):70-74.
- [7] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局, 中华人民共和国卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008年版) [M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2009:53.
- [8] 秦坤,李莉,邓婷婷,等. 肺结核预后血清学指标研究进展 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(2):391-394.
- [9] 雷倩,王皓,吕小会,等. 1201 例肺结核患者耐药情况及影响因素分析 [J]. *华南预防医学*, 2021, 47(1):1-5.
- [10] 刘玲,曾谊,王进,等. 肺结核合并糖尿病患者营养不良预测模型的构建与验证 [J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(8):903-909.
- [11] Yan Q, Wang W, Zhao W, et al. Differentiating nontuberculous mycobacterium pulmonary disease from pulmonary tuberculosis through the analysis of the cavity features in CT images using radiomics [J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 4.
- [12] 曾庆球,王伟洪,童照威,等. 肺结核患者肺部空洞形成与免疫及营养状态的相关性分析. *中华临床感染病杂志*, 2021, 14(5):358-363.
- [13] 叶智腾,任斐,王华,等. 复治耐药药/利福平耐药肺结核患者的治疗转归影响因素分析——全国多中心、回顾性队列研究 [J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(7):778-784.
- [14] Guo L, Zhao J, Qu Y, et al. microRNA-20a inhibits autophagic process by targeting ATG7 and ATG16L1 and favors mycobacterial survival in macrophage cells [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6: 134.
- [15] 彭定,周登峰,匡琪. microRNA-20a 靶向 NOD2 在老年肺癌患者结核分枝杆菌感染中的作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(24):5972-5974.
- [16] Cubillos-Angulo JM, Fernandes CD, Araújo DN, et al. The influence of single nucleotide polymorphisms of NOD2 or CD14 on the risk of Mycobacterium tuberculosis diseases: a systematic review [J]. *System Rev*, 2021, 10(1): 174.
- [17] Dubé J Y, Behr M A. A nod to the bond between NOD2 and mycobacteria [J]. *PLoS Pathogens*, 2023, 19(6): e1011389.

# 银杏叶提取物联合 HD-tDCS 对老年精神分裂症的疗效及机制分析

黄斌 张康 刘燕霞 何琛琛\*

**[摘要]** 目的 分析银杏叶提取物联合高精度经颅直流电刺激治疗老年精神分裂症的效果及对血清 SIRT1、NF- $\kappa$ B 的影响。方法 选取 2020 年 4 月至 2024 年 1 月国药东风茅箭医院精神科收治的 207 例老年精神分裂症患者为研究对象,根据治疗方法的差异,分为 A 组( $n=49$ )、B 组( $n=50$ )、C 组( $n=52$ )和 D 组( $n=56$ ),其中 A 组给予常规治疗,B 组在常规治疗的基础上联合银杏叶提取物治疗,C 组在常规治疗基础上给予高精度经颅直流电刺激治疗,D 组在常规治疗和高精度经颅直流电刺激上联合银杏叶提取物治疗。比较四组治疗后的临床疗效和不良反应。比较四组患者治疗前后的精神症状(PANSS 评分)、认知功能(LOTCA 评分)、神经功能指标(NSE、BDNF、GDNF)以及血清 SIRT1、NF- $\kappa$ B 水平。结果 四组的临床总疗效差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。四组患者治疗后的 LOTCA 评分、SIRT1、BDNF、GDNF 比治疗前升高,且 A 组<B 组<C 组<D 组(给出具体数值)比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。四组患者治疗后的 PANSS 总分、NF- $\kappa$ B、NSE 比治疗前降低,且 A 组>B 组>C 组>D 组(同前)比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。四组患者的不良反应比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 银杏叶提取物联合 HD-tDCS 对老年精神分裂症疗效显著,可改善患者临床症状,可能与调节 SIRT1、NF- $\kappa$ B 有关。

**[关键词]** 银杏叶提取物;高精度经颅直流电刺激;老年精神分裂症;沉默信息调节因子

## Analysis of the efficacy and mechanism of *Ginkgo biloba* extract combined with HD-tDCS in the treatment of elderly schizophrenia

HUANG Bin, ZHANG Kang, LIU Yanxia, HE Shenchen\*

(Department of Psychiatry, Dongfeng Maojian Hospital, Shiyan, Hubei, China, 442012)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the effect of *Ginkgo biloba* extract combined with high-precision transcranial direct current stimulation on elderly patients with schizophrenia and its effect on serum SIRT1 and NF- $\kappa$ B. **Methods** A total of 207 elderly patients with schizophrenia admitted to the Department of Psychiatry at Sinopharm Dongfeng Maojian Hospital from April 2020 to January 2024 were selected as the research subjects. Based on the difference in treatment methods, they were divided into group A ( $n=49$ ), group B ( $n=50$ ), group C ( $n=52$ ) and group D ( $n=56$ ). Group A received conventional treatment. Group B received treatment with *Ginkgo biloba* extract in addition to conventional treatment, group C received high-precision transcranial direct current stimulation along with conventional treatment, and group D received both *Ginkgo biloba* extract and high-precision transcranial direct current stimulation in addition to conventional treatment. The clinical efficacy and adverse reactions of all four groups were compared. Psychiatric symptoms (PANSS score), cognitive function (LOTCA score), neurological function indexes (NSE, BDNF, GDNF), and serum levels of SIRT1 and NF- $\kappa$ B were compared among the four groups before and after treatment. **Results** There were significant differences in the total clinical efficacy among the four groups ( $P<0.05$ ). After treatment, the LOTCA score, SIRT1, BDNF, and GDNF in the four groups were higher than before treatment, with group A <group B <group C <group D ( $P<0.05$ ). Additionally, after treatment, the PANSS total score, NF- $\kappa$ B, and NSE in the four groups were lower than before treatment, with group A >group B >group C >group D ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in adverse reactions among the four groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** *Ginkgo biloba* extract combined

作者单位:湖北省十堰市国药东风茅箭医院精神科,湖北,十堰 442012

\*通信作者:何琛琛, E-mail: hechenchen100@126.com

with HD-tDCS can significantly improve the clinical symptoms of elderly patients with schizophrenia. This improvement may be attributed to the regulation of SIRT1 and NF- $\kappa$ B.

[KEY WORDS] Ginkgo biloba extract; HD-tDCS; Senior schizophrenia; SIRT1

精神分裂症是一种较为严重的精神类疾病,可加速患者衰老、死亡,并随着年龄的不断增长,患者的健康状况不断恶化<sup>[1]</sup>。临床上常通过抗精神病药物治疗,但是治疗效果有限,且不能改善患者的认知功能。高精度经颅直流电刺激(High definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS)通过对头皮外微小电极阵列施加微弱直流电,实现对大脑皮层的精确刺激,进而激活受抑制脑部区域,产生神经调节作用。银杏叶提取物具有抗氧化、清除自由基、改善记忆力等作用,可抑制炎症反应从而保护神经。此外,沉默信息调节因子1(Silent information regulator 1, SIRT1)在体内广泛分布,是烟酰胺依赖的Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,相关研究<sup>[2]</sup>发现其对神经保护和运动、认知功能具有重要影响。核转录- $\kappa$ B(Nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)在神经系统的生长发育调控中具有重要作用。目前临床已有关于银杏叶提取物和HD-tDCS对精神分裂症的研究,但是从分子水平研究联合方案对精神分裂症的研究较为少见。因此本研究旨在分析银杏叶提取物联合HD-tDCS对老年精神分裂症患者疗效及血清SIRT1、NF- $\kappa$ B的影响,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年4月至2024年1月国药东风茅箭医院精神科收治的207例老年精神分裂症患者为研究对象,分为A组( $n=49$ )、B组( $n=50$ )、C组( $n=52$ )和D组( $n=56$ )。其中,四组患者的基线资料具有可比性( $P>0.05$ ),见表1。纳入标准:①老年分裂症的诊断标准参考《国际疾病分类》第10版(ICD)<sup>[3]</sup>;②年龄 $\geq 60$ 岁;③病情较为稳定。排除标准:①HD-tDCS禁忌症者或对银杏叶提取物过敏者;②合并严重的心、肝功能损坏者;③参与其他临床研究者。本研究已通过湖北省十堰市国药东风茅箭医院伦理委员会审核(伦理编号: MJLL005)

### 1.2 治疗方法

A组:给予常规治疗,即给予利培酮片(齐鲁制药有限公司,国药准字H20050042,规格:3 mg),

表1 基线资料对比 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

| 组别           | n  | 性别        |           | 年龄(岁)            | 受教育年限(年)         |
|--------------|----|-----------|-----------|------------------|------------------|
|              |    | 男         | 女         |                  |                  |
| A组           | 49 | 25(51.02) | 24(48.98) | 66.13 $\pm$ 5.22 | 10.63 $\pm$ 2.10 |
| B组           | 50 | 26(52.00) | 24(48.00) | 65.96 $\pm$ 5.03 | 10.37 $\pm$ 2.19 |
| C组           | 52 | 25(48.08) | 27(51.92) | 66.07 $\pm$ 5.13 | 10.31 $\pm$ 2.17 |
| D组           | 56 | 26(46.43) | 30(53.57) | 65.78 $\pm$ 5.02 | 10.23 $\pm$ 2.06 |
| $\chi^2/F$ 值 |    | 0.420     |           | 0.049            | 0.337            |
| P值           |    | 0.936     |           | 0.986            | 0.799            |

起始剂量为0.5 mg/次,2次/d,7 d内将剂量增加至2~3 mg/d。

B组:在常规治疗的基础上联合银杏叶提取物[德国威玛舒培博士药厂,国药准字HJ20140768,规格:每片含银杏叶提取物40 mg]治疗,常规治疗方法与A组一致,3次/d。

C组:在常规治疗基础上给予HD-tDCS治疗。HD-tDCS步骤:先清洁患者头皮,采用INNOST I型经颅直流电刺激仪(常州瑞海英诺医疗科技有限公司)治疗,并使用医用弹力绷带、弹力帽将电极固定在头皮上,阳性电极为左侧背外侧前额叶皮层的F3区,阴性电极置于FP1、F7、C3和FZ位置,初始电流为0 mA,在30 s内逐渐增加至2 mA,持续20 min,结束后,在30 s内将电流逐渐降至0 mA。1次/d,5次/w。D组:在常规治疗和HD-tDCS上联合银杏叶提取物治疗。

四组患者共治疗2周。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 临床疗效<sup>[4]</sup>

痊愈: PANSS评分比治疗前下降75%以上;显效: PANSS评分比治疗前下降50%~75%;有效: PANSS评分比治疗前下降25%~50%;无效: PANSS评分比治疗前下降25%以下。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数 $\times$ 100%。

#### 1.3.2 精神症状

精神症状评估标准参考精神阳性与阴性症状量表<sup>[5]</sup>(Positive and negative symptom scale, PANSS),该量表共包含3个维度内容,其中阳性症状和阴性症状共有7项评估内容,一般精神病理症状则有16项评估内容,每项评分1~7分。评分与症状严重程度成正相关。

### 1.3.3 认知功能

采用Loewenstein认知功能评定量表<sup>[6]</sup> (Loewenstein cognitive function rating scale, LOTCA)评分对认知功能进行评价,该量表包含定向、注意力等方面内容。总分119分,分数与认知功能成正比。

### 1.3.4 血清指标

采集患者空腹肘静脉血外周血6 mL,离心10 min (3 500 r/min, R=12.5 cm)后收集血清,采用酶联免疫吸附法神经元特异性烯醇化酶 (Neuron-specific enolase, NSE)、胶质源性神经营养因子 (Glia-derived neurotrophic factor, GDNF)、脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、SIRT1、NF-κB。

### 1.3.5 不良反应

记录四组患者在治疗的过程中出现刺痛感、瘙痒感、灼烧感、头痛、呕吐、腹泻等不良反应情况。

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 21.0进行统计学分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示。组间比较为F检验,进一步两两比较采用SNK-q检验。临床疗效等计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组临床疗效比较

四组的临床总疗效比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.2 各组总体精神症状和认知功能比较

四组患者的阳性症状、阴性症状、一般精神病理症状和PANSS总分、LOTCA评分较治疗前改

表2 各组临床疗效比较 [n(%)]

| 组别         | n  | 痊愈       | 显效        | 有效        | 无效                      | 总有效                       |
|------------|----|----------|-----------|-----------|-------------------------|---------------------------|
| A组         | 49 | 3(6.12)  | 17(34.69) | 15(30.61) | 14(28.57)               | 35(71.43)                 |
| B组         | 50 | 4(8.00)  | 20(40.00) | 17(34.00) | 9(18.00)                | 41(82.00)                 |
| C组         | 52 | 5(9.62)  | 22(42.31) | 15(28.85) | 10(19.23)               | 42(80.77)                 |
| D组         | 56 | 6(10.71) | 25(44.64) | 22(39.29) | 3 <sup>abc</sup> (5.36) | 53 <sup>abc</sup> (94.64) |
| $\chi^2$ 值 |    |          |           |           |                         | 10.044                    |
| P值         |    |          |           |           |                         | 0.018                     |

注:与A组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与B组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与C组相比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

善,比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.3 各组血清指标比较

四组患者治疗后的SIRT1、BDNF、GDNF、NF-κB、NSE均较治疗前改善,比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.4 各组不良反应比较

A组有1例患者出现呕吐,B组分别有1例患者出现腹泻和呕吐,C组分别有1例患者出现刺痛感和瘙痒感,D组分别有2例患者出现刺痛感和1例患者出现头痛,四组不良反应发生率分别为2.04%(1/49)、4.00%(2/50)、3.85%(2/52)和5.36%(3/56),四组相比无显著差异 ( $\chi^2 = 0.777, P = 0.855$ )。

## 3 讨论

随着人口的不断增长以及人口的老齡化,老年精神分裂症的患病人数越来越多。且根据统计,精神分裂症会使患者的寿命减少10~20年,该疾病目前并没有治愈的方法,一旦发作则需要终身服药,对患者的生命健康造成较大的威胁<sup>[7]</sup>。此外,老年精神分裂症患者的大脑存在严重程度不同的损伤,随着疾病的发展恶化,患者的神经元出

表3 各组精神症状和认知功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

| 组别 | n  | 阳性症状       |                            | 阴性症状       |                            | 一般精神病理症状   |                            |
|----|----|------------|----------------------------|------------|----------------------------|------------|----------------------------|
|    |    | 治疗前        | 治疗后                        | 治疗前        | 治疗后                        | 治疗前        | 治疗后                        |
| A组 | 49 | 20.85±3.59 | 19.01±3.10 <sup>a</sup>    | 20.86±1.70 | 18.56±1.63 <sup>a</sup>    | 32.98±5.52 | 30.19±3.85 <sup>a</sup>    |
| B组 | 50 | 21.06±3.18 | 18.12±2.19 <sup>a</sup>    | 21.06±1.53 | 17.81±1.58 <sup>ab</sup>   | 33.19±5.63 | 29.10±3.52 <sup>a</sup>    |
| C组 | 52 | 21.16±3.26 | 18.03±2.22 <sup>a</sup>    | 21.21±1.67 | 17.61±1.60 <sup>b</sup>    | 33.35±5.39 | 29.30±3.67 <sup>a</sup>    |
| D组 | 56 | 21.02±3.17 | 15.75±2.07 <sup>abcd</sup> | 20.81±1.55 | 13.58±1.59 <sup>abcd</sup> | 33.96±5.31 | 25.37±3.92 <sup>abcd</sup> |
| F值 |    | 0.077      | 17.801                     | 0.691      | 106.494                    | 0.319      | 17.512                     |
| P值 |    | 0.972      | <0.001                     | 0.558      | <0.001                     | 0.812      | <0.001                     |
| 组别 | n  | PANSS总分    |                            | LOTCA      |                            |            |                            |
|    |    | 治疗前        | 治疗后                        | 治疗前        | 治疗后                        |            |                            |
| A组 | 49 | 74.69±2.18 | 67.76±1.85 <sup>a</sup>    | 53.06±5.13 | 59.86±4.85 <sup>a</sup>    |            |                            |
| B组 | 50 | 75.31±2.31 | 65.03±1.86 <sup>ab</sup>   | 52.89±5.09 | 62.03±5.50 <sup>ab</sup>   |            |                            |
| C组 | 52 | 75.72±2.57 | 64.94±1.95 <sup>a</sup>    | 53.20±5.27 | 65.60±5.75 <sup>abc</sup>  |            |                            |
| D组 | 56 | 75.79±2.17 | 54.70±1.85 <sup>abcd</sup> | 52.67±5.03 | 71.93±5.23 <sup>abcd</sup> |            |                            |
| F值 |    | 2.428      | 507.118                    | 0.107      | 51.806                     |            |                            |
| P值 |    | 0.067      | <0.001                     | 0.956      | <0.001                     |            |                            |

注:与本组患者治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与A组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与B组相比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与C组相比,<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

表4 各组血清指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n  | SIRT1 (ng/mL) |                           | NF-κB (μg/mL) |                            | BDNF (ng/mL) |                           |
|----|----|---------------|---------------------------|---------------|----------------------------|--------------|---------------------------|
|    |    | 治疗前           | 治疗后                       | 治疗前           | 治疗后                        | 治疗前          | 治疗后                       |
| A组 | 49 | 5.49±0.99     | 6.75±1.20 <sup>a</sup>    | 37.52±5.85    | 35.11±4.26 <sup>a</sup>    | 5.20±1.39    | 6.76±1.73 <sup>a</sup>    |
| B组 | 50 | 5.37±1.03     | 7.26±1.30 <sup>ab</sup>   | 37.03±6.10    | 33.82±5.13 <sup>a</sup>    | 5.22±1.43    | 7.03±1.83 <sup>a</sup>    |
| C组 | 52 | 5.59±1.02     | 7.39±1.33 <sup>a</sup>    | 37.91±6.17    | 33.77±5.36 <sup>a</sup>    | 5.19±1.38    | 7.37±1.87 <sup>a</sup>    |
| D组 | 56 | 5.53±0.98     | 9.67±1.56 <sup>abcd</sup> | 37.63±6.02    | 30.76±5.29 <sup>abcd</sup> | 5.23±1.52    | 9.26±2.05 <sup>abcd</sup> |
| F值 |    | 0.436         | 49.141                    | 0.188         | 7.163                      | 0.009        | 19.554                    |
| P值 |    | 0.728         | <0.001                    | 0.904         | <0.001                     | 0.999        | <0.001                    |

| 组别 | n  | GDNF (pg/mL) |                              | NSE (μg/L) |                           |
|----|----|--------------|------------------------------|------------|---------------------------|
|    |    | 治疗前          | 治疗后                          | 治疗前        | 治疗后                       |
| A组 | 49 | 386.36±36.75 | 485.03±42.09 <sup>a</sup>    | 15.63±1.83 | 10.52±1.62 <sup>a</sup>   |
| B组 | 50 | 387.04±37.62 | 500.19±47.81 <sup>a</sup>    | 15.59±1.80 | 9.55±1.63 <sup>ab</sup>   |
| C组 | 52 | 385.89±38.58 | 513.78±49.75 <sup>a</sup>    | 15.50±1.79 | 9.76±1.67 <sup>a</sup>    |
| D组 | 56 | 386.96±35.96 | 568.93±60.01 <sup>abcd</sup> | 15.36±1.77 | 7.85±1.63 <sup>abcd</sup> |
| F值 |    | 0.011        | 27.936                       | 0.236      | 25.315                    |
| P值 |    | 0.998        | <0.001                       | 0.871      | <0.001                    |

注:与本组患者治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与A组相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与B组相比,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与C组相比,<sup>d</sup> $P<0.05$ 。

现萎缩,最终可能发展为精神衰退,对患者的生活、心理造成较大的影响。

本次研究结果提示银杏叶提取物联合HD-tDCS对老年精神分裂症患者的治疗效果显著,可有效改善患者的精神症状和认知功能,与王玲等<sup>[8]</sup>的研究结果类似。HD-tDCS通过电极释放微弱电流刺激大脑皮质,调节兴奋性,诱导功能重塑,进而抗精神分裂症;同时可改变神经元膜电位,促进突触重塑,提高信号传导效率,改善精神症状,提升认知功能<sup>[9]</sup>。但是单独使用HD-tDCS治疗老年精神分裂症的治疗周期较长,且治疗效果具有一定的局限性。因此,联合治疗方案则具有一定的必要。银杏叶提取物含有槲木犀草素、皮素、芝麻素、山柰酚等化学成分,可改善前额叶皮层的神经元损伤情况,还可通过调节血清及脑组织的IL-10、TNF-α等炎症因子水平、调节细胞的凋亡从而改善精神分裂症的症状<sup>[10]</sup>。此外,银杏叶提取物中的主要活性成分槲皮素可通过调节超氧歧化酶、丙二醛、超氧化物歧化酶等水平,降低体内的过氧化反应和细胞因子毒性水平,减轻自由基对神经细胞的损伤,进而改善老年精神分裂症的症状、认知功能障碍、记忆缺陷<sup>[11]</sup>。王培等<sup>[12]</sup>研究也证实银杏叶提取物可通过改善机体氧化应激反应,减少海马组织细胞萎缩和染色质变异,进而提高大鼠的认知能力。因此,银杏叶提取物可加强HD-tDCS对老年精神分裂症的治疗作用。

BDNF和GDNF均为中枢神经营养因子,其中BDNF可通过调节神经系统多巴胺的分泌而改善老年精神分裂症症状,NSE可促进神经透过血脑屏障进入血液循环<sup>[13]</sup>。此外,SIRT1具有抗氧化和

抑制炎症作用,通过调控NF-κB进而发挥保护中枢神经系统的作用,且还可使NF-κB、p53的靶基因去乙酰化并调节其活性,在神经退行性疾病中发挥着重要作用<sup>[14]</sup>。NF-κB与神经损伤过程密切相关,当NF-κB被激活时可诱导M1型小胶质细胞释放IL-1、IL-6等促炎因子、氧自由基等神经毒性物质,引起炎症反应,导致神经元损伤<sup>[15]</sup>。本次研究结果提示银杏叶提取物联合HD-tDCS可提高老年精神分裂症患者的神经功能,可能是与调节SIRT1、NF-κB水平有关。胡甜等<sup>[16]</sup>的研究也发现银杏叶提取物中的活性成分槲皮素可明显改善SIRT1表达,进而可抑制NF-κB信号激活,减少促炎因子分泌,减轻神经炎症反应,起到保护神经作用,从而改善患者的认知功能,与本次研究结果一致。

综上所述,银杏叶提取物联合HD-tDCS对老年精神分裂症具有有效的治疗效果,且能有效改善患者的精神症状、神经功能和认知功能,可能是与调节SIRT1、NF-κB有关。但是本次研究也存在一定的不足,样本量较少以及观察时间较短,今后可通过加大样本量和延长观察时间进一步进行研究。

## 参考文献

- [1] Chui MKK, Schneider K, Miclau K, et al. Associations of Systemic Inflammation and Senescent Cell Biomarkers with Clinical Outcomes in Older Adults with Schizophrenia [J]. medRxiv [Preprint]. 2024 Mar 8;2024.03.06.24303857.
- [2] Niu J, Cao Y, Ji Y. Resveratrol, a SIRT1 activator, ameliorates MK-801-induced cognitive and motor impairments in a neonatal rat model of schizophrenia [J]. Front Psychiatry, 2020, 11(1):716-724.

(下转第321页)

# 先天性巨结肠症患儿病变组织 FOXA1、Pyk2 的表达水平

靳杯<sup>1</sup> 张建安<sup>1</sup> 王敏<sup>1</sup> 李新房<sup>1</sup> 孔德帅<sup>1</sup> 赵萍<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 探讨先天性巨结肠症(HD)患儿病变组织叉头盒蛋白A(FOXA1)、富含脯氨酸的酪氨酸激酶(Pyk2)的表达水平。方法 选择2021年1月至2023年12月于邯郸市中心医院接受巨结肠切除手术的HD患儿110例,选取痉挛段无神经节细胞的病变结肠组织作为病变组,同时选取同一患儿距离病变组织至少5厘米的正常结肠组织作为对照组。分别采用RT-qPCR法和免疫组化染色法检测两组组织中FOXA1、Pyk2 mRNA与蛋白表达水平。使用Spearman相关分析法分析病变结肠组织FOXA1与Pyk2的关系,分析FOXA1、Pyk2表达与HD患儿临床资料的关系。结果 病变组FOXA1、Pyk2 mRNA和蛋白相对表达量均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。病变组FOXA1、Pyk2阳性表达率均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Spearman相关分析显示,病变结肠组织FOXA1 mRNA表达与Pyk2 mRNA表达呈正相关( $P<0.05$ ),FOXA1蛋白表达与Pyk2蛋白表达呈正相关( $P<0.05$ )。性别为男性、有HD家族史的患者FOXA1、Pyk2阳性表达率均分别高于性别为女性、无HD家族史的患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 HD患儿病变结肠组织中FOXA1和Pyk2表达水平升高,二指标可能与患儿的性别和家族史有关。

**[关键词]** 叉头盒蛋白A;富含脯氨酸的酪氨酸激酶;先天性巨结肠症

## Expression of FOXA1 and Pyk2 in Hirschsprung's disease

JIN Bei<sup>1</sup>, ZHANG Jianan<sup>1</sup>, WANG Min<sup>1</sup>, LI Xinfang<sup>1</sup>, KONGN Deshuai<sup>1</sup>, ZHAO Ping<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pediatric Surgery, 2. Department of Neurology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China, 056008)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression of forkhead box protein A (FOXA1) and proline-rich tyrosine kinase 2 (Pyk2) in the diseased tissue of patients with Hirschhorn's disease (HD). **Methods** 110 HD patients who underwent megacolon resection surgery at Handan Central Hospital from January 2021 to December 2023 were selected. The diseased colon tissue without ganglion cells in the spastic segment was selected as the lesion group, while the normal colon tissue at a distance of at least 5 centimeters from the diseased tissue was selected as the control group. RT-qPCR and immunohistochemical staining were used to detect the mRNA and protein expression levels of FOXA1 and Pyk2 in tissues. Statistical methods were used to compare the mRNA and protein expression levels of FOXA1 and Pyk2 in two groups. Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship between FOXA1 and Pyk2 in diseased colon tissue, and clinical data of all study subjects were collected. **Results** The relative expression of FOXA1 and Pyk2 mRNA and protein in the lesion group was higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The positive expression rates of FOXA1 and Pyk2 in the lesion group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that the FOXA1 mRNA was positively correlated with the Pyk2 mRNA ( $P<0.05$ ), and the FOXA1 protein was positively correlated with the Pyk2 protein ( $P<0.05$ ). The positive expression rates of FOXA1 and Pyk2 in male patients with a family history of HD were higher than those in female patients without a family history of HD,

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20240453)

作者单位:1. 邯郸市中心医院儿外科,河北,邯郸 056008

2. 邯郸市中心医院神经内科,河北,邯郸 056008

\*通信作者:赵萍, E-mail:zhaoping45@163.com

and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of FOXA1 and Pyk2 in diseased colon tissues of HD children are elevated, and this increase is associated with the gender and family history of the children.

**[KEY WORDS]** Forkhead box A; Proline-rich tyrosine kinases; Hirschsprung's disease

先天性巨结肠症(hirschsprung disease, HD)又称希尔施普龙病,是一种由于神经嵴细胞迁移障碍导致的先天性肠道疾病<sup>[1-2]</sup>。手术是目前治疗该疾病的主要手段,但仍存在不少术后并发症问题。因此,深入研究此疾病的分子病理机制对于改善诊疗策略具有重要意义。叉头盒蛋白A1(forkhead-box protein A1, FOXA1)是一种转录因子,参与器官发育、细胞分化以及代谢等生物过程<sup>[3]</sup>。研究表明,FOXA1在多种肿瘤中具有重要的调控作用,影响细胞增殖与凋亡<sup>[4]</sup>。富含脯氨酸的酪氨酸激酶2(protein tyrosine kinase 2, Pyk2)在多个信号通路中发挥作用,涉及细胞黏附、迁移、增殖及存活等多种生物学过程<sup>[5]</sup>。以往研究发现,Pyk2与肠道发育和神经系统功能密切相关<sup>[6]</sup>。本研究主要探讨HD患儿病变组织中FOXA1和Pyk2表达水平,以期为了解该疾病提供新的视角。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选择2021年1月至2023年12月于邯郸市中心医院接受巨结肠切除手术的HD患儿110例,手术中获取结肠组织标本,取病变结肠组织作为病变组,同时选取同一患儿的距离病变区至少5厘米且未受累的正常结肠组织作为对照组。HD患儿纳入标准:①符合HD的诊断标准<sup>[7]</sup>;②均在本院接受巨结肠切除手术,经手术后病理学检查证实为HD;③入试前未接受任何治疗;④足月患儿。排除标准:①合并其他先天性肠道畸形者;②合并恶性肿瘤者;③严重心肺肾功能不全,无法耐受手术者。本研究已获得伦理委员会的审批。所有患儿监护人均自愿签署知情同意书,院医学伦理委员会已批准本研究。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集所有研究对象临床资料,主要包括:年龄、性别、病变节段长度、分娩方式、喂养方式、HD家族史等。

#### 1.2.2 FOXA1、Pyk2 mRNA 检测<sup>[8]</sup>

采用RT-qPCR技术检测病变结肠组织与正常结肠组织中FOXA1、Pyk2 mRNA表达水平。从手

术切除的结肠组织中取得样本,迅速用液氮冷冻,并储存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 。分别取约100 mg病变和正常结肠组织,使用TRIzol试剂提取总RNA,确保其纯度范围在1.7~2.0,且经琼脂糖凝胶电泳确认完整性。使用PrimeScript™ RT Reagent Kit将1  $\mu\text{g}$ 的总RNA反转录为cDNA。然后使用特异性引物和SYBR Premix EX Taq™ II试剂盒进行PCR扩增,以 $\beta$ -actin为内参基因,通过 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法计算相对表达量。

#### 1.2.2 FOXA1、Pyk2 蛋白检测

①采用Western blotting方法检测病变结肠组织和正常结肠组织中FOXA1和Pyk2蛋白的表达水平。取约100 mg的病变和正常结肠组织,液氮下研磨成粉末,再用组织裂解液充分裂解,然后离心获取总蛋白。定量时通过BCA法确认蛋白浓度,加入上样缓冲液后,在 $100^{\circ}\text{C}$ 水浴中变性。取30  $\mu\text{g}$ 的变性蛋白,经SDS-PAGE进行分离,将蛋白转移到PVDF膜上。用5%的脱脂奶在室温下封闭PVDF膜2小时, $4^{\circ}\text{C}$ 下分别孵育特异性的一抗(FOXA1和Pyk2各自的稀释比例为1:1 000,内参蛋白GAPDH为1:2 000)过夜。次日,加入HRP标记的二抗(稀释比例为1:1 000),在室温下孵育1 h。通过ECL发光法进行检测,并在暗室中曝光显影。以GAPDH为内参,计算目标蛋白与内参的条带灰度比值作为相对表达量。②FOXA1和Pyk2的表达检测采用免疫组织化学法进行。将手术切除的结肠组织样本固定在10%中性缓冲甲醛中24 h,进行石蜡包埋和切片,切片厚度为4  $\mu\text{m}$ 。将组织切片置于 $60^{\circ}\text{C}$ 的烘箱中脱蜡,依次进行梯度酒精脱水。使用柠檬酸缓冲液(pH 6.0)在微波炉中进行热修复抗原。用3%过氧化氢溶液封闭内源性过氧化物酶活性,再使用正常山羊血清封闭非特异性结合位点。随后,加入FOXA1和Pyk2的特异性一抗(均购自艾美捷科技有限公司,稀释比例为1:200),于 $4^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日用PBS洗涤后,加入生物素标记的二抗,再经链霉亲和素-过氧化物酶复合物显色。采用3,3'-二氨基联苯胺(DAB)进行显色反应,并用苏木精复染,然后脱水

封片。最后,在显微镜下观察染色结果,随机选择10个高倍视野,评估FOXA1和Pyk2的表达水平。

### 1.2.3 结果判读<sup>[9-10]</sup>

免疫组化染色结果的判读通过结合染色强度和阳性细胞比例进行。在显微镜下观察切片,随机选择至少5~10个高倍视野进行评分。染色强度分为四级:0分为无染色,1分为弱染色,2分为中等染色,3分为强染色;阳性细胞比例同样分为五级:无阳性细胞为0分,<33%记1分,33~67%记2分,>67%记4分。将两项得分相加得到总分,≤1分为阴性,>2分为阳性。

### 1.3 统计学分析

采用软件SPSS 25.0统计学软件分析数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行t检验;计数资料以n(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;使用Spearman相关分析法分析病变结肠组织FOXA1表达与Pyk2表达的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组FOXA1、Pyk2表达比较

病变组FOXA1、Pyk2 mRNA和蛋白相对表达量均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组FOXA1、Pyk2表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | n   | FOXA1     |           | Pyk2      |           |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
|            |     | mRNA      | 蛋白        | mRNA      | 蛋白        |
| 病变组        | 110 | 0.97±0.24 | 2.13±0.59 | 0.87±0.13 | 1.94±0.29 |
| 对照组        | 110 | 0.65±0.15 | 1.38±0.28 | 0.39±0.05 | 1.12±0.17 |
| $\chi^2$ 值 |     | 11.859    | 12.045    | 36.144    | 25.584    |
| P值         |     | <0.001    | <0.001    | <0.001    | <0.001    |

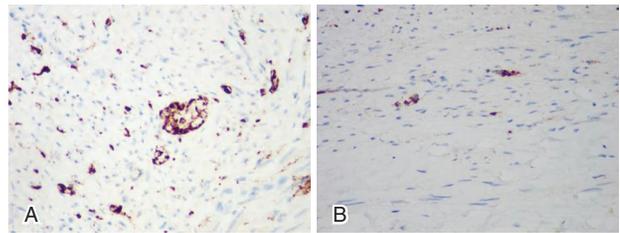
### 2.2 两组FOXA1、Pyk2免疫组化染色结果比较

病变组结肠组织FOXA1、Pyk2的阳性表达率

均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2、图1。

表2 两组FOXA1、Pyk2免疫组化染色结果比较[n(%)]

| 组别         | n   | FOXA1     |           | Pyk2      |           |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
|            |     | 阳性        | 阴性        | 阳性        | 阴性        |
| 病变组        | 110 | 76(69.09) | 34(30.91) | 72(65.45) | 38(34.55) |
| 对照组        | 110 | 31(28.18) | 79(71.82) | 33(30.00) | 77(70.00) |
| $\chi^2$ 值 |     | 36.846    |           | 27.712    |           |
| P值         |     | <0.001    |           | <0.001    |           |



注:A为FOXA1在病变组织阳性表达;B为FOXA1在对照组织阴性表达。

图1 FOXA1在先天性巨结肠患儿病变组织及对照组织中的表达(HE染色,×400)

### 2.3 病变结肠组织FOXA1表达与Pyk2表达的关系

Spearman相关分析显示,病变结肠组织FOXA1 mRNA与Pyk2 mRNA呈正相关( $r = 0.549$ ,  $P < 0.001$ ),FOXA1蛋白与Pyk2蛋白呈正相关( $r = 0.624$ ,  $P < 0.001$ )。

### 2.4 FOXA1、Pyk2表达与HD患儿临床资料的关系

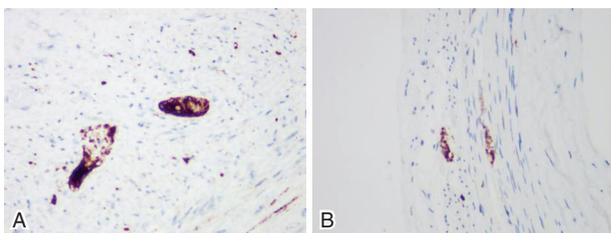
性别为男性、有HD家族史的患者FOXA1、Pyk2阳性表达率均分别高于性别为女性、无HD家族史的患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3、图2。

## 3 讨论

HD是一种严重影响肠道功能的先天性疾病,如不及时治疗,可能导致更严重的并发症,例如营

表3 FOXA1、Pyk2表达与HD患儿临床资料的关系[n(%)]

| 组别     | n         | FOXA1    |           | $\chi^2$ 值 | P值    | Pyk2     |           | $\chi^2$ 值 | P值     |        |
|--------|-----------|----------|-----------|------------|-------|----------|-----------|------------|--------|--------|
|        |           | 阳性(n=76) | 阴性(n=34)  |            |       | 阳性(n=72) | 阴性(n=38)  |            |        |        |
| 年龄(月)  | <12       | 43       | 29(67.44) | 14(32.56)  | 0.090 | 0.764    | 31(72.09) | 12(27.91)  | 1.376  | 0.241  |
|        | ≥12       | 67       | 47(70.15) | 20(29.85)  |       |          | 41(61.19) | 26(38.81)  |        |        |
| 性别     | 男         | 75       | 58(77.33) | 17(22.67)  | 7.499 | 0.006    | 63(84.00) | 12(16.00)  | 35.853 | <0.001 |
|        | 女         | 35       | 18(51.43) | 17(48.57)  |       |          | 9(25.71)  | 26(74.29)  |        |        |
| 病变节段长度 | 短节段型/长节段型 | 105      | 71(67.62) | 34(32.38)  | 2.343 | 0.126    | 68(64.76) | 37(35.24)  | 0.048  | 0.827  |
|        | 全结肠型      | 5        | 5(100.00) | 0(0.00)    |       |          | 4(80.000) | 1(20.00)   |        |        |
| 分娩方式   | 自然分娩      | 71       | 47(66.20) | 24(33.80)  | 0.785 | 0.376    | 44(61.97) | 27(38.03)  | 1.074  | 0.300  |
|        | 剖宫产       | 39       | 29(74.36) | 10(25.64)  |       |          | 28(71.79) | 11(28.21)  |        |        |
| 喂养方式   | 母乳        | 83       | 55(66.27) | 28(33.73)  | 1.264 | 0.261    | 51(61.45) | 32(38.55)  | 2.403  | 0.121  |
|        | 奶粉        | 27       | 21(77.78) | 6(22.22)   |       |          | 21(77.78) | 6(22.22)   |        |        |
| HD家族史  | 有         | 32       | 28(87.50) | 4(12.50)   | 9.162 | 0.007    | 30(93.45) | 2(6.25)    | 15.979 | <0.001 |
|        | 无         | 78       | 48(61.54) | 30(38.46)  |       |          | 42(53.85) | 36(46.15)  |        |        |



注:A为Pyk2在病变组织阳性表达;B为Pyk2在对照组织阴性表达。  
图2 Pyk2在先天性巨结肠患儿病变组织及对照组织中的表达(HE染色,×400)

营养不良、慢性腹泻,甚至危及生命的肠穿孔和败血症。尽管手术能够有效解除肠道梗阻,恢复部分肠道功能,但术后并发症如肠功能失调、感染及自身排便能力障碍等问题仍然困扰着患儿。

近年来,随着对HD分子病理机制研究的深入,越来越多的关注点集中在影响肠道神经系统发育的基因和信号通路上。HD涉及多种基因的表达异常和信号转导的紊乱,其中肠道神经系统的发育尤其受到关注。FOXA1在肠道发育及神经系统细胞的分化过程中发挥关键性调节作用,其参与细胞增殖、分化和形态发生等多种生物过程<sup>[11]</sup>。研究表明,老年结肠癌患者癌组织中FOXA呈高表达,FOXA表达水平与患者临床病理密切相关<sup>[12]</sup>。Pyk2在神经细胞的信号通路中扮演重要角色,参与细胞外基质信号的转导和神经细胞的生长调控。研究显示,Pyk2在中枢和外周神经系统的发育中具有重要作用,其异常表达可能影响神经节细胞的存活和功能,提示其可能在HD的神经病理机制中具有潜在作用<sup>[13]</sup>。

本研究发现,病变结肠组织FOXA1、Pyk2 mRNA和蛋白相对表达量均高于对照组。分析其原因,可能与二者在神经嵴细胞的迁移、肠道神经系统的发育及信号传递过程中的关键作用密切相关。FOXA1作为重要的转录因子,在神经系统的发育中通过调控特定基因的表达来促进神经节细胞的形成和成熟,其在HD中的过度表达可能导致神经节细胞的迁移异常,使得肠道神经系统的正常发育受到干扰,从而导致神经节细胞缺失<sup>[14]</sup>。Pyk2作为非受体酪氨酸激酶,其高表达可能与细胞内信号通路的紊乱有关,这种紊乱可能影响神经嵴细胞的移动和定向,从而妨碍正常的神经节细胞定植<sup>[15]</sup>。

本研究免疫组化染色结果显示,病变组结肠组织FOXA1、Pyk2的阳性表达率均高于对照组。

相关分析结果显示,病变结肠组织FOXA1 mRNA与Pyk2 mRNA呈正相关,FOXA1蛋白与Pyk2蛋白呈正相关。结果提示FOXA1、Pyk2的异常表达和互动可能共同造成HD的神经发育障碍,导致肠道蠕动功能的障碍和相关临床表现的出现。进一步研究发现,性别为男性、有HD家族史的患者FOXA1、Pyk2阳性表达率均分别高于性别为女性、无HD家族史的患者,反映了潜在的遗传和性别相关机制对HD发病的影响。性别差异可能与性别特异性激素或基因调控途径有关,这些因素可能影响FOXA1和Pyk2的表达水平或其神经系统发育中的功能。而家族史的关联提示患儿可能存在遗传易感性,有HD家族史的患儿可能携带某些遗传变异,影响FOXA1和Pyk2的正常表达及功能。

综上所述,HD患儿病变结肠组织中FOXA1和Pyk2表达水平升高,二指标可能与患儿的性别和家族史有关。

## 参考文献

- [1] Short SS, Durham MM, Rollins MD. Hirschsprung disease outcomes[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2022, 31(2):151160.
- [2] 魏强,陈东,徐泉.WNT3A基因在先天性巨结肠症中的表达研究[J].*陕西医学杂志*, 2016,45(9):1117-1119.
- [3] Arruabarrena - Aristorena A, Maag JLV, Kittane S, et al. FOXA1 Mutations Reveal Distinct Chromatin Profiles and Influence Therapeutic Response in Breast Cancer [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(4):534-550+e9.
- [4] 王增辉,李昊楠,李润华,等.乳腺癌患者组织中FOXA1、BRCA-1表达与临床病理参数的相关性[J].*分子诊断与治疗杂志*, 2021,13(3):376-379.
- [5] Lee D, Hong JH. Activated PyK2 and Its Associated Molecules Transduce Cellular Signaling from the Cancerous Milieu for Cancer Metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):15475.
- [6] de Pins B, Mendes T, Giralt A, et al. The Non-receptor Tyrosine Kinase Pyk2 in Brain Function and Neurological and Psychiatric Diseases [J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2021, 13:749001.
- [7] 曾纪晓,徐晓钢.先天性巨结肠诊疗规范化的再思考[J].*临床小儿外科杂志*, 2021, 20(3):201-207.
- [8] 洪永贵,胡彦伟,徐露娟,等.食管癌患者血清miR-194水平及癌组织中KDM5B表达水平与食管癌临床病理特征的关系[J].*保健医学研究与实践*, 2022, 19(11):41-46+51.
- [9] 刘俊,叶静,王科,等.肿瘤相关因子TSHR与甲状腺乳头状癌的相关性[J].*西南医科大学学报*, 2022, 45(5):416-420.
- [10] 邹思平,王畅,林剑扬.乳酸脱氢酶同工酶-5和β2-微球蛋白在弥漫大B细胞淋巴瘤诊断及疗效评估中的应用[J].*感染、炎症、修复*, 2024,25(3):192-195.

(下转第321页)

# 综合早孕期 sFlt-1/PLGF 比值、血常规、生化指标构建妊娠期高血压疾病预测模型研究

侯雪晶 刘陈 齐俊巧\* 裴梦然 路春梅

**[摘要]** **目的** 通过综合早孕期 sFlt-1/PLGF 比值、血常规及生化指标,构建妊娠期高血压疾病(HDP)早期预测模型。**方法** 选取2020年6月至2023年12月于秦皇岛市第一医院住院分娩的116名孕妇临床资料,其中35例HDP孕妇作为HDP组,81例非HDP孕妇作为对照组。比较两组实验室相关指标[sFlt-1/PLGF比值、血清铁蛋白(FER)和D-二聚体、血清中纤维蛋白降解产物(FDP)、纤维蛋白原含量(Fib)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞数(NEU)、淋巴细胞数(LYM)、单核细胞数(MONO)、血清糖化血红蛋白(HbA1c)和同型半胱氨酸(Hcy)、血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、尿素、肌酐含量、血糖(FPG)、TyG指数],结合10-折交叉验证,利用早孕期 sFlt-1/PLGF 比值、血常规及生化指标构建 HDP 疾病预测模型。**结果** HDP组 sFlt-1/PLGF、WBC、NEU、TG、TC、OGTT 结果、D-二聚体及 Hcy 水平显著高于对照组,LYM 低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合 sFlt-1/PLGF、WBC、NEU 及 LYM 建立的 HDP 疾病预测模型,其最大约登指数为 0.834,相应敏感度、特异度、AUC 分别为 87.40%、0.826 及 85.70%。联合 sFlt-1/PLGF、WBC、NEU、LYM、TG、TC、OGTT 结果、D-二聚体及 Hcy 建立的 HDP 疾病预测模型,其最大约登指数为 0.905,相应敏感度、特异度、AUC 分别为 91.70%、86.90% 及 0.925。**结论** 综合早孕期 sFlt-1/PLGF 比值、血常规及生化指标成功构建了 HDP 早期预测模型,该模型具有较高的预测准确性和可靠性,有助于医生在孕早期即对孕妇行风险评估,从而采取针对性干预措施,降低 HDP 发生率和并发症风险。

**[关键词]** 早孕期; sFlt-1/PLGF 比值; 血常规; 生化指标; 妊娠期高血压疾病

## Study on the construction of a prediction model for hypertensive disorders complicating pregnancy by combining the sFlt-1/PLGF ratio, blood routine and biochemical indicators in early pregnancy

HOU Xuejing, LIU Chen, QI Junqiao\*, PEI Mengran, LU Chunmei

(Department of Obstetrics, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To construct an early prediction model for hypertensive disorders complicating pregnancy (HDP) by combining the sFlt-1/PLGF ratio, blood routine and biochemical indicators in early pregnancy. **Methods** The clinical data of 116 pregnant women who gave birth at the First Hospital of Qinhuangdao from June 2020 to December 2023 were selected. This included 35 HDP pregnant women as the HDP group. 81 non-HDP pregnant women were used as the control group. Laboratory-related indicators such as sFlt-1/PLGF ratio, serum ferritin (FER) and D-dimer, serum fibrin degradation product (FDP), fibrinogen content (Fib), white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEU), lymphocyte count (LY), monocyte count (MONO), serum glycosylated hemoglobin (HbA1c) and homocysteine (Hcy), serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), urea, creatinine content, blood glucose (FPG), TyG index were compared between the two groups, using 10-fold cross-validation. A prediction model for HDP disease was constructed using the sFlt-1/PLGF ratio, blood routine and biochemical indicators in early pregnancy. **Results** The levels of sFlt-1/PLGF, WBC, NEU, TG, TC, OGTT results, D-dimer, and Hcy in the HDP group were significantly higher

基金项目:河北省2022年度医学科学研究课题计划项目(2022XT566);秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(201902A048)

作者单位:秦皇岛市第一医院产科,河北,秦皇岛 066000

\*通信作者:齐俊巧, E-mail: qijunqiaomeimei@126.com

than those in the control group, and LYM was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The HDP disease prediction model established by combining sFlt-1/PLGF, WBC, NEU, and LYM had a maximum Youden index of 0.834, and the corresponding sensitivity, specificity and AUC were 87.40%, 0.826 and 85.70%, respectively. The HDP disease prediction model established by combining sFlt-1/PLGF, WBC, NEU, LYM, TG, TC, OGTT results, D-dimer, and Hcy had a maximum Youden index of 0.905, with corresponding sensitivity, specificity and AUC of 91.70%, 86.90%, and 0.925, respectively. **Conclusion** The early prediction model for HDP was successfully constructed by combining the sFlt-1 / PLGF ratio, blood routine and biochemical indicators in early pregnancy. This model demonstrates high prediction accuracy and reliability, making it helpful for doctors to evaluate the risk of pregnant women in early pregnancy. This, in turn, allows for targeted intervention measures to be taken to reduce the incidence of HDP and the risk of complications.

**[KEY WORDS]** Early pregnancy; sFlt-1/PLGF ratio; Blood routine; Biochemical indicators; Hypertensive disorder complicating pregnancy

在全球范围内,妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)发病率呈上升趋势,是导致孕产妇死亡、胎儿生长受限、早产等不良妊娠结局的重要原因之一<sup>[1]</sup>。当前HDP诊断常滞后于血压升高、蛋白尿等症状,易对母胎造成损害。因此,早期预测HDP至关重要。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)系统在妊娠胎盘功能中发挥至关重要的作用。可溶性fms-样酪氨酸激酶-1(Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)作为VEGF受体,可与胎盘生长因子(Placental growth factor, PLGF)结合降低其活性。在HDP,尤其是子痫前期,sFlt-1升高,PLGF降低,导致sFlt-1/PLGF比值失衡,引发血管内皮障碍与胎盘灌注不足<sup>[2-3]</sup>。多项研究显示,早孕期sFlt-1/PLGF比值异常与HDP紧密相关,是潜在的早期预测标志。但单一比值可能存在假阳性或假阴性<sup>[4-5]</sup>。本研究旨在结合早孕期sFlt-1/PLGF比值、血常规及生化指标,建立HDP早期预测模型,为HDP的早期预测和诊断提供新途径。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年6月-2023年12月于秦皇岛市第一医院住院分娩的116名孕妇临床资料,其中35例HDP孕妇作为HDP组,81例非HDP孕妇作为对照组。HDP组平均年龄( $27.20 \pm 3.20$ )岁,平均孕前BMI( $22.60 \pm 2.84$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,平均产次( $1.26 \pm 0.45$ )次;对照组,平均年龄( $28.14 \pm 3.28$ )岁,平均孕前BMI( $22.31 \pm 2.75$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,平均产次( $1.38 \pm 0.49$ )次。两组资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

纳入标准:①HDP组依据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》<sup>[6]</sup>确诊;②年龄 $> 18$ 岁;③妊娠单

胎;④病案系统及检验科数据库资料完整;⑤早孕期(第8周至第13周<sup>+</sup>6天)完成血清学筛查。排除标准:①孕前患慢性病者;②孕前慢性病、妊娠期其他合并症并发症;③孕期因高危因素用阿司匹林;④分娩染色体异常或出生缺陷儿;⑤中途转院或失访的孕妇。本研究经院伦理委员会批准通过,所有孕妇均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

孕产期年龄、孕前BMI、产次、有无流产史、早孕期收缩压和舒张压。

#### 1.2.2 实验室指标检测

孕妇于早孕8周至13<sup>+</sup>6周期间建立档案时采集空腹化验样本5 mL,分为两根试管,均2.5 mL。①其中一根试管进行离心处理,3 500 r/min、10 min、离心半径8 cm,分离血清、血浆。血清检测:采用酶联免疫吸附试验检测血清sFlt-1、PLGF,并计算两者比值,同时检测血清铁蛋白(Ferritin, FER)及D-二聚体,所用试剂盒来自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。采用高效液相色谱法测定血清糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HbA1c)、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy),试剂盒购自深圳市恒谱生科学仪器有限公司。采用西门子ADVIA1800全自动生化分析仪测定血清甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、尿素、肌酐。血浆检测:采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血浆中的血糖(Fasting plasma glucose, FPG),试剂盒来自深圳市恒谱生科学仪器有限公司,TyG指数则根据公式 $\text{Ln}(\text{空腹甘油三酯} \times \text{空腹血糖} / 2)$ 计算得出。②全血检测:使用另一根未离心处理的2.5 mL静脉血试管,使用迈瑞BC-5390CRP型号的血细胞分析仪对全血进行检测,

获取白细胞计数(White cell count, WBC)、中性粒细胞数(Neutrophil count, NEU)、淋巴细胞数(Lymphocyte, LYM)、单核细胞数(Monocyte, MONO)。

### 1.2.3 妊娠期糖尿病诊断标准

孕妇空腹(8~10 h)抽静脉血 3~5 mL 测空腹血糖,口服 75 g 无水葡萄糖(溶于 250~300 mL 水),服糖后 1 h 与 2 h 分别再抽 3~5 mL 静脉血测血糖。依参考文献<sup>[6]</sup>,空腹血糖 $\geq 5.1$  mmol/L,或服糖 1 h 血糖 $\geq 10.0$  mmol/L,或服糖 2 h 血糖 $\geq 8.5$  mmol/L,任一项达标即诊为妊娠期糖尿病。

### 1.3 统计学方法

运用 SPSS 25.0 统计软件及 R 语言高级统计工具,对收集数据行全面分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )描述,行 *t* 检验;计数资料用 *n*(%)描述,行  $\chi^2$  检验。采用多变量 Logistic 回归模型,计算各因素的优势比(OR),结合 10-折交叉验证,用于建立早孕期 sFlt-1/PLGF 比值、血常规、生化指标构建 HDP 疾病预测模型研究, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组实验室指标比较

HDP 组 sFlt-1/PLGF、WBC、NEU、TG、TC、OGTT 结果、D-二聚体及 Hcy 水平显著高于对照组,LYM 低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组 MONO、FPG、HbA1c、尿素、肌酐、TyG 指数、FDP、Fib 及 FER 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 构建 HDP 疾病预测模型

#### 2.2.1 HDP 疾病预测模型一

联合 sFlt-1/PLGF、WBC、NEU 及 LYM 建立的 HDP 疾病预测模型,其产生约登指数、敏感度、特异度、AUC 最小值、最大值、均值等对应参数见表 2。基于最大约登指数 0.834 构建的预测模型揭示,sFlt-1/PLGF 升高、WBC 升高、NEU 升高是 HDP 的独立风险因素( $P < 0.05$ ),见表 3。对应的 ROC 曲线图显示,该模型的敏感度为 87.40%,特异度为 82.60%,AUC 达到 0.857。见图 1。

#### 2.2.2 HDP 疾病预测模型二

联合 sFlt-1/PLGF、WBC、NEU、LYM、TG、TC、OGTT 结果、D-二聚体及 Hcy 建立的 HDP 疾病预测模型,其产生约登指数、敏感度、特异度、AUC 最小值、最大值、均值等对应参数见表 4。基于最大约登指数 0.905 构建的预测模型揭示,sFlt-1/

表 1 两组实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                       | HDP 组<br>(n=35) | 对照组<br>(n=81) | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------|-----------------|---------------|------------|------------|
| sFlt-1/PLGF              | 38.52±7.05      | 15.44±6.37    | 17.339     | <0.001     |
| 血常规指标                    |                 |               |            |            |
| WBC( $\times 10^9/L$ )   | 9.87±2.56       | 7.69±2.03     | 4.895      | <0.001     |
| NEU(%)                   | 72.35±9.45      | 63.84±8.28    | 4.866      | <0.001     |
| LYM(%)                   | 18.77±3.90      | 24.88±4.62    | 6.837      | <0.001     |
| MONO(%)                  | 7.98±2.15       | 8.16±2.23     | 0.403      | 0.687      |
| 生化指标                     |                 |               |            |            |
| TG(mmol/L)               | 2.49±0.69       | 1.55±0.34     | 9.838      | <0.001     |
| TC(mmol/L)               | 5.82±1.57       | 4.22±1.07     | 6.376      | <0.001     |
| FPG(mmol/L)              | 5.15±1.38       | 4.94±1.26     | 0.800      | 0.425      |
| HbA1c(%)                 | 5.69±1.72       | 5.54±1.64     | 0.445      | 0.656      |
| 尿素(mmol/L)               | 4.82±1.10       | 4.46±0.99     | 1.737      | 0.084      |
| 肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )  | 65.83±8.62      | 64.43±8.56    | 0.806      | 0.421      |
| TyG 指数                   | 0.89±0.34       | 0.81±0.33     | 1.187      | 0.237      |
| OGTT 结果(mmol/L)          | 7.84±2.33       | 6.53±2.01     | 3.068      | 0.002      |
| FDP( $\mu\text{g/mL}$ )  | 3.04±0.88       | 2.86±0.73     | 1.144      | 0.255      |
| Fib(g/L)                 | 4.56±1.14       | 4.23±1.06     | 1.504      | 0.135      |
| D-二聚体(mg/L)              | 0.56±0.24       | 0.39±0.12     | 5.087      | <0.001     |
| FER( $\mu\text{g/L}$ )   | 26.76±4.19      | 27.58±4.30    | 0.949      | 0.344      |
| Hcy( $\mu\text{mol/L}$ ) | 12.55±3.70      | 9.84±2.99     | 4.162      | <0.001     |

表 2 HDP 疾病预测模型一对应参数

| 指标   | 最小值   | P25 百分位数 | 中位数   | 均值    | P75 百分位数 | 最大值   |
|------|-------|----------|-------|-------|----------|-------|
| 约登指数 | 0.233 | 0.415    | 0.492 | 0.483 | 0.550    | 0.834 |
| 敏感度  | 0.305 | 0.593    | 0.641 | 0.650 | 0.687    | 1.000 |
| 特异度  | 0.296 | 0.772    | 0.884 | 0.835 | 0.945    | 1.000 |
| AUC  | 0.372 | 0.729    | 0.760 | 0.762 | 0.794    | 0.926 |

表 3 模型一:基于二元 Logistic 回归模型构建 HDP 疾病预测模型

| 指标         | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | df 值 | OR 值  | 95%CI      | <i>P</i> 值 |
|------------|-----------|-------|--------|------|-------|------------|------------|
| sFlt1/PLGF | 0.457     | 0.125 | 14.330 | 1    | 1.562 | 1.2561.975 | <0.001     |
| WBC        | 0.037     | 0.011 | 8.452  | 1    | 1.012 | 1.0031.083 | 0.006      |
| NEU        | 0.054     | 0.018 | 8.982  | 1    | 1.055 | 1.0181.094 | 0.003      |
| LYM        | 0.021     | 0.009 | 5.341  | 1    | 0.966 | 0.9410.991 | 0.084      |

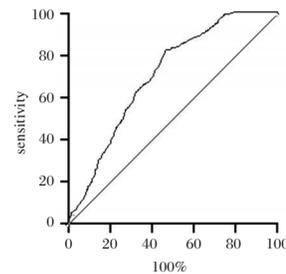


图 1 HDP 疾病预测 ROC 曲线(模型一)

PLGF、WBC、NEU、TG、TC、OGTT 结果、D-二聚体及 Hcy 是 HDP 的独立风险因素( $P < 0.05$ ),见表 5。对应的 ROC 曲线图显示,该模型的敏感度为 91.70%,特异度为 86.90%,AUC 达到 0.925,见图 2。

表4 HDP疾病预测模型二对应参数

| 指标   | 最小值   | P25百分位数 | 中位数   | 均值    | P75百分位数 | 最大值   |
|------|-------|---------|-------|-------|---------|-------|
| 约登指数 | 0.430 | 0.566   | 0.612 | 0.612 | 0.649   | 0.905 |
| 敏感度  | 0.449 | 0.658   | 0.737 | 0.739 | 0.782   | 1.000 |
| 特异度  | 0.493 | 0.826   | 0.885 | 0.880 | 0.957   | 1.000 |
| AUC  | 0.586 | 0.762   | 0.794 | 0.794 | 0.833   | 0.970 |

表5 模型二:基于二元 Logistic 回归模型构建 HDP 疾病预测模型

| 指标          | $\beta$ 值 | SE值   | Wald值  | df值 | OR值   | 95%CI       | P值    |
|-------------|-----------|-------|--------|-----|-------|-------------|-------|
| sFlt-1/PLGF | 0.312     | 0.102 | 9.287  | 1   | 1.366 | 1.123-1.660 | 0.002 |
| WBC         | 0.029     | 0.014 | 4.286  | 1   | 1.026 | 1.001-1.060 | 0.038 |
| NEU         | 0.038     | 0.017 | 4.987  | 1   | 1.039 | 1.004-1.075 | 0.026 |
| LYM         | 0.018     | 0.010 | 3.025  | 1   | 0.972 | 0.945-0.999 | 0.082 |
| TG          | 0.456     | 0.187 | 5.879  | 1   | 1.578 | 1.086-2.302 | 0.004 |
| TC          | 0.214     | 0.095 | 5.012  | 1   | 1.238 | 1.034-1.481 | 0.015 |
| OGTT结果      | 0.567     | 0.214 | 6.123  | 1   | 1.763 | 1.156-2.695 | 0.013 |
| D-二聚体       | 0.321     | 0.126 | 6.789  | 1   | 1.379 | 1.087-1.750 | 0.009 |
| Hcy         | 0.278     | 0.089 | 10.123 | 1   | 1.321 | 1.120-1.558 | 0.001 |

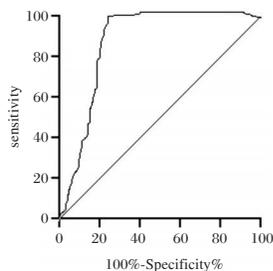


图2 HDP疾病预测 ROC 曲线(模型二)

### 3 讨论

Melo 等<sup>[7]</sup>前瞻性多中心评估 1 273 名孕妇,证实 sFlt-1/PLGF 比值对子痫前期的短期预测价值。本研究结果显示,HDP 组 sFlt-1/PLGF 显著高于对照组,sFlt-1/PLGF 在 HDP 患者出现升高,分析与 sFlt-1 与 PLGF 在胎盘血管生成及调节过程中所发挥的关键作用有关。sFlt-1 可下调并抑制 PLGF 促胎盘血管生长活性,子痫前期时,胎盘及血清中 sFlt-1 升高,与 PLGF 及 VEGF 结合,阻碍其与内皮细胞受体作用,导致血管内皮功能出现障碍,致使妊娠早期胎盘滋养层细胞向子宫蜕膜层及肌层的侵袭过程发生异常,进而引发胎盘缺血缺氧现象,最终增加子痫前期发病可能性。

国内有学者对 980 例孕妇进行详细监测与分析,结果现实 WBC、NEU 等血液指标在 HDP 发生发展进程中具有重要意义<sup>[8]</sup>。WBC 和 NEU 水平可反映 HDP 患者炎症反应情况,与疾病严重程度相关<sup>[8]</sup>。LYM 减少与免疫平衡变化有关,但不是 HDP 的独立风险因素<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,HDP

组 WBC、NEU 水平显著高于对照组,与既往研究结果相符<sup>[10]</sup>,说明炎症反应在 HDP 中的重要性。HDP 发生时,机体免疫平衡打破,多种因素激活白细胞系统,大量中性粒细胞释放进入外周血,加剧炎症反应,与血管内皮损伤、胎盘缺血缺氧等病理变化关联,推动疾病发展。本研究发现,LYM 低于对照组,但非独立风险因素,与 LYM 在 HDP 中复杂的机制有关,其可能可反映免疫平衡变化但不直接导致 HDP。正常妊娠时淋巴细胞亚群平衡,HDP 时因胎盘因子与激素水平变化,淋巴细胞分布和功能改变,致外周血 LYM 减少,此免疫平衡改变虽不直接致病,但可影响整体免疫状态,间接参与 HDP 病理过程<sup>[11]</sup>。此外,TG、TC 升高与心血管疾病风险相关,OGTT 可评估糖代谢,D-二聚体升高提示高凝和纤溶亢进,Hcy 水平与血管内皮损伤和血栓形成相关<sup>[12]</sup>。在 HDP 中,上述指标异常与激素水平变化、代谢紊乱、胰岛素抵抗、血液高凝、胎盘影响及营养物质代谢异常等多种病理生理机制有关。本研究结果与以往研究相符<sup>[13]</sup>,结果提示脂质、糖代谢、凝血功能和血管内皮损伤在 HDP 中的重要性。

HDP 病因复杂,预测难度大,目前预测方法主要包括基于母体风险因素评估和联合其他指标的筛查。单一母体风险因素评估常用但预测价值有限<sup>[14]</sup>。本研究发现,由 sFlt-1/PLGF 比值、WBC、NEU 构建的模型效能较高,约登指数达 0.834,敏感度为 87.4%,特异度为 82.6%,可见 sFlt-1/PLGF 对 HDP 预测意义重大,且联合血常规可提升准确性。再加入血脂、糖耐量、D-二聚体、Hcy 后,模型效能大幅提高,最大约登指数 90.5%,敏感度 91.7%,特异度 86.9%,AUC 为 0.925。与既往研究<sup>[15]</sup>相比,本研究纳入信息维度更多,能更全面体现孕妇生理状态与潜在风险,增强模型准确性与实用性。

综上所述,综合早孕期 sFlt-1/PLGF 比值、血常规及生化指标成功构建了 HDP 早期预测模型,该模型具有较高预测准确性和可靠性,有助于医生在孕早期即对孕妇行风险评估,从而采取针对性干预措施,降低 HDP 发生率和并发症风险。

### 参考文献

- [1] 吴智煌,徐新申,杨胜辉. 妊娠期甲状腺功能亢进诊治的研究现状[J]. 感染、炎症、修复, 2023, 24(3):183-186.
- [2] 曲海新,张雅静,郭卫平,等. 基于新生儿、孕妇临床特征构建新生儿呼吸窘迫综合症的预测模型[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(8):63-68.

- [3] 杨晓亮,张荣军,王虎成,等.慢性肾功能衰竭患者合并脑出血的预后研究:一项单中心回顾性PSM研究[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(4):51-55.
- [4] 傅鑫,郭森,武海雨.拉贝洛尔联合硝苯地平对妊娠期高血压患者母婴围生结局改善效果观察[J].保健医学研究与实践,2023,20(3):39-42.
- [5] 刘静,倪素娜,邢晓琳,等. sFlt-1、PlGF在复发性流产诊断中的意义[J].河北医药,2022,44(6):902-904+908.
- [6] 杨孜,张为远.《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》解读[J].中华妇产科杂志,2020,55(6):425-432.
- [7] Melo P, Devall A, Shennan AH, et al. Vaginal micronised progesterone for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2024, 131(6):727-739.
- [8] 方艳,王群华,陈红波.妊娠期高血压疾病的早期预测模型构建[J].现代妇产科进展,2024,33(7):506-511.
- [9] 张田玲,孙晓琳,孙彩丽.沙库巴曲缬沙坦钠片联合叶酸治疗对H型高血压患者血压,sdLDL-C水平及血浆Hcy的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(2):383-386.
- [10] 谭毅,周正银,农乐关,等. NLR、sFlt-1/PLGF对妊娠高血压疾病严重程度及妊娠不良结局的影响研究[J].广西医科大学学报,2021,38(2):332-337.
- [11] Metoki H, Iwama N, Hamada H, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: definition, management, and out-of-office blood pressure measurement[J]. Hypertens Res, 2022,45(8):1298-1309.
- [12] Magee LA, Smith GN, Bloch C, et al. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2022,44(5):547-571.
- [13] Cifková R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2023,30(4):289-303.
- [14] Garovic VD, White WM, Vaughan L, et al. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy [J]. J Am Coll Cardiol, 2020,75(18):2323-2334.
- [15] Hauspurg A, Countouris ME, Catov JM. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Health: How Can the Evidence Guide Postpartum Management? [J]. Curr Hypertens Rep, 2019,21(12):96.

(上接第312页)

- [3] 世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障碍分类:研究用诊断标准[M].刘平,译.北京:人民卫生出版社,1995.
- [4] Chrus'cik A, Gopalan V, Lam AK. The clinical and biological roles of transforming growth factor beta in colon cancer stem cells: a systematic review[J]. Eur J Cell Biol, 2018,97(1):15-22.
- [5] Lim K, Peh O H, Yang Z X, et al. Large-scale evaluation of the Positive and Negative Syndrome (PANSS) symptom architecture in schizophrenia[J]. Asian J Psychiatr, 2021,62:102732.
- [6] 崔立军,谢青,鲍勇,等.改良Loewenstein认知评定量表的效度及信度研究[J].中国康复医学杂志,2011,26(7):615-618.
- [7] 何孔亮,梁丹丹,李智勇,等.高精度经颅直流电刺激对精神分裂症患者认知及社会功能的影响[J].安徽医科大学学报,2020,55(11):1787-1791.
- [8] 王玲,徐丽新,张盼盼,等.银杏叶提取物对中老年重度OSAHS患者炎症因子水平及认知功能的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(14):3444-3446.
- [9] 张红丽,王昆,全瑞国,等.基于网络药理学和实验验证研究银杏叶提取物治疗精神分裂症阴性症状的作用机制[J].中药药理与临床,2023,39(12):83-88.
- [10] 吴海源,柴剑波,于明,等.中医药调控PI3K/Akt信号通路防治精神分裂症的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(8):280-289.
- [11] 王培,何元,侯蕾娜.银杏叶提取物对异氟烷麻醉后大鼠神经功能及认知功能的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(19):4828-4832.
- [12] 黄凌志,王水轮,姜振东.精神分裂症患者血清Cys C、TNF- $\alpha$ 、BDNF水平与血脂代谢的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(2):187-190.
- [13] Song Y, Wu Z, Zhao P. The protective effects of activating Sirt1/NF- $\kappa$ B pathway for neurological disorders[J]. Rev Neurosci, 2021,33(4):427-438.
- [14] 何青璇,潘斯腾,陈怡然,等.不同频率电针对坐骨神经损伤大鼠炎症因子与核转录因子 $\kappa$ B表达的影响[J].针刺研究,2019,44(8):571-576.
- [15] 宋文硕,牛岳,关运祥,等.银杏叶提取物注射液辅助治疗脑出血疗效和安全性的Meta分析[J].中药药理与临床,2024,40(9):101-108.
- [16] 胡甜,石晶晶,章时杰,等.槲皮素通过SIRT1/NLRP3通路改善db/db糖尿病模型小鼠的认知功能障碍[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(6):435-436.

(上接第316页)

- [11] Zhang Y, Shao W, Wu J, et al. Inflammatory lncRNA AK039862 regulates paraquat-inhibited proliferation and migration of microglial and neuronal cells through the Pafah1b1/Foxal pathway in co-culture environments[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021,208:111424.
- [12] 郑雷,于宏伟,金丹雯,等.老年结肠癌患者癌组织中COX-2、FOXA1和Cx43蛋白表达及与病理特征的关系[J].中国老年学杂志,2024,44(2):291-293.
- [13] Bin-Jumah M, Abdel-Fattah AM, Saied EM, et al. Acrylamide-induced peripheral neuropathy: manifestations, mechanisms, and potential treatment modalities[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021,28(11):13031-13046.
- [14] Liang T, Zhao P, Zhang X, et al. FOXA1 transcription activates TFF1 to reduce 6-OHDA-induced dopaminergic neuron damage[J]. Exp Ther Med, 2022,23(6):372.
- [15] 朱彤,曾广红,周杰,蔡志标.丹酚酸B通过抑制Toll样受体4/核因子 $\kappa$ B信号通路对小鼠BV2细胞炎症模型保护作用的研究[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(1):55-61.

# 血清 IL-6、ET-1 及 sCD206 对儿童重症支原体肺炎治疗疗效的预测作用

董倩\* 李娜 于光志 陈娟 杨琳

**【摘要】**目的 探讨血清白介素-6(IL-6)、内皮素-1(ET-1)及可溶性甘露糖受体(sCD206)对儿童重症支原体肺炎(SMPP)治疗疗效的预测作用。**方法** 选取2023年1月-2023年12月济宁医学院附属医院儿科收治的SMPP患儿200例为研究对象。比较SMPP患儿治疗前、治疗后IL-6、ET-1、sCD206水平;统计所有患儿治疗结果;分析影响SMPP患儿治疗疗效的单因素及多因素;计算IL-6、ET-1、sCD206单独及联合对SMPP患儿治疗疗效的预测价值。**结果** SMPP患儿治疗后的血清IL-6、ET-1、sCD206水平均低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。200例SMPP患儿经治疗后,治疗显效41例(20.50%),治疗有效139例(69.50%),治疗无效20例(10.00%)。将治疗显效与有效纳为有效组( $n=180$ ),将治疗无效纳入为无效组( $n=20$ )。治疗有效组与无效组性别、年龄、CPIS分级等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );有效组血清IL-6、ET-1、sCD206水平低于无效组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。经二元Logistic回归分析结果显示:IL-6、ET-1、sCD206水平升高均是影响SMPP患儿治疗疗效的危险因素( $P<0.05$ )。IL-6、ET-1、sCD206联合预测SMPP患儿治疗疗效的AUC为0.916,敏感度、特异度分别为95.00%、94.11%,高于三指标单独检测( $P<0.05$ )。**结论** IL-6、ET-1、sCD206对SMPP患儿经大环内酯类药物治疗的临床疗效具有重要的参考价值,可为制定临床治疗方案提供一定依据。

**【关键词】** IL-6; ET-1; sCD206; 重症支原体肺炎

## Predictive effect of serum IL-6, ET-1 and sCD206 on the therapeutic efficacy of severe mycoplasma pneumonia in children

DONG Qian\*, LI Na, YU Guangzhi, CHEN Juan, YANG Lin

(Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining, Shandong, China, 272100)

**【ABSTRACT】** **Objective** To investigate the predictive effect of serum interleukin-6 (IL-6), endothelin-1 (ET-1) and soluble mannose receptor (sCD206) on the treatment of severe mycoplasma pneumoniae pneumonia (SMPP) in children. **Methods** A total of 200 children with SMPP admitted to the Department of Pediatrics, at the Affiliated Hospital of Jining Medical College from January 2023 to December 2023 were selected as the study subjects. The levels of IL-6, ET-1, and sCD206 in children with SMPP before and after treatment were compared. The treatment results of all children were counted. The single factor and multiple factors affecting the therapeutic effect of SMPP children were analyzed. The predictive value of IL-6, ET-1, and sCD206 alone and in combination for the treatment of SMPP was calculated. **Results** The levels of serum IL-6, ET-1, and sCD206 in children with SMPP after treatment were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, 41 cases (20.50%) were markedly effective, 139 cases (69.50%) were effective, and 20 cases (10.00%) were ineffective. The markedly effective and effective treatments were included in the effective group ( $n=180$ ), and the ineffective treatment was included in the ineffective group ( $n=20$ ). There was no significant difference in gender, age, CPIS classification and other general data between the effective group and the ineffective group ( $P>0.05$ ). The levels of serum IL-6, ET-1, and

基金项目:山东省中医药科技项目(M-2022243);济宁市重点研发计划项目(2022YXNS167)

作者单位:济宁医学院附属医院儿科,山东,济宁 272100

\*通信作者:董倩, E-mail: dq861121@sina.com

sCD206 in the effective group were lower than those in the ineffective group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The results of binary logistic regression analysis showed that the increase in IL-6, ET-1, and sCD206 levels were all risk factors affecting the therapeutic effect of SMPP children ( $P<0.05$ ). The AUC of IL-6, ET-1, and sCD206 in predicting the therapeutic effect of SMPP children was 0.916, with a sensitivity and specificity of 95.00% and 94.11%, respectively, which were higher than those of the three indicators alone ( $P<0.05$ ). **Conclusion** IL-6, ET-1, and sCD206 have significant reference value for determining the clinical efficacy of macrolides in children with SMPP. This information can serve as a foundation for developing a clinical treatment plan.

[KEY WORDS] IL-6; ET-1; sCD206; Severe mycoplasma pneumonia

重症支原体肺炎 (Severe mycoplasma pneumoniae pneumonia, SMPP) 是一种较为严重的呼吸系统疾病, 可导致呼吸及循环系统等多个关键脏器功能出现衰竭, 同时也是导致患者死亡的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>。目前, 儿童 SMPP 常采用大环内酯类药物实施治疗, 可有效提高有创机械通气重症肺炎患者的临床疗效, 改善其肺部炎症<sup>[3]</sup>。由细胞因子所导致的免疫功能异常以及炎症反应与肺炎的发生关系密切。白介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 是一种由机体中多种细胞产生的多效性细胞因子, 可用于评估炎性反应、感染等疾病的活动程度及预后<sup>[4]</sup>。内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 是人类内皮素的三种异构体之一, 主要涉及炎症反应、自由基形成、血小板激活等多种生物效应<sup>[5]</sup>。可溶性甘露糖受体 (Soluble Mannose Receptor, sCD206) 则是甘露糖受体的可溶性形式, 在维持内稳态、诱导细胞因子、抗原递呈等过程中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。本文旨在探讨血清 IL-6、ET-1 及 sCD206 对儿童 SMPP 治疗疗效的预测作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2023 年 1 月至 2023 年 12 月济宁医学院附属医院儿科收治的 SMPP 患儿 200 例为研究对象, 其中男 115 例, 女 85 例; 平均年龄 ( $6.52\pm 2.86$ ) 岁; BMI 平均 BMI ( $20.35\pm 1.27$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; 临床肺部感染评分 (Clinical pulmonary infection score, CPIS) 分级<sup>[7]</sup>: 轻症 133 例, 重症 67 例。本研究经医院伦理委员会批准同意。患儿监护人均签署知情同意书。

纳入标准: ①均符合 SMPP 的诊断标准<sup>[8]</sup>; ②年龄 1~12 岁; ③临床资料无缺乏; ④首次住院; ⑤均采用大环内酯类药物, 且对所采用的药物均无过敏现象。排除标准: ①患有肺结核、恶性肿瘤以及气胸等肺部疾病者; ②凝血功能异常者; ③患有其他部位原发性感染者; ④合并心力、呼吸

衰竭者; ⑤具有精神、语言、意识障碍者; ⑥治疗前服用过激素类药物。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 IL-6、ET-1 及 sCD206 检测

于治疗前、治疗 10 d 后在空腹状态下抽取静脉血 5 mL, 静置 1 h 后行离心 ( $3\ 500\ \text{r}/\text{min}$ , 离心半径 10 cm, 15 min), 离心完成后留取上清液, 放置  $-20^\circ\text{C}$  冰箱内冷藏待检。采用化学发光免疫分析法检测 IL-6 (试剂盒由三诺生物传感股份有限公司所提供)、ET-1 (试剂盒由北京泰格科信生物科技有限公司提供), 采用酶联免疫吸附法检测 CD206 (试剂盒由上海联祖生物科技有限公司提供)。

#### 1.2.3 疗效评估<sup>[9]</sup>

显效: 当 SMPP 的症状与体征显著消退, 血常规指标回归正常范围, 且胸部 X 线检查确认无异常影像; 有效: 症状与体征基本消退或有所减轻, 血常规部分指标恢复正常, 胸部 X 线检查显示大部分渗出液已被吸收; 无效: 症状与体征未见明显缓解, 血常规中部分指标反而呈现恶化趋势, 且胸部 X 线检查未见明显改变。

### 1.3 观察指标

比较 SMPP 患儿治疗前、治疗后 IL-6、ET-1、sCD206 水平; 统计所有患儿治疗结果; 分析影响 SMPP 患儿治疗疗效的单因素及多因素; 计算 IL-6、ET-1、sCD206 单独及联合对 SMPP 患儿治疗疗效的预测价值。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析, 计量资料采用 ( $\bar{x}\pm s$ ) 描述, 两两间使用  $t$  检验; 计数资料通过  $n(\%)$  表示, 并采用  $\chi^2$  检验; 采用二元 Logistic 回归分析影响 SMPP 患儿治疗疗效的危险因素; 绘制 ROC 特性曲线, 计算曲线下面积 (AUC), 分析 IL-6、ET-1、sCD206 单独及联合对 SMPP 患儿治疗疗效的预测价值; 以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SMPP 患儿治疗前后 IL-6、ET-1、sCD206 水平比较

SMPP 患儿治疗后的血清 IL-6、ET-1、sCD206 水平均低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 SMPP 患儿治疗前后 IL-6、ET-1、sCD206 水平比较  
( $\bar{x}\pm s$ )

| 时间         | <i>n</i> | IL-6(pg/mL) | ET-1(ng/L) | sCD206(mg/L) |
|------------|----------|-------------|------------|--------------|
| 治疗前        | 200      | 40.17±6.07  | 85.43±7.34 | 0.38±0.10    |
| 治疗后        | 200      | 16.28±5.77  | 63.02±6.31 | 0.25±0.11    |
| <i>t</i> 值 |          | 40.342      | 32.742     | 12.367       |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001      | <0.001     | <0.001       |

### 2.2 SMPP 患儿治疗结果

200 例 SMPP 患儿经治疗后,治疗显效 41 例(20.50%),治疗有效 139 例(69.50%),治疗无效 20 例(10.00%)。将治疗显效与有效纳为有效组( $n=180$ ),将治疗无效纳入为无效组( $n=20$ )。

### 2.3 影响 SMPP 患儿治疗疗效的单因素分析

治疗有效组与无效组性别、年龄、CPIS 分级等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );有效组血清 IL-6、ET-1、sCD206 水平低于无效组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 影响 SMPP 患儿治疗疗效的单因素分析  
[( $\bar{x}\pm s$ ),  $n$ (%)]

| 项目                      | 有效组<br>( $n=180$ ) | 无效组<br>( $n=20$ ) | $t/\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------------------|--------------------|-------------------|--------------|------------|
| 性别                      |                    |                   |              |            |
| 男                       | 105(58.33)         | 10(50.00)         | 0.511        | 0.474      |
| 女                       | 75(41.67)          | 10(50.00)         |              |            |
| 年龄                      | 7.57±1.79          | 7.02±2.02         | 1.287        | 0.199      |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 20.41±1.33         | 19.84±1.67        | 1.769        | 0.078      |
| CPIS 分级                 |                    |                   |              |            |
| 轻度                      | 122(67.78)         | 11(55.00)         | 1.319        | 0.251      |
| 重度                      | 58(32.22)          | 9(45.00)          |              |            |
| IL-6(pg/mL)             | 34.19±6.37         | 57.99±6.73        | 15.764       | <0.001     |
| ET-1(ng/L)              | 84.59±7.22         | 92.99±6.37        | 4.989        | <0.001     |
| sCD206(mg/L)            | 0.35±0.10          | 0.65±0.29         | 9.730        | <0.001     |

### 2.4 影响 SMPP 患儿治疗疗效的危险因素分析

经二元 Logistic 回归分析结果显示:IL-6、ET-1、sCD206 水平升高均是影响 SMPP 患儿治疗疗效的危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 影响 SMPP 患儿治疗疗效的危险因素分析

| 因素     | 赋值        | $\beta$ 值 | <i>SE</i> | Wald $\chi^2$ 值 | OR(95%CI) 值        | <i>P</i> 值 |
|--------|-----------|-----------|-----------|-----------------|--------------------|------------|
| IL-6   | 降低=0;升高=1 | 0.805     | 0.218     | 13.602          | 2.236(1.458-3.429) | <0.001     |
| ET-1   | 降低=0;升高=1 | 0.521     | 0.209     | 6.241           | 1.684(1.119-2.535) | 0.012      |
| sCD206 | 降低=0;升高=1 | 0.567     | 0.233     | 5.911           | 1.763(1.116-2.785) | 0.015      |

### 2.5 IL-6、ET-1、sCD206 单独及联合对 SMPP 患儿治疗疗效的预测价值

IL-6、ET-1、sCD206 联合预测 SMPP 患儿治疗疗效的 AUC 为 0.916,敏感度、特异度分别为 95.00%、94.11%,高于三指标单独检测( $P<0.05$ )。见表 4、图 1。

表 4 IL-6、ET-1、sCD206 单独及联合对 SMPP 患儿治疗疗效的预测价值

| 预测因子   | 敏感度(%) | 特异度(%) | AUC   | 95%CI       | <i>P</i> 值 |
|--------|--------|--------|-------|-------------|------------|
| IL-6   | 85.00  | 71.11  | 0.744 | 0.638~0.849 | <0.001     |
| ET-1   | 75.00  | 83.33  | 0.725 | 0.583~0.867 | <0.001     |
| sCD206 | 80.00  | 80.00  | 0.724 | 0.586~0.863 | <0.001     |
| 三者联合   | 95.00  | 94.44  | 0.916 | 0.816~1.000 | <0.001     |

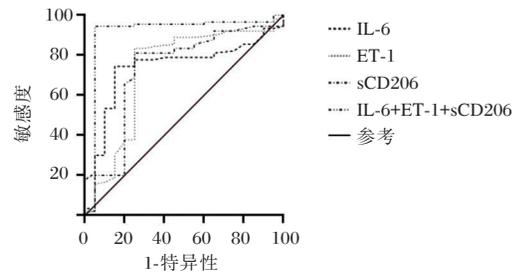


图 1 ROC 曲线

## 3 讨论

临床上主要予以大环内酯类药物治疗 SMPP,该类药可有效抑制核糖体功能、阻碍支原体蛋白合成,治疗效果较为理想<sup>[10]</sup>。近年来,细胞因子被广泛运用在疾病的诊断、严重程度以及预后评估中,其高灵敏度与操作便捷性使其成为反映疾病发生、发展等的重要工具。故将细胞因子应用于评估 SMPP 患儿经大环内酯类药物治疗的临床疗效,对于优化治疗策略、提高生存质量具有重要的临床价值。

本次研究中,经二元 Logistic 回归分析结果显示:IL-6、ET-1、sCD206 水平升高均是影响 SMPP 患儿治疗疗效的危险因素,提示 IL-6、ET-1、sCD206 对 SMPP 患儿经大环内酯类药物治疗的临床疗效具有一定的评估价值。IL-6 是一种典型的炎症介质,在感染、组织损伤和炎症过程中产生并释放,其能参与调控各类炎症反应,如发热、疼痛、

红肿和局部白细胞的移动。在 SMPP 患儿中,IL-6 的升高可通过催化放大炎症效应,引起一系列的炎症级联反应,导致肺泡-毛细血管的严重损伤,影响机体的血氧交换,进一步加重肺部损伤,导致病情出现恶化<sup>[11]</sup>。周仁希等<sup>[12]</sup>指出,在治疗过程中,IL-6 可作为预测治疗疗效的指标,当患儿接受有效治疗后,其血清中 IL-6 水平会发生显著变化,通常表现为下降趋势,这提示 IL-6 水平的变化可以反映治疗方案的合理性和治疗效果。ET-1 是一种强效的血管收缩肽,可引起肺血管的强烈收缩,导致肺循环阻力增加,血流减少。在 SMPP 患儿中,这种血管收缩作用可能进一步加剧肺部的缺氧和缺血状态,影响肺组织的正常功能<sup>[13]</sup>。有研究称,缺氧和缺血状态会触发一系列病理生理反应,如炎症反应加剧、肺泡壁损伤等,从而加重肺炎的病情<sup>[14]</sup>。ET-1 作为一种炎症介质,能够参与调节炎症反应的过程。在重症肺炎中,ET-1 可能通过促进炎症细胞的浸润和炎性因子的释放,加剧肺部的炎症反应,从而导致肺组织的进一步损伤,形成恶性循环,影响治疗疗效。sCD206 是一种免疫调节因子,可影响免疫细胞的活化和功能。高水平的 sCD206 可侧面反映免疫系统的激活状态,但同时也可能意味着免疫调节出现失衡,而免疫调节失衡可导致出现过度的炎症反应或免疫抑制,从而影响治疗疗效。甘露糖受体在巨噬细胞等免疫细胞表面能够识别并结合病原体,促进病原体的吞噬和清除。然而,sCD206 的释放可能意味着这种清除机制的减弱,抑制了病原体的有效清除,从而导致感染持续存在或加重,进而影响治疗疗效<sup>[15]</sup>。本次研究通过 ROC 特性曲线深入探究发现,IL-6、ET-1、sCD206 对 SMPP 患儿经大环内酯类药物治疗的临床疗效具有一定的评估作用,且三个细胞因子联合预测的价值更高,可有效提高灵敏度和特异度。

综上所述,IL-6、ET-1、sCD206 对 SMPP 患儿经大环内酯类药物治疗的临床疗效具有重要的参考价值,可为制定临床治疗方案提供一定依据。

## 参考文献

[1] 蔡丽,杨华英,程建红,等.基于 NLRP3 炎性体信号通路在肺

泡灌洗联合布地奈德局部喷洒对 SMPP 的疗效[J].河北医药,2024,46(1):67-71.

- [2] 冯伟静,陈建,董泽伍.痰热清联合甲泼尼龙治疗小儿重症支原体肺炎患者的疗效[J].西部医学,2023,35(12):1813-1816.
- [3] 李丽,丁伟超,周冉冉,等.有创机械通气治疗时机对重症肺炎合并呼吸衰竭患者炎症因子及预后的影响[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(12):1602-1605.
- [4] Xu F, Hu X, Li SL. Value of serum CRP and IL-6 Assays combined with Pancreatitis activity scoring system for assessing the severity of patients with acute pancreatitis [J]. Pak J Med Sci, 2024,40(1):145-149.
- [5] 陈永生,付斌,郑永先,等.血清活化蛋白 C 及内皮素 1 和血管细胞黏附分子-1 对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情进展及预后评估的价值[J].临床急诊杂志,2022,23(7):494-497+509.
- [6] 黄程荣,李太平,汪静,等.血清可溶性甘露糖受体在肝癌患者中的表达及其临床意义[J].安徽医科大学学报,2021,56(7):1127-1131.
- [7] 廖明喻,郭晶晶,鲁菲菲,等.AECOPD 合并呼吸机相关性肺炎患者病原菌分布及 EOS, RDW 联合 CPIS 对预后的评估价值[J].现代生物医学进展,2023,23(9):1755-1760.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J].中国急救医学,2016,36(2):97-107.
- [9] 张明,吴佳伦,郭正平.甲泼尼龙琥珀酸钠联合肺泡灌洗治疗重症支原体肺炎患儿的效果及其对肺功能、T 淋巴细胞亚群、炎症因子水平的影响[J].海南医学,2024,35(4):472-476.
- [10] 张晓鸥,吴霞,陈晚琴,等.虎杖朴萎方结合穴位贴敷治疗儿童支原体肺炎合并肺不张痰热壅肺证临床研究[J].国际中医中药杂志,2022,44(11):1238-1242.
- [11] 周谨,谭志团,卓珠琳,等.儿童支气管肺炎病原菌及血清 IL-6 和 SAA 水平[J].中华医院感染学杂志,2020,30(16):2540-2543.
- [12] 周仁希,林晓伟,周俊,等.CRP 与 IL-6 联合检测对儿童重症肺炎支原体肺炎的预测价值研究[J].中国卫生检验杂志,2023,33(16):1968-1970.
- [13] 郭静,刘洋力.肿瘤坏死因子- $\alpha$ ,内皮素-1,免疫球蛋白 E 和血栓素 B<sub>2</sub>(2) 水平与肺炎支原体感染老年哮喘患者病情严重程度关系[J].陕西医学杂志,2022,51(7):863-865.
- [14] 吕燕妮,付龙生,宋小玲,等.性别差异分析脑缺血后医院获得性感染败血症和肺炎风险的患者[J].重庆医学,2023,52(S02):26-28.
- [15] Nielsen MC, Morten Nørgaard Andersen, Henning Grønbaek, et al. Extracellular vesicle - associated soluble CD163 and CD206 in patients with acute and chronic inflammatory liver disease[J]. Sand J Gastroenterol, 2020(1):1-9.

# 维持性血液透析患者血清 AGR、MHR 表达及对死亡预测价值

刘君 王超民\* 王赫男

**[摘要]** **目的** 探讨维持性血液透析(MHD)患者的血清白蛋白/球蛋白比值(AGR)、单核细胞/高密度脂蛋白比值(MHR)及对患者死亡的预测价值。**方法** 纳入2016年1月~2021年8月北京市平谷区医院肾内科收治的597例MHD患者进行研究及随访,并根据随访期间患者的生存情况分成生存组与死亡组。收集对比两组的临床资料、实验室指标及AGR、MHR水平;多因素COX回归分析筛选MHD患者的死亡危险因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析AGR、MHR对MHD患者死亡的预测价值。**结果** 截止至2022年3月,597例MHD患者最终纳入548例,其中发生死亡有166例,占比30.29%。不同生存情况MHD患者的年龄、血管通路类型、合并症(糖尿病、心血管疾病、脑血管疾病)、透析频率、血红蛋白、碱性磷酸酶、血磷、AGR及MHR对比,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素COX回归分析显示,年龄、合并症(糖尿病、脑血管疾病)、透析频率、AGR及MHR均是MHD患者死亡的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC分析显示,AGR联合MHR对MHD患者死亡的预测价值最高,曲线下面积(AUC)值为0.843。**结论** MHD患者死亡受众多因素影响,通过监测AGR、MHR水平对MHD患者死亡危险具有良好的预测价值。

**[关键词]** 维持性血液透析;白蛋白球蛋白比值;单核细胞/高密度脂蛋白比值

## Expression of serum AGR and MHR in maintenance hemodialysis patients and their predictive value for death

LIU Jun, WANG Chaomin\*, WANG Henan

(Department of Nephrology, Beijing Friendship Hospital Pinggu Campus, Capital Medical University, Beijing, China, 101200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the predictive value of serum albumin/globulin ratio (AGR), monocyte/high-density lipoprotein ratio (MHR) in patients with maintenance hemodialysis (MHD) and their impact on patient mortality. **Methods** Five hundred and seventy-nine MHD patients admitted to the Department of Nephrology, at Pinggu District Hospital, Beijing, China, from January 2016 to August 2021 were included in the study and follow-up, and the patients were divided into the survival and death groups based on their survival during the follow-up period. Clinical data, laboratory indicators and AGR and MHR levels were collected and compared between the two groups. Multifactorial COX regression analysis was used to screen for mortality risk factors in MHD patients. The receiver operating characteristics (ROC) curves were drawn to assess the predictive value of AGR and MHR for death in MHD patients. **Results** As of March 2022, 597 patients with MHD were finally included in 548 cases, of which 166 deaths (30.29%) occurred. A comparison of age, type of vascular access, comorbidities (diabetes mellitus, cardiovascular disease, cerebrovascular disease), frequency of dialysis, haemoglobin, alkaline phosphatase, blood phosphorus, AGR, and MHR in MHD patients with different survival profiles showed a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). Multifactorial COX regression analysis showed that age, comorbidities (diabetes mellitus, cerebrovascular disease), frequency of dialysis, AGR and MHR were independent risk factors for death in patients with MHD ( $P<0.05$ ). ROC analysis showed that AGR combined with MHR had the highest predictive value for death in MHD pa-

基金项目:首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院科研项目(Pgyy2021-11)

作者单位:首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院肾内科,北京 101200

\*通信作者:王超民, E-mail: wcm19810101@163.com

tients, with an area under the curve (AUC) value of 0.843. **Conclusion** The death of MHD patients is influenced by many factors. Monitoring AGR and MHR levels provides a good predictive value for the risk of death in MHD patients.

[KEY WORDS] MHD; AGR; MHR

目前在全球范围内,慢性肾脏病的发生率逐年不断上升,终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者也随之逐年增多,ESRD患者必须通过肾脏替代治疗对正常生命需要进行维持,而血液透析是最有效、最主要的一种肾脏替代治疗方式<sup>[1]</sup>。随着社会医疗保障制度的完善及人们生活水平的提高,越来越多患者选择维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD),虽然血液透析技术在不断发展,但与普通人群对比,MHD患者仍存在较高的死亡率,有研究指出<sup>[2]</sup>MHD患者5年生存率仅39.8%~60.2%。因此,探索MHD患者死亡的危险因素以及早期预测患者死亡的风险具有重要的临床价值。既往研究证实<sup>[3]</sup>,营养不良、机体炎症反应是影响MHD患者预后转归的重要因素。白蛋白/球蛋白比值(albumin globulin ratio, AGR)由白蛋白与球蛋白两者相结合,可有效将机体的营养状态及炎症反应同时反映<sup>[4]</sup>。单核细胞/高密度脂蛋白比值(monocyte/high density lipoprotein ratio, MHR)是反映机体炎症反应与氧化应激的重要指标,且其与MHD患者的透析充分性及营养状态均存在密切的关系<sup>[5]</sup>。因此,本研究探索MHD患者的死亡危险因素并分析AGR、MHR对MHD患者死亡的预测价值,旨在降低MHD患者死亡风险提供有效参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2016年1月至2021年8月在首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院肾内科接受治疗的597例MHD患者为研究对象。纳入标准:①≥18岁;②规律血液透析≥3个月;③认知正常,可配合研究及随访;④研究相关资料齐全。排除标准:①合并恶性肿瘤、严重功能障碍及精神障碍;②入组前90d内患有感染性疾病;③合并血液系统疾病、免疫系统疾病、贫血;④中途转为腹膜透析或肾移植;⑤中途退出研究或失访者。本研究已通过首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院伦理委员会审批(批号:2021-科024-01)

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

查阅医院电子病历系统,收集所有患者的临床资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、原发肾脏病、合并症、血管通路类型、透析时间、透析频率等资料。

#### 1.2.2 实验室指标检查

于透析前,采集患者的空腹静脉血,应用本院全自动化分析仪,检测血红蛋白、总蛋白、白蛋白、甘油三酯、胆固醇、单核细胞计数、高密度脂蛋白胆固醇、碱性磷酸酶、尿酸、血钙、血磷、血钾等指标,并计算AGR及MHR。AGR=白蛋白/(总蛋白-白蛋白);MHR=单核细胞计数( $\times 10^9/L$ )/高密度脂蛋白胆固醇( $mmol/L$ )<sup>[6]</sup>。

#### 1.2.3 随访

通过电话、家访及门诊复诊等形式对所有患者进行随访,每3个月随访1次,随访截止时间为2022年3月,以患者死亡或随访时间终止为终点事件,并根据患者的生存情况分成生存组与死亡组。

### 1.3 统计学方法

研究数据的分析处理通过SPSS 26.0软件进行。计数资料用 $n(\%)$ ,行 $\chi^2$ 检验;符合正态分布计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两组间比较行 $t$ 检验;多因素Cox回归分析MHD患者的死亡危险因素;受试者工作特征(ROC)分析血清AGR、MHR对MHD患者死亡的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MHD患者死亡情况分析

截止至2022年3月,共筛选了597例MHD患者,排除11例(1.84%)转外院透析、3例(0.50%)转腹膜透析、15例(2.51%)转肾移植、2例(0.34%)因疾病转归退出透析、18例(3.02%)中途退出治疗,最终纳入548例MHD患者。548例MHD患者中382例(69.71%)存活(生存组),166例(30.29%)MHD患者死亡(死亡组)。死亡组中,38例(22.90%)因脑血管事件死亡、33例(19.90%)因心血管疾病死亡、22例(13.25%)因高钾血症死亡、

20例(12.05%)因感染死亡、其他原因及突发死因不明有53例(31.93%)。

### 2.2 两组临床资料比较

生存组与死亡组的年龄、糖尿病比例、心血管疾病比例、脑血管疾病比例、血管通路类型、透析频率、血红蛋白、碱性磷酸酶、血磷、AGR及MHR对比,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 生存组与死亡组的资料比较 [n(%), ( $\bar{x}\pm s$ )]

| 项目                      | 死亡组<br>(n=166) | 生存组<br>(n=382) | $\chi^2/t$ 值 | P值     |
|-------------------------|----------------|----------------|--------------|--------|
| 性别                      |                |                | 0.051        | 0.821  |
| 男                       | 93(56.02)      | 218(57.07)     |              |        |
| 女                       | 73(43.98)      | 164(42.93)     |              |        |
| 年龄(岁)                   | 62.14±8.78     | 53.35±7.66     | 11.797       | <0.001 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.19±2.61     | 22.42±2.93     | 0.872        | 0.384  |
| 糖尿病                     |                |                | 10.950       | 0.001  |
| 是                       | 95(57.23)      | 160(41.88)     |              |        |
| 否                       | 71(42.77)      | 222(58.12)     |              |        |
| 高血压                     |                |                | 0.087        | 0.768  |
| 是                       | 150(90.36)     | 342(89.53)     |              |        |
| 否                       | 16(9.64)       | 40(10.47)      |              |        |
| 心血管疾病                   |                |                | 16.907       | <0.001 |
| 是                       | 55(33.13)      | 66(17.28)      |              |        |
| 否                       | 111(66.87)     | 316(82.72)     |              |        |
| 脑血管疾病                   |                |                | 18.424       | <0.001 |
| 是                       | 54(32.53)      | 62(16.23)      |              |        |
| 否                       | 112(67.47)     | 320(83.77)     |              |        |
| 血管通路类型                  |                |                | 4.812        | 0.028  |
| 长期导管                    | 19(11.45)      | 23(6.02)       |              |        |
| 非长期导管                   | 147(88.55)     | 359(93.98)     |              |        |
| 透析频率(次/周)               | 3.25±0.64      | 2.56±0.73      | 10.543       | <0.001 |
| 透析时间(月)                 | 48.36±5.18     | 48.61±5.43     | 0.502        | 0.616  |
| 血红蛋白(g/L)               | 102.46±20.60   | 107.16±18.01   | 2.685        | 0.008  |
| 甘油三酯(mmol/L)            | 1.34±0.31      | 1.39±0.33      | 1.660        | 0.098  |
| 胆固醇(mmol/L)             | 4.09±0.63      | 4.20±0.66      | 1.817        | 0.070  |
| 碱性磷酸酶(U/L)              | 87.25±7.74     | 77.13±7.81     | 13.977       | <0.001 |
| 尿酸(mmol/L)              | 413.76±106.72  | 411.63±108.09  | 0.213        | 0.832  |
| 血钙(mmol/L)              | 2.12±0.59      | 2.14±0.61      | 0.356        | 0.722  |
| 血磷(mmol/L)              | 1.70±0.46      | 1.84±0.53      | 2.954        | 0.003  |
| 血钾(mmol/L)              | 5.29±0.82      | 5.42±0.77      | 1.780        | 0.077  |
| AGR                     | 0.72±0.19      | 0.91±0.21      | 10.011       | <0.001 |
| MHR                     | 0.63±0.17      | 0.49±0.11      | 11.491       | <0.001 |

### 2.3 MHD患者死亡的多因素Cox回归分析

以MHD患者存活情况为因变量(死亡=1,生存=0),以表1中 $P<0.05$ 的因素为自变量纳入多因素COX回归分析模型。结果显示,年龄、糖尿病、脑血管疾病、透析频率、AGR及MHR均是MHD患者死亡的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.4 血清AGR、MHR对MHD患者死亡的预测价值

ROC曲线显示,AGR、MHR及两者联合检测预测MHD患者死亡的曲线下面积(AUC)分别为0.703、0.784、0.843。见表3、图1。

表3 血清AGR、MHR对MHD患者死亡的预测价值

| 检测指标 | 最佳截断值 | AUC   | 95% CI      | 敏感度   | 特异度   | P值     |
|------|-------|-------|-------------|-------|-------|--------|
| AGR  | 0.82  | 0.703 | 0.556~0.887 | 0.626 | 0.654 | <0.001 |
| MHR  | 0.56  | 0.784 | 0.572~0.896 | 0.738 | 0.663 | <0.001 |
| 联合检测 |       | 0.843 | 0.762~0.912 | 0.824 | 0.778 | <0.001 |

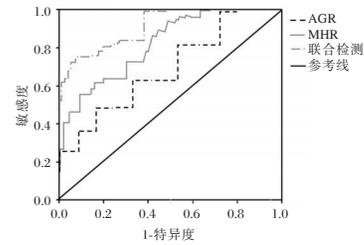


图1 AGR、MHR预测MHD患者死亡的ROC曲线

## 3 讨论

MHD仍然是维持ESRD患者生命的重要治疗手段,但MHD患者远期预后欠佳。目前,慢性肾脏疾病在全世界范围内的发生率约为8%~16%,与其他一般临床进展速度相比,慢性肾脏疾病进展为ESRD并接受MHD治疗的患者每年以6%的速度增加,严重威胁人们的生命安全,同时也给患者及社会增加了沉重的经济负担。MHD患者会受氧化应激反应、微炎症状态等原因影响患者的血液透析治疗效果,从而增加其死亡风险。因此,早

表2 MHD患者死亡的多因素Cox回归分析

| 变量         | 赋值             | $\beta$ 值 | S.E值  | Wald值  | HR值   | 95% CI      | P值    |
|------------|----------------|-----------|-------|--------|-------|-------------|-------|
| 年龄(岁)      | 连续变量           | 1.024     | 0.119 | 74.047 | 2.784 | 2.205~3.516 | 0.000 |
| 糖尿病        | 是=1,否=0        | 0.538     | 0.206 | 6.821  | 1.713 | 1.144~2.564 | 0.009 |
| 心血管疾病      | 是=1,否=0        | 0.549     | 0.281 | 3.817  | 1.732 | 0.998~3.003 | 0.051 |
| 脑血管疾病      | 是=1,否=0        | 0.690     | 0.233 | 8.770  | 1.994 | 1.263~3.148 | 0.003 |
| 血管通路类型     | 长期导管=1,非长期导管=0 | 0.954     | 0.517 | 3.405  | 2.596 | 0.942~7.151 | 0.065 |
| 透析频率       | 连续变量           | 0.441     | 0.108 | 16.674 | 1.554 | 1.258~1.921 | 0.000 |
| 血红蛋白(g/L)  | 连续变量           | -0.814    | 0.549 | 2.198  | 0.443 | 0.151~1.300 | 0.138 |
| 碱性磷酸酶(U/L) | 连续变量           | 0.725     | 0.462 | 2.463  | 2.065 | 0.835~5.107 | 0.117 |
| 血磷(mmol/L) | 连续变量           | 0.758     | 0.476 | 2.536  | 2.134 | 0.839~5.425 | 0.111 |
| AGR        | 连续变量           | -1.134    | 0.323 | 12.326 | 0.322 | 0.171~0.606 | 0.000 |
| MHR        | 连续变量           | 1.359     | 0.368 | 13.638 | 3.892 | 1.892~8.007 | 0.000 |

期识别 MHD 患者死亡风险,并为其预后提供与疾病病理有关的生物学指标仍是临床亟需解决的重点、难点。

本研究结果高于吴美豪等<sup>[7]</sup>研究报道的 27.90%,提示不同地区的 MHD 患者死亡率存在一定的差异性。除其他原因及突发死因不明的原因外,脑血管疾病是 MHD 患者死亡的首位原因,占 22.90%,因心血管疾病死亡的比例为 19.9%,占第二位,进一步表明心脑血管疾病可显著增加 MHD 患者的死亡风险,与既往研究相符<sup>[8]</sup>,临床需加强对该类患者的重点关注。本研究 Cox 回归分析也证实合并脑血管疾病的 MHD 患者其死亡风险会高于未合并脑血管疾病患者,但本研究中合并心脑血管疾病不是 MHD 患者死亡的独立危险因素,有可能与本透析中心将透析间期在院外猝死的患者比例偏高有关,而这部分患者相当比例可能为心血管疾病导致死亡。本研究还发现,年龄、糖尿病、透析频率均是 MHD 患者死亡的独立危险因素,提示临床可针对以上高危人群早期采取对应的措施降低患者的死亡风险。MHD 患者的年龄越大其死亡风险越高,可能因各机体脏器功能、基础状况等会随着年龄的增长而衰退,加之免疫功能、透析耐受性也随之降低,易增加心脑血管疾病风险,从而影响了高龄 MHD 患者的预后情况<sup>[9]</sup>。研究指出<sup>[10]</sup>,自主神经功能障碍与心律失常、MHD 患者全因死亡等密切相关,而自主神经功能障碍又是糖尿病患者常见的并发症。因此,合并糖尿病 MHD 患者其死亡风险会增高,临床可通过加强控制该类患者的血糖水平以降低其死亡风险。既往研究证实<sup>[11]</sup>,提高透析充分性对于纠正血液透析患者的电解质紊乱、清除毒素、提高生存质量及长期存活率等方面有重要作用,而透析频率是提高透析充分性的重要途径,随着透析频率的增加其透析充分性会逐渐降低。因此,在血液透析治疗中应注意合理安排透析次数,以提高透析充分性。

血清白蛋白是反映机体营养状态的重要标志物,因肝脏合成、分解代谢、炎症反应等原因均会导致白蛋白呈现低表达状态。球蛋白属非白蛋白的主要成分,主要由免疫球蛋白、补体等多种促炎蛋白组成,其水平变化可有效反映机体的免疫炎症情况。AGR 由白蛋白和球蛋白的整合而成,可将机体的营养状态及免疫炎症反应同时反映,具有更高稳定性、可靠性,已被用于多种疾病的预后

评估<sup>[12]</sup>。李丹等<sup>[13]</sup>结果表明,低 AGR 水平可能通过调节患者的营养和炎症状态从而影响到多种疾病的预后,且证实低 AGR 水平可增加 MHD 患者全因死亡风险。高密度脂蛋白胆固醇具有抗炎特性,单核细胞可通过分化巨噬细胞与树突细胞诱导局部或全身炎症反应的产生,而 MHR 为以上两者构成的新指标,可将机体炎症反应与氧化应激反应进行全面反映<sup>[14]</sup>。既往多项研究<sup>[15-16]</sup>均证实了 MHR 在预测心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病及慢性肾脏病等疾病预后的价值。本研究结果提示 AGR、MHR 均可作为评估 MHD 患者预后的可靠指标,且以上指标具有低成本、操作简单、可重复检测等优势,具有较高的临床推广价值。

综上,年龄、糖尿病、脑血管疾病、透析频率、AGR 及 MHR 均是 MHD 患者死亡的独立危险因素,且 AGR 及 MHR 可有效预测 MHD 患者死亡风险,临床可通过以上因素及监测 AGR、MHR 水平预测 MHD 患者死亡风险。然而,本研究为单中心研究,研究结果存在一定的局限性,有待开展多中心研究进一步论证。

## 参考文献

- [1] 仲海峰,黄新忠,周永华,等.不同透析方式对老年终末期肾病患者动态动脉硬化指数(AASD)的影响分析[J].中南医学科学杂志,2019,47(2):184-187.
- [2] 马国婷,向雨荷,杨芹,等.维持性血液透析患者营养不良风险评估图的构建[J].护理学杂志,2023,38(2):34-39.
- [3] 张玲,刘莉,王娜娜.血清 FGF-23、IGF-1、SHI 指数与维持性血液透析患者营养不良的相关性及预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(9):1579-1582.
- [4] Peng F, Sun L, Chen T, et al. Albumin-globulin ratio and mortality in patients on peritoneal dialysis: a retrospective study[J]. BMC Nephrol, 2020,21(1):51.
- [5] 杨琨,刘佳丽,张燕妮.外周血 NLR、PLR、NHR、MHR 与老年终末期肾脏病患者微炎症状态的研究[J].现代诊断与治疗,2023,34(8):1107-1112.
- [6] 成维梦,李天玥,张颖,等.单核细胞与高密度脂蛋白比值与急性失代偿性心力衰竭患者临床预后的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2023,39(10):774-781.
- [7] 吴美豪,曹慧霞,王丽姣,等.单核细胞/高密度脂蛋白比值与慢性肾脏病疾病严重程度及预后的关系[J].中华肾脏病杂志,2021,37(7):567-575.
- [8] 林艺,陈朝荣,江强,等.儋州地区维持性血液透析患者的死亡率及其影响因素分析[J].海南医学,2021,32(3):308-311.
- [9] 仇思傲,杨家慧,王蓓.维持性血液透析患者营养状况及影响因素研究[J].华南预防医学,2022,48(1):81-83.
- [10] 陈亚菲,李旭,朱丽,等.糖尿病与非糖尿病血液透析患者心脏自主神经的功能变化[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2024,33(2):101-107.

# 血清 Hcy、PTX3 对小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的预测效能

解荣<sup>1\*</sup> 韦国栋<sup>2</sup> 陈闫<sup>3</sup> 郑培培<sup>1</sup> 张秀敏<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 分析血清同型半胱氨酸(Hcy)、正五聚蛋白3(PTX3)对小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的预测效能。方法 将2021年1月至2023年12月安徽省阜阳市肿瘤医院收治的148例小儿轮状病毒肠炎患儿作为研究对象,并根据是否合并心肌损害分为心肌损害组( $n=60$ )与非心肌损害组( $n=88$ )。所有研究对象入院后均检测血清Hcy、PTX3水平。分析比较两组一般资料、相关生化指标及血清Hcy、PTX3水平,采用受试者工作特性曲线(ROC)评估血清Hcy、PTX3对小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的预测价值,采用多因素Logistic回归分析影响小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的危险因素。结果 心肌损害组血清Hcy、PTX3、WBC、LDH、AST、CK、CK-MB、cTnI、NT-pro BNP水平均高于非心肌损害组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,血清Hcy、PTX3及二者联合预测小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的AUC(95%CI)分别为0.775(0.698~0.851)、0.761(0.668~0.853)、0.859(0.795~0.922)。多因素分析显示,血清LDH  $>240$  U/L、AST  $>40$  U/L、CK  $>195$  U/L、CK-MB  $>25$  U/L、Hcy  $>19.51$   $\mu\text{mol/L}$ 、PTX3  $>4.76$   $\mu\text{g/L}$ 均为小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的危险因素( $P<0.05$ )。结论 血清Hcy、PTX3在小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害外周血中异常升高,均可有效预测患儿心肌损害,且联合检测具有更高的预测效能。

**[关键词]** 同型半胱氨酸;正五聚蛋白3;轮状病毒肠炎;心肌损害;儿童

## Efficacy of serum Hcy and PTX3 in predicting myocardial damage in children with rotavirus enteritis

XIE Rong<sup>1\*</sup>, WEI Guodong<sup>2</sup>, CHEN Yan<sup>3</sup>, ZHENG Peipei<sup>1</sup>, ZHANG Xiumin<sup>1</sup>

(1. Department of Pediatrics, Fuyang Cancer Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000; 2. Department of Pediatrics, Fuyang Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Fuyang, Anhui, China, 236000; 3. Department of Clinical Laboratory, Fuyang Cancer Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the predictive efficacy of serum homocysteine (Hcy) and penta-protein 3 (PTX3) in children with rotavirus enteritis complicated with myocardial damage. **Methods** 148 children with rotavirus enteritis admitted to our hospital from January 2021 to December 2023 were selected as the study subjects. They were divided into a myocardium damage group ( $n=60$ ) and a non-myocardial damage group ( $n=88$ ) according to whether they were complicated with myocardial damage. Serum Hcy and PTX3 levels were measured in all subjects after admission. General data, relevant biochemical indexes, and levels of Hcy and PTX3 in each group were analyzed and compared. The predictive value of serum Hcy and PTX3 in children with rotavirus enteritis complicated by myocardial damage was evaluated using a receiver operating characteristic curve (ROC). Risk factors affecting children with rotavirus enteritis complicated by myocardial damage were analyzed using multivariate logistic regression. **Results** The serum levels of Hcy, PTX3, WBC, LDH, AST, CK, CK-MB, cTnI and NT-pro BNP in the myocardial injury group were higher than those in the non-myocardial injury group ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC (95%CI) of serum Hcy, PTX3, and their

基金项目:安徽省科技攻关计划项目(AKJ202375219)

作者单位:1.安徽省阜阳市肿瘤医院儿科,安徽,阜阳 236000

2.安徽医科大学附属阜阳医院儿科,安徽,阜阳 236000

3.安徽省阜阳市肿瘤医院检验科,安徽,阜阳 236000

\*通信作者:解荣, E-mail: xierong5777@163.com

combination in predicting myocardial damage in children with rotavirus enteritis were 0.775 (0.698~0.851), 0.761(0.668~0.853) and 0.859 (0.795~0.922), respectively. Serum LDH >240 U/L ( $OR=1.414$ , 95% $CI$ : 1.090~1.834), AST >40 U/L, CK >195 U/L, CK-MB >25 U/L, Hcy >19.51  $\mu\text{mol/L}$ , PTX3 >4.76  $\mu\text{g/were}$  risk factors for rotavirus enteritis complicated with myocardial damage in children ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum Hcy and PTX3 increase abnormally in the peripheral blood of children with rotavirus enteritis complicated with myocardial damage, which can effectively predict myocardial damage in children, and serum Hcy combined with PTX3 has higher predictive efficacy.

**[KEY WORDS]** Homocysteine; Pentamerin 3; Rotavirus enteritis; Myocardial damage; Children

轮状病毒肠炎是婴幼儿常见的消化系统疾病,同时也是导致小儿出现急性胃肠道感染和肠道外多系统损害的主要原因<sup>[1]</sup>。腹泻、呕吐等是轮状病毒肠炎的主要临床症状,若不及时治疗,不仅可导致水电解质紊乱,严重时还会并发心肌损害,严重危及患儿生命安全<sup>[2]</sup>。因此,早期预测小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害对改善预后至关重要。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)作为非必需氨基酸,主要参与血管损伤病理过程,既往研究报道,高Hcy可增加急性ST段抬高型心肌梗死患者心血管不良事件发生风险<sup>[3]</sup>。正五聚蛋白3(pentaxin3, PTX3)作为一种可溶性模式识别分子,主要与机体炎症水平密切相关,既往研究报道,血清PTX3水平升高是影响肠套叠手术治疗患儿术后感染发生的独立危险因素<sup>[4]</sup>。本研究主要分析血清Hcy、PTX3对小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的预测效能,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

将2021年1月至2023年12月安徽省阜阳市肿瘤医院收治的148例小儿轮状病毒肠炎患儿作为研究对象,其中男80例,女68例;年龄平均(2.66±0.97)岁;病程,平均(4.55±0.62)d。纳入标准:①均符合轮状病毒肠炎诊断标准<sup>[5]</sup>;②已获得监护人同意;③病程<2周。排除标准:①伴有肝肾等重要器官病变者;②存在心肌炎、病毒性脑炎及先天性心脏病者;③存在其他病毒或细菌感染;④合并自身免疫系统疾病、血液系统疾病及严重并发症者;⑤入院前接受抗生素及抗病毒等治疗者;⑥入院后拒绝治疗者;⑦入院治疗前存在心脏损害者;⑧临床病历相关数据缺失者;⑨中途放弃治疗者或退出研究者。本研究已获得院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

收集患儿性别、年龄、病程及白细胞计数

(white blood cell, WBC)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、氨基末端脑钠肽前体(amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro BNP)等。

#### 1.2.2 血清Hcy、PTX3检测

抽取清晨空腹外周静脉血2 mL送检,经3 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm)后取上清液,放置冰箱内保存备用。采用循环酶法检测血清Hcy、PTX3水平,仪器及配套试剂盒为日立HITACHI 7600-020生化分析仪。

#### 1.2.3 心肌损害诊断标准

148例小儿轮状病毒肠炎患儿入院后均接受治疗,并根据治疗期间是否合并心肌损害分为心肌损害组( $n=60$ )与非心肌损害组( $n=88$ )。符合心肌损害诊断标准<sup>[6]</sup>,并出现以下至少2项指标异常者判定为心肌损害:CK-MB>25 U/L;CK>195 U/L;AST>40 U/L;LDH>240 U/L。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0统计学软件分析数据。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料使用 $n(\%)$ 描述,行 $\chi^2$ 检验;采用受试者工作特性曲线(ROC)评估血清Hcy、PTX3对小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的预测价值,采用多因素Logistic回归分析探讨小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的危险因素。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

两组性别、年龄、病程比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );心肌损害组患者WBC、LDH、AST、CK、CK-MB、cTnI、NT-pro BNP均高于非心肌损害组,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(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

| 指标                     | 心肌损害组 (n=60) | 非心肌损害组 (n=88) | t/ $\chi^2$ 值 | P值     |
|------------------------|--------------|---------------|---------------|--------|
| 年龄(岁)                  | 2.64±0.98    | 2.70±0.96     | 0.359         | 0.720  |
| 性别                     |              |               |               |        |
| 男                      | 35(58.33)    | 45(51.14)     | 0.744         | 0.388  |
| 女                      | 25(41.67)    | 43(48.86)     |               |        |
| 病程(d)                  | 4.58±0.65    | 4.52±0.61     | 0.582         | 0.562  |
| WBC( $\times 10^9/L$ ) | 15.88±3.63   | 8.95±1.41     | 14.067        | <0.001 |
| LDH(U/L)               | 262.25±50.45 | 218.14±25.41  | 6.253         | <0.001 |
| AST(U/L)               | 50.63±8.44   | 37.14±5.22    | 11.035        | <0.001 |
| CK(U/L)                | 260.66±49.58 | 186.69±22.47  | 10.823        | <0.001 |
| CK-MB(U/L)             | 29.96±8.45   | 17.47±5.14    | 10.240        | <0.001 |
| cTnI(U/L)              | 0.40±0.12    | 0.23±0.10     | 9.876         | <0.001 |
| NT-pro BNP(pg/mL)      | 744.10±82.69 | 488.74±60.47  | 20.477        | <0.001 |

### 2.2 两组血清Hcy、PTX3水平比较

心肌损害组血清Hcy、PTX3水平均高于非心肌损害组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组血清Hcy、PTX3水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | n  | Hcy( $\mu\text{mol/L}$ ) | PTX3( $\mu\text{g/L}$ ) |
|--------|----|--------------------------|-------------------------|
| 心脏损害组  | 60 | 18.85±3.66               | 4.88±0.85               |
| 非心脏损害组 | 88 | 15.14±2.10               | 4.17±0.33               |
| t值     |    | 14.133                   | 27.096                  |
| P值     |    | <0.001                   | <0.001                  |

### 2.3 血清Hcy、PTX3对小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的预测价值

ROC分析显示,血清Hcy、PTX3及二者联合预测小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的AUC(95%CI)分别为0.775、0.761、0.859。见表3、图1。

表3 血清Hcy、PTX3对小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的预测价值

| 指标        | AUC   | 95%CI       | 截断值                     | 灵敏度   | 特异度   |
|-----------|-------|-------------|-------------------------|-------|-------|
| Hcy       | 0.775 | 0.698~0.851 | 19.51 $\mu\text{mol/L}$ | 0.500 | 0.909 |
| PTX3      | 0.761 | 0.668~0.853 | 4.76 $\mu\text{g/L}$    | 0.583 | 0.977 |
| Hcy联合PTX3 | 0.859 | 0.795~0.922 |                         | 0.683 | 0.898 |

### 2.4 小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的多因素分析

以小儿轮状病毒肠炎是否合并心肌损害为因变量(心肌损害=1,非心肌损害=0),以血清LDH、AST、CK、CK-MB、Hcy、PTX3作为自变量进行二分类Logistic逐步回归分析,结果显示,血清LDH>

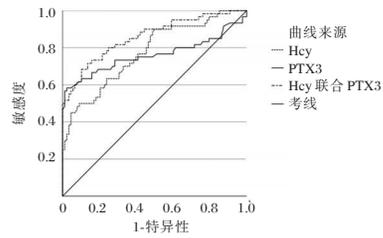


图1 血清Hcy、PTX3对小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的预测ROC曲线

240 U/L、AST>40 U/L、CK>195 U/L、CK-MB>25 U/L、Hcy>19.51  $\mu\text{mol/L}$ 、PTX3>4.76  $\mu\text{g/L}$ (OR=1.765, 95%CI: 1.238~2.518)均为小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的危险因素( $P < 0.05$ )。见表4。

### 3 讨论

心肌损害是轮状病毒肠炎常见的并发症,也是导致患儿猝死的重要因素<sup>[7]</sup>。相关数据显示,轮状病毒肠炎并发心肌损伤的发生率为50%~70%<sup>[8]</sup>。因此,尽早识别并给予治疗具有重要的意义。

Hcy是血管损伤性氨基酸,可参与机体氧化应激、内皮细胞功能障碍等病理过程<sup>[9]</sup>。杨蜜等<sup>[10]</sup>研究显示,血清Hcy升高与冠状动脉病变严重程度密切相关。陶晓哲等<sup>[11]</sup>研究显示,血清Hcy可通过促使血栓形成及细胞黏附分子表达参与急性脑梗死发病过程。高奋等<sup>[12]</sup>研究显示,血清Hcy水平异常升高可通过促进细胞炎症反应参与动脉粥样硬化发生。本研究显示,心肌损害组血清Hcy水平均高于非心肌损害组,说明血清Hcy异常升高可能参与疾病发生与进展。ROC曲线显示,血清Hcy预测小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的AUC为0.775,提示血清Hcy可有效预测患儿心肌损害发生。回归分析显示,血清Hcy为小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的危险因素,证实Hcy异常升高与小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害密切相关。轮状病毒肠炎心肌损害发病机制尚不清楚,但轮状病毒感染可启动患儿机体免疫,进而引发机体炎症反应和氧化应激反应,而分泌出大量炎症因子或氧自由基等可损

表4 小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的多因素分析

| 变量    | 赋值  | $\beta$ 值 | SE值   | Wald $\chi^2$ 值 | OR(95%CI)          | P值    |
|-------|---|-----------|-------|-----------------|--------------------|-------|
| LDH   | $\leq 240$ U/L=0; $> 240$ U/L=1                                   | 0.346     | 0.133 | 6.824           | 1.414(1.090~1.834) | 0.009 |
| AST   | $\leq 40$ U/L=0; $> 40$ U/L=1                                     | 0.555     | 0.176 | 9.922           | 1.742(1.233~2.461) | 0.002 |
| CK    | $\leq 195$ U/L=0; $> 195$ U/L=1                                   | 0.373     | 0.138 | 7.283           | 1.452(1.107~1.903) | 0.007 |
| CK-MB | $\leq 25$ U/L=0; $> 25$ U/L=1                                     | 0.569     | 0.205 | 7.742           | 1.767(1.183~2.638) | 0.005 |
| Hcy   | $\leq 19.51$ $\mu\text{mol/L}$ =0; $> 19.51$ $\mu\text{mol/L}$ =1 | 0.443     | 0.158 | 7.854           | 1.557(1.142~2.122) | 0.005 |
| PTX3  | $\leq 4.76$ $\mu\text{g/L}$ =0; $> 4.76$ $\mu\text{g/L}$ =1       | 0.568     | 0.181 | 9.835           | 1.765(1.238~2.518) | 0.002 |

害心肌。Hcy 异常升高可增强机体中的过氧化反应,产生超氧自由基,上调机体炎症因子。因此,本研究患儿血清 Hcy 异常升高加重了机体炎症反应与氧化应激,进而增加了心肌损伤发生风险。

PTX3 是一种由单核巨噬细胞、受损心肌细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞生成的急性期反应蛋白超家族成员,其升高与体内炎症反应、心肌细胞凋亡有关<sup>[13]</sup>。既往杨颖等<sup>[14]</sup>研究显示,血清 PTX3 水平在病毒性心肌炎中显著升高。党赫铭等<sup>[15]</sup>研究显示,血清 PTX3 升高与社区获得性肺炎患儿病情及预后紧密相关。本研究发现,心肌损害组血清 PTX3 水平均高于非心肌损害组,提示血清 PTX3 水平升高可能参与心肌损害发生。ROC 曲线结果显示,血清 PTX3 预测小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的 AUC 为 0.761,提示血清 PTX3 在小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害中具有一定的预测效能。进一步研究显示,血清 PTX3 为小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的危险因素。小儿轮状病毒肠炎患儿血清中 PTX-3 表达异常升高时,说明体内出现炎症反应以及心肌细胞凋亡,因此可增加患儿心肌损害发生风险。另外本研究中,血清 Hcy 联合 PTX3 预测小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的 AUC 为 0.859,高于单一指标,提示二者联合具有一定互补作用,可提高预测价值,为临床防治提供准确度更高的依据。

综上所述,血清 Hcy、PTX3 在小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害外周血中异常升高,均可有效预测患儿心肌损害,且血清 Hcy 联合 PTX3 具有更高的预测效能。

## 参考文献

- [1] 芦卫锋,万艳霞,程卫华,等. 2015-2019年祥符区5岁以下腹泻患儿A群轮状病毒感染的流行病学分析[J]. 保健医学研究与实践, 2022,19(8):21-24.
- [2] 王宗燕,韩军民,邢晗,等. 心肌酶、电解质在小儿轮状病毒腹泻治疗及预后评估中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021,13(9):1545-1548+1556.
- [3] 吴丽丽,陈玲玲,孙亚丽,等. 高同型半胱氨酸血症对急性ST段抬高型心肌梗死患者心功能及预后的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2023,25(2):135-138.
- [4] 孙祖银,陈建勋,张友波. 血清正五聚蛋白3和C反应蛋白对小儿肠套叠术后感染的预测价值[J]. 中国医药导报, 2024,21(11):74-77.
- [5] 黄国英,孙锟,罗小平. 儿科学(第10版)[J]. 北京:人民卫生出版社, 2024:208-212.
- [6] Yang Y, Huang Q, Luo C, et al. MicroRNAs in acute pancreatitis: From pathogenesis to novel diagnosis and therapy[J]. J Cell Physiol, 2020,235(3):1948-1961.
- [7] 杨雨婷,张冉,汪雅,等. Treg/Th17失衡及体液免疫功能紊乱与轮状病毒性肠炎伴心肌损害患儿发病风险的关系[J]. 中国病原生物学杂志, 2022,17(6):689-692.
- [8] 唐晓芳,童晓玲,安阳阳. 血清肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白I及氨基末端脑利钠肽前体检测在小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的诊断价值[J]. 实用医院临床杂志, 2020,17(4):37-39.
- [9] 罗世伟. 原发性高血压患者血清Hcy、尿ACR、动态血压指数水平与早期肾损害关系的分析[J]. 感染、炎症、修复, 2024,25(3):200-203.
- [10] 杨蜜,刘成桂,廖志勇,等. 川崎病儿童血清可溶性生长刺激表达因子2、同型半胱氨酸表达水平与心血管受损的关系分析[J]. 疑难病杂志, 2024,23(1):37-40+45.
- [11] 陶晓哲,王荣英,孙彦杰,等. 血清蛋白磷脂酶A2和同型半胱氨酸水平与急性脑梗死的关系研究[J]. 黑龙江医学, 2023,47(9):1097-1099.
- [12] 高奋,朱洁,李虹,等. 同型半胱氨酸和lncRNA ANRIL对动脉粥样硬化炎症反应的影响[J]. 中国医师杂志, 2023,25(6):828-833.
- [13] Zhang H, Wang Y, Zhao Y, et al. PTX3 mediates the infiltration, migration, and inflammation-resolving-polarization of macrophages in glioblastoma[J]. CNS Neurosci Ther, 2022,28(11):1748-1766.
- [14] 杨颖,解元,祁美艳,等. 病毒性心肌炎外周血PTX-3和h-FABP与GARP表达及意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2023,33(21):3239-3242.
- [15] 党赫铭,高永伟,高萃,等. 正五聚蛋白3和C反应蛋白与EB病毒合并肺炎支原体感染所致社区获得性肺炎患儿预后相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2022,34(10):1197-1200.
- [11] Lee YJ, Okuda Y, Sy J, et al. Ultrafiltration Rate, Residual Kidney Function, and Survival Among Patients Treated With Reduced-Frequency Hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2020,75(3):342-350.
- [12] 南蕾,米焱,贾妮亚,等. 白蛋白/球蛋白比率预测糖尿病肾病血液透析患者的病死率[J]. 国际泌尿系统杂志, 2024,44(3):403-407.
- [13] 李丹,彭芬芬,周兵,等. 白蛋白-球蛋白比值与维持性血液透析患者预后的相关性[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024,25(1):32-36.
- [14] 梁晓玲,张春山,江琛. 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值是慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的独立影响因素[J]. 内科急危重症杂志, 2023,29(2):141-145.
- [15] 杨慧菁,温旭升,文建卿,等. 单核细胞与高密度脂蛋白比值对维持性血液透析患者心脑血管事件发生的预测价值[J]. 心血管病防治知识, 2023,13(2):13-15+19.
- [16] Cernaro V, Calabrese V, Loddo S, et al. Indole-3-acetic acid correlates with monocyte-to-high-density lipoprotein (HDL) ratio (MHR) in chronic kidney disease patients[J]. Int Urol Nephrol, 2022,54(9):2355-2364.

(上接第329页)

# 鼻黏膜 IL-35、NLRP3 水平与慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的关系

吴俊\* 何金强 方玉香 胡先进

**[摘要]** 目的 分析鼻黏膜白细胞介素 35(IL-35)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NLRP3)水平与慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的关系。方法 选取黄山首康医院耳鼻喉科 2021 年 3 月到 2024 年 3 月接诊的 110 例慢性鼻窦炎患者进行分析,所有患者均进行鼻内镜手术治疗,术后随访 6 个月,根据术后复发情况,分为复发组和未复发组。收集所有患者的临床资料(性别、年龄、病程、变应性鼻炎、Lund-Mackay 评分、鼻窦炎手术史等)和实验室检测指标(IL-35、NLRP3)。比较两组患者的 IL-35、NLRP3 水平。采用单因素和多因素 logistic 回归分析 IL-35、NLRP3 与慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的预测关系,并采用 ROC 曲线评估 IL-35、NLRP3 单一或联合对慢性鼻窦炎鼻内镜术后患者的预后价值。结果 复发组的 NLRP3 水平高于未复发组,而 IL-35 水平低于未复发组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。单因素 logistic 回归分析显示 IL-35、NLRP3 水平、病程、伴有变应性鼻炎、鼻息肉、Lund-Mackay 评分为影响慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归相关因素( $P<0.05$ )。多因素 logistic 回归分析病程长、伴有变应性鼻炎、鼻息肉、高 Lund-Mackay 评分、低 IL-35、高 NLRP3 水平是影响慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC 结果显示,IL-35、NLRP3 水平及两者联合检测预测慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的 AUC 分别为 0.716、0.780 和 0.830( $P<0.05$ )。结论 IL-35、NLRP3 对慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归具有重要的预测价值,两者联合检测的诊断效能更高,预测性更好。

**[关键词]** 白细胞介素 35; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; 慢性鼻窦炎; 临床转归

## Relationship between the levels of IL-35 and NLRP3 in nasal mucosa and the clinical outcome of chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery

WU Jun\*, HE Jinqiang, FANG Yuxiang, HU Xianjin

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

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between the levels of interleukin-35 (IL-35) and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) in nasal mucosa and the clinical outcome of chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. **Methods** A total of 110 patients with chronic rhinosinusitis admitted to the Department of Otorhinolaryngology, at Huangshan Shoukang Hospital from March 2021 to March 2024 were selected for analysis. All patients underwent nasal endoscopic surgery, and were followed up for 6 months. The clinical data (gender, age, disease duration, allergic rhinitis, Lund-Mackay score, history of sinusitis surgery, etc.) and laboratory indicators (IL-35, NLRP3) of all patients were collected. The levels of IL-35 and NLRP3 were compared between the two groups. Univariate and multivariate logistic regression were used to analyze the predictive relationship between IL-35 and NLRP3 and the clinical outcome of chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. ROC curve analysis was used to assess the prognostic value of IL-35 and NLRP3 alone or in combination in patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. **Results** The level of NLRP3 in the recurrence group was higher than that in the non-recurrence group, while the level of IL-35 was lower than that in the non-recurrence group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Univariate logistic regression analysis showed that IL-35,

基金项目:黄山市科技计划项目(2020KN-14)

作者单位:安徽省黄山市首康医院耳鼻喉科,安徽,黄山 245000

\*通信作者:吴俊, E-mail:13955991706@163.com

NLRP3 levels, course of disease, presence of allergic rhinitis, nasal polyps, and Lund-Mackay score were related factors affecting the clinical outcome of chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that a long course of disease, presence of allergic rhinitis, nasal polyps, high Lund-Mackay score, low IL-35, and high NLRP3 level were independent risk factors affecting the clinical outcome of chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery ( $P<0.05$ ). ROC results showed that the AUC of IL-35, NLRP3 levels, and their combination in predicting the clinical outcome of chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery were 0.716, 0.780 and 0.830, respectively ( $P<0.05$ ). **Conclusion** IL-35 and NLRP3 have significant predictive value for the clinical outcome of chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. The combined detection of both markers shows greater diagnostic efficiency and improved predictive value.

**[KEY WORDS]** IL-35; NLRP3; Chronic rhinosinusitis nose; Clinical outcomes

慢性鼻窦炎是指鼻窦黏膜发生慢性炎症,导致鼻塞、流涕、嗅觉障碍、头面部胀痛等症状表现的疾病,对患者的睡眠、精神、生活质量产生影响,甚至可进一步引起哮喘等,给患者带来沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。临床上,常通过药物和手术治疗该疾病,其中鼻内镜手术的使用较为广泛,可有效改善鼻腔鼻窦通气、去除鼻息肉和鼻窦炎症组织,但是仍有一定的患者在手术后出现复发<sup>[2]</sup>。因此,寻找影响慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的相关因素对改善术后临床症状具有重要意义。白细胞介素-35 (Interleukin-35, IL-35)是由调节性T细胞分泌产生的抗炎细胞因子,可诱导信号及转录激活因子3的磷酸化,进一步增强其免疫抑制作用,在炎症性疾病中发挥着重要的作用<sup>[3]</sup>。核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族含 pyrin 结构域蛋白3 (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体是一种胞质蛋白复合物,广泛分布于各种免疫细胞中,且在气道上皮细胞中有所表达,在气道炎症性疾病中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。因鼻黏膜 IL-35、NLRP3 水平与慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的关系尚不明确,因此本研究对此展开分析,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取黄山首康医院耳鼻喉科2021年3月到2024年3月接诊的110例慢性鼻窦炎患者进行分析,所有患者均进行鼻内镜手术治疗。纳入标准:①符合《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》<sup>[5]</sup>中关于慢性鼻窦炎的诊断标准;②年龄 $\geq 18$ 岁;③临床资料完整者;④依从性较好者。排除标准:①合并有严重的心、肝、肾功能损坏者;②妊娠期、哺乳期妇女;③患有严重的感染性疾病者;④认知功能

存在障碍,不能配合完成本次研究者;⑤术后不能接受半年随访者。本研究已通过黄山首康医院伦理委员会审核(伦理编号:20210212)

### 1.2 临床资料

收集所有患者的性别、年龄、病程、Lund-Mackay评分<sup>[6]</sup>、鼻窦炎手术史、是否伴有吸烟、鼻息肉、哮喘信息、变应性鼻炎情况、(嗅觉、鼻塞、流涕、头/面痛)视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)<sup>[7]</sup>。术后随访6个月,随访人数为110例,随访截止时间为2024年9月,主要通过电话或门诊复诊形式进行随访,其中复发人数12例,未复发人数98例。

### 1.3 鼻黏膜 IL-35、NLRP3 检测方法

取患者100 mg鼻甲黏膜组织,在 $-80^{\circ}\text{C}$ 的液氮罐下保存待检,加入1 mL磷酸盐缓冲液,剪碎,在冰上采用组织匀浆机制成组织匀浆,离心15 min (3 000 r/min, R=8 cm),采用酶联免疫吸附法检测 IL-35、NLRP3 水平。

### 1.4 统计学方法

应用统计学软件 SPSS 21.0 对所有的数据进行分析处理。计量资料符合正态分布的以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用独立  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 IL-35、NLRP3 与慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归关系,绘制 ROC 曲线分析 IL-35、NLRP3 单独及联合检测对慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的预测价值。以  $P<0.05$  表示差异存在统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的鼻黏膜 IL-35、NLRP3 水平、临床资料比较

复发组的 NLRP3 水平高于未复发组,而 IL-35 水平低于未复发组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

两组患者的病程、变应性鼻炎、鼻息肉、Lund-Mackay 评分比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者的鼻黏膜IL-35、NLRP3水平、临床资料比较  
[ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

| 项目               | 复发组<br>( $n=12$ ) | 未复发组<br>( $n=98$ ) | $\chi^2/T$ 值 | $P$ 值  |
|------------------|-------------------|--------------------|--------------|--------|
| 性别               |                   |                    |              |        |
| 男                | 7(58.33)          | 50(51.02)          | 0.229        | 0.632  |
| 女                | 5(41.67)          | 48(48.98)          |              |        |
| 吸烟史              |                   |                    |              |        |
| 有                | 3(25.00)          | 13(13.27)          | 0.428        | 0.513  |
| 无                | 9(75.00)          | 85(86.73)          |              |        |
| 伴有变应性鼻炎          |                   |                    |              |        |
| 有                | 5(41.67)          | 6(6.12)            | 11.318       | 0.001  |
| 无                | 7(58.33)          | 92(93.88)          |              |        |
| 鼻窦炎手术史           |                   |                    |              |        |
| 有                | 2(16.67)          | 15(15.31)          | 0.090        | 0.764  |
| 无                | 10(83.33)         | 83(84.69)          |              |        |
| 伴有鼻息肉            |                   |                    |              |        |
| 有                | 9(75.00)          | 35(35.71)          | 5.336        | 0.021  |
| 无                | 3(25.00)          | 63(64.29)          |              |        |
| 哮喘史              |                   |                    |              |        |
| 有                | 2(16.67)          | 8(8.16)            | 0.189        | 0.663  |
| 无                | 10(83.33)         | 90(91.84)          |              |        |
| IL-35            | 143.26±16.29      | 155.17±13.07       | 2.899        | 0.005  |
| NLRP3            | 138.06±22.36      | 116.30±17.52       | 3.937        | <0.001 |
| 年龄(岁)            |                   |                    |              |        |
|                  | 36.52±5.03        | 37.15±5.39         | 0.385        | 0.701  |
| 嗅觉               | 5.63±1.02         | 5.55±1.19          | 0.223        | 0.824  |
| 鼻塞               | 7.96±1.68         | 7.93±1.85          | 0.054        | 0.957  |
| VAS评分(分)         |                   |                    |              |        |
| 流涕               | 7.53±1.39         | 7.68±1.53          | 0.323        | 0.747  |
| 头/面痛             | 3.52±0.68         | 3.62±0.81          | 0.410        | 0.683  |
| 病程(年)            | 5.12±0.68         | 4.70±0.53          | 0.510        | 0.014  |
| Lund-Mackay评分(分) | 21.29±3.76        | 17.52±3.65         | 3.367        | 0.001  |

## 2.2 影响慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的多因素分析

以鼻内镜术后复发为因变量,病程、变应性鼻炎、鼻息肉、Lund-Mackay评分、IL-35、NLRP3水平为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示病程长、伴有变应性鼻炎、鼻息肉、高 Lund-Mackay 评分、低 IL-35、高 NLRP3 水平是影响慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表2。

表2 影响慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的多因素分析

| 变量            | 赋值      | $\beta$ 值 | $S.E$ 值 | Wald值 | HR值   | 95%CI        | $P$ 值 |
|---------------|---------|-----------|---------|-------|-------|--------------|-------|
| 病程            | 连续变量    | 0.523     | 0.255   | 4.207 | 1.687 | 1.023~2.781  | 0.040 |
| 变应性鼻炎         | 有=1,无=0 | 0.761     | 0.296   | 6.610 | 2.140 | 1.198~3.823  | 0.010 |
| 鼻息肉           | 有=1,无=0 | 1.238     | 0.529   | 5.477 | 3.449 | 1.223~9.726  | 0.019 |
| Lund-Mackay评分 | 连续变量    | 0.561     | 0.220   | 6.503 | 1.752 | 1.139~2.697  | 0.011 |
| IL-35         | 连续变量    | 1.360     | 0.513   | 7.028 | 3.896 | 1.425~10.649 | 0.008 |
| NLRP3         | 连续变量    | 1.230     | 0.512   | 5.771 | 3.421 | 1.254~9.333  | 0.016 |

## 2.4 IL-35、NLRP3单一和联合对慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的ROC曲线分析

通过ROC曲线分析,结果显示IL-35、NLRP3两者联合检测对慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的曲线下面积则为0.830,敏感度为0.837,特异度为0.750优于单一检测( $P<0.05$ )。见表3,图1。

表3 IL-35、NLRP3单一和联合对慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的ROC曲线分析

| 项目            | AUC   | 截断值    | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | $P$ 值 |
|---------------|-------|--------|-------------|-------|-------|-------|
| IL-35         | 0.716 | 150.82 | 0.572~0.861 | 0.663 | 0.750 | 0.015 |
| NLRP3         | 0.780 | 133.33 | 0.629~0.930 | 0.867 | 0.667 | 0.002 |
| IL-35、NLRP3联合 | 0.830 |        | 0.712~0.847 | 0.837 | 0.750 | 0.00  |

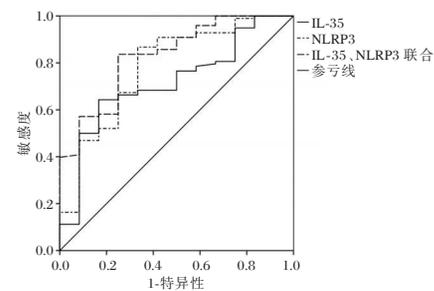


图1 IL-35、NLRP3单一和联合对慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的ROC曲线

## 3 讨论

慢性鼻窦炎是耳鼻咽喉头颈外科中较为常见的炎症性疾病,该病的发病率在全球上约占5%~15%,通常情况下被分为不伴鼻息肉和伴鼻息肉两种表型,其临床症状至少持续12周<sup>[8]</sup>。且随着工业化的进展以及环境污染的恶化,其发病率越来越高,给患者的生活质量带来严重的影响。鼻内镜术是治疗慢性鼻窦炎的主要手段,在临床上广泛应用,但是由于术后用药不规范、过敏因素等原因容易造成术腔粘连、黏膜持续炎性水肿,导致术后慢性炎症迁延不愈。我国的慢性鼻窦炎手术患者较多,据发现,伴有鼻息肉的嗜酸粒细胞型慢性鼻窦炎术后复发率较高,高达98.5%及以上<sup>[9]</sup>。因此,寻找预后诊断指标对控制慢性鼻窦炎疾病具有重要意义。

本研究多因素分析结果提示 IL-35、NLRP3 对慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归具有重要的预测价值,两者联合检测的诊断效能更高。慢性鼻窦炎是一种与慢性炎症和鼻腔黏膜病变有关的疾病,据研究发现,该病的复发与炎症反应标志物的持续升高密切相关<sup>[10]</sup>。其中,NLRP3 是炎症小体的核心组分,在机体中可起到促炎作用,在受到特定的刺激时,首先对 NLRP3 进行活化,活化的 NLRP3 可通过接头蛋白 ASC 结合半胱天冬氨酸蛋白-1 前体,然后裂解为活化的半胱天冬氨酸蛋白-1,促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等促炎因子的释放,进而破坏鼻黏膜和上皮屏障,导致慢性鼻窦炎鼻内镜术后复发<sup>[11-12]</sup>。其次,NLRP3 的激活可影响鼻腔上皮细胞的分化,促进杯状细胞的分化并抑制纤毛细胞的表达,导致黏液分泌过多和纤毛清除功能下降,对内窥镜术后临床转归造成不利的影响。李越等<sup>[13]</sup>发现 NLRP3 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者中表达水平高于正常人群,且与疾病的严重程度密切相关。此外,IL-35 具有抑制炎症的作用,主要由调节性 T 细胞和活化的 B 细胞产生,可通过激活 Jak-STAT 信号通路对免疫反应进行调节。其次,其可抑制调节性 T 细胞分化而发挥抗炎作用,且可对调节性 T 细胞扩增起到调节作用,从而减轻炎症反应,有关调查<sup>[14]</sup>发现慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的病情严重程度与 IL-35 水平呈负相关关系。同时,IL-35 还与 IL-17、IL-10 等细胞因子相互作用,对于维持鼻腔和鼻窦黏膜的稳态至关重要。因此,IL-35、NLRP3 对慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归具有重要的预测价值。

此外,本研究多因素分析结果显示,病程、变应性鼻炎、鼻息肉、Lund-Mackay 评分为影响慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归的独立危险因素。病程越长的慢性鼻窦炎患者,对其鼻腔症状的重视程度越低,导致就医时间延长,临床分期更晚,因此,术后临床转归效果更差<sup>[15]</sup>。其次,变应性鼻炎的典型特征包括阵发性连续发作的喷嚏、大量清水样鼻涕以及黏膜水肿等,影响鼻腔内黏膜上皮组织的重塑和黏膜功能的恢复,是导致哮喘患者 30 天内再次住院的重要原因<sup>[16]</sup>。同时,伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者通常存在比较严重的鼻腔炎症,可导致术腔黏膜的炎症持续存在,影响黏膜的修复和上皮化<sup>[17]</sup>。此外,Lund-Mackay 评分系统是一种量化鼻窦炎严重程度和评估治疗反应的工具,其评分越高,表明鼻窦炎炎症程度越高。因此,临床上可通

过病程长短、是否伴有变应性鼻炎和鼻息肉、Lund-Mackay 评分来预测患者的临床转归情况,并应加强术后随访,及时发现并处理并发症,进而提高临床转归效果,降低慢性鼻窦炎鼻内镜术后复发率。

综上所述,IL-35、NLRP3 对慢性鼻窦炎鼻内镜术后临床转归具有重要的预测价值,两者联合检测的诊断效能更高,预测性更好。但是本次研究也存在一定的不足,本次研究中随访时间相对较短,且仅在单一中心进行研究,今后可通过延长随访时间,扩大研究中心进一步进行研究。

### 参考文献

- [1] Rajan J, Rosen R, Karasik D, et al. A preliminary review of the utility of artificial intelligence to detect eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2024 Oct 10.
- [2] 张亚明,李智勇,王书敬,等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值与 CRS 术后复发的相关性分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024,38(2):133-139.
- [3] 蔡一宁,吴紫陆,王俊杰,等. 鼻康复调控 IL-35/STAT3 抑制嗜酸性粒细胞活化及免疫功能抗变应性鼻炎作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022,28(9):110-116.
- [4] Yang Y, Chen H, Zhong J, et al. Role of NLRP3 Inflammasome on Different Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2022,36(5):607-614.
- [5] 洪陈,张家齐,顾敏,等. 弥漫性慢性鼻窦炎术后嗅觉预后模型的构建与分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024,44(8):1106-1113.
- [6] Wang MJ, Zhou B, Li Y, et al. Radical versus functional endoscopic sinus surgery for osteitis in chronic rhinosinusitis[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2021,83(4):234-241.
- [7] Ye WY, Hackett S, Vandeveld C, et al. Comparing the visual analog scale and the numerical rating scale in patient-reported outcomes in psoriatic arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2021,48(6):836-840.
- [8] 蔡灿辉,朱忠寿. 慢性鼻-鼻窦炎上皮细胞损伤与 AMPK/mTOR 激活的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024,16(8):1559-1563.
- [9] 李静,施心怡,杨瑶,等. 慢性鼻窦炎的临床病理与预后关系的探讨[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021,35(10):914-919.
- [10] Ogulur I, Pat Y, Ardicli O, et al. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases[J]. *Allergy*, 2021,76(12):3659-3686.
- [11] Yang Y, Chen H, Zhong J, et al. Role of NLRP3 Inflammasome on Different Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2022,36(5):607-614.
- [12] 王睿智,朱锦祥,方彩珊,等. 脂多糖通过 NLRP3 诱导并促进慢性鼻窦炎鼻黏膜上皮细胞焦亡[J]. *免疫学杂志*, 2023,39(5):409-419.

(下转第 341 页)

## HLA-B27 核酸检测试剂的首次质量分析研究

胡泽斌<sup>1#</sup> 游延军<sup>2#</sup> 张文新<sup>1</sup> 张咪<sup>1</sup> 于婷<sup>1\*</sup> 高飞<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 通过2022年国家医疗器械监督抽检实施,对已上市的HLA-B27核酸检测试剂盒进行首次质量分析。**方法** 使用企业获得批准的产品技术要求、以及HLA-B27核酸检测国家参考品和新修订的HLA基因分型检测试剂盒行业标准,评价不同企业的HLA-B27核酸检测试剂盒的关键性能指标,包括准确性、特异性、检测限。**结果** 抽到的3批次B27检测试剂的准确性、特异性检测结果均符合法定检验要求,2批次B27试剂的检测限项目的检测结果均法定检验要求,1批次B27试剂产品技术要求未设置检测限指标,本次法定检验的合格率为100%。探索性研究中2批次B27试剂的准确性、特异性检测结果均满足国家参考品和行业标准的相应要求,1批次B27试剂的检测限项目的检测结果满足国家参考品和行业标准的相应要求。**结论** 本次监督抽检获得的3家HLA-B27核酸检测试剂盒质量状况整体良好,但存在个别产品技术要求漏项的情况,需要加强监管机构、检验机构和责任主体生产企业之间的通力合作,进一步提升产品质量。

**[关键词]** 医疗器械监督抽检; HLA-B27; 体外诊断试剂; 国家参考品; 行业标准

### The first quality analysis study of HLA-B27 nucleic acid detection reagents

HU Zebin<sup>1</sup>, YOU Yanjun<sup>2</sup>, ZHANG Wenxin<sup>1</sup>, ZHANG Mi<sup>1</sup>, YU Ting<sup>1\*</sup>, GAO Fei<sup>1\*</sup>

(1. National Institutes for Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of In vitro Diagnostic Reagents, Beijing, China, 100050; 2. Sichuan Technical Inspection Center For Medical Products, Chengdu, China, 610017)

**[ABSTRACT]** **Objective** To conduct the quality analysis of HLA-B27 nucleic acid testing kits that have been launched through the implementation of national medical device supervision sampling in 2022 for the first time. **Methods** The key performance indicators of HLA-B27 nucleic acid testing kits from different enterprises were evaluated including accuracy, specificity, and detection limit, using the approved product technical requirements of the enterprise, as well as the national reference materials for HLA-B27 nucleic acid testing and the updated industry standards for HLA genotyping testing kits. **Results** The accuracy and specificity test results of 3 batches of B27 reagents met the legal test requirements, and the detection limit test results of 2 batches of B27 reagents were all in compliance with the legal test requirements. However, one batch did not set the indicator of detection limits. The pass rate for this legal test is 100%. In the exploratory study, the accuracy and specificity test results of 2 batches of B27 reagents met the corresponding requirements of national reference materials and industry standards. Additionally, the detection limit test results of one batch of B27 reagents also met the corresponding requirements of national reference materials and industry standards. **Conclusion** The overall quality of the 3 HLA-B27 nucleic acid testing kits obtained from this supervision and sampling is good. However, there are some cases where the technical requirements for certain products are not set reasonably. It is necessary to strengthen cooperation between regulatory agencies, inspection agencies, and responsible production enterprises to further improve product quality.

**[KEY WORDS]** Medical device supervision and sampling; HLA-B27; In vitro Diagnostic Reagents; National reference materials; Industry Standard

基金项目:中国食品药品检定研究院学科带头人基金(2023X1)

作者单位:1. 中国食品药品检定研究院,国家药品监督管理局体外诊断试剂质量研究与评价重点实验室,北京 100050

2. 四川省药品技术检查中心,成都 610017

注:胡泽斌与游延军为共同第一作者。

注:于婷, E-mail: yuting@nifdc.org.cn; 高飞, E-mail: gaofei@nifdc.org.cn 为共同通信作者。

强直性脊柱炎是一种骶髂及椎旁小关节受累为主的慢性异质性疾病<sup>[1]</sup>。临床诊断主要建立在影像学检查基础上,缺乏实验室特异性诊断指标<sup>[2-5]</sup>。HLA-B27是一种主要组织相容性复合物 I 类分子,表达于大多数人类有核细胞和血小板表面,与强直性脊柱炎的发生密切相关。HLA-B27 阳性率在强直性脊柱炎患者高达 91% 以上,而正常人群在 10% 以下,目前对疑似强直性脊柱炎患者进行 HLA-B27 核酸检测已成为临床诊断的常用辅助手段<sup>[6-9]</sup>。

国家食品药品监督管理局批准上市的 HLA-B27 核酸检测试剂盒包括荧光 PCR 法、PCR-SSP 等。HLA-B27 核酸检测试剂盒的质量直接关系到临床诊断的准确性,为查找此类试剂盒的风险隐患,全面了解此类试剂的质量状况,根据国家药品监督管理局综合司发布的关于开展 2022 年国家医疗器械质量抽查检验工作的通知(药监综械管[2022]15 号)<sup>[10]</sup>,中国食品药品检定研究院承担了 HLA-B27 核酸检测试剂盒首次上市后的抽检检验和质量分析工作。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 主要仪器

荧光定量基因扩增仪 ABI 7500,由中国食品药品检定研究院提供;PCR 扩增仪 TC-96/G/H(b)C、电泳仪 DYY-6C 型、凝胶成像系统 GenoSen 1860,由天津市秀鹏生物技术开发有限公司提供。

#### 1.1.2 主要试剂

按照国家监督抽检工作统筹安排,各省(或市、区)食品药品监管部门组织实施其行政区域内的诊断试剂的抽样、样品寄送和信息录入等工作。本次抽检共收到 HLA-B27 基因分型测定试剂盒 3 批次,分别是天津市秀鹏生物技术开发有限公司(秀鹏)的 HLA-B27 基因分型测定试剂盒(PCR-SSP 法)1 批次(国械注准 20173400934)、艾康生物技术(杭州)有限公司(艾康)的人类 HLA-B27 核酸检测试剂盒(PCR 荧光法)1 批次(国械注准 20153400732)、江苏默乐生物科技股份有限公司(默乐)的人类白细胞抗原 B27 核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)1 批次(国械注准 20193401816)。试剂盒全部产自生产企业。

#### 1.1.3 参考品

3 批次 HLA-B27 基因分型测定试剂盒检测

所需的企业参考品由各自被抽样企业提供;人类白细胞抗原 B27 核酸检测国家参考品,批号:360035-201901, DNA 样本,规格:10 支/套,20 ng/ $\mu$ L,30  $\mu$ L/支,3 支阳性国家参考品(编号 08-10)、7 支阴性国家参考品(编号 01-07),由中国食品药品检定研究院研制并提供。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 法定检验

依据企业产品技术要求,采用产品技术要求中所规定的企业参考品或国家参考品对各自试剂盒进行检验,检验项目包括阳性符合率(准确性)、阴性符合率(特异性)、检出限(检测限);3 个项目检验结果全部符合规定判定为合格,如有任意项判定不合格,本次抽验综合结论为不合格。各项目要求依据各自的产品技术要求。实验操作严格按各待测的试剂盒说明书进行。如果企业产品注册标准中规定使用企业参考品或国家参考品进行检测,则根据国家参考品的检测结果进行是否合格的判定。

#### 1.2.2 探索性研究

依据 YY/T 1180-2021《人类白细胞抗原(HLA)基因分型检测试剂盒》的行业标准,采用人类白细胞抗原 B27 核酸检测国家参考品(批号:360035-201901)对各试剂盒进行检验,检验项目同法定检验。判定标准如下:对试剂盒检测范围内,已知基因分型的国家阳性参考品进行检测,检测结果应为阳性或相应基因型(准确性);对试剂盒检测范围外的国家阴性参考品进行检测,检测结果应为阴性或未检出(特异性);采用国家阳性参考品稀释至制造商规定的检出限水平进行检测,检测结果应为阳性或相应基因型(检测限)。实验操作严格按各待测试剂和试剂盒的说明书进行。

## 2 结果

### 2.1 法定检验结果

依据企业产品技术要求进行法定检验,3 批次 B27 试剂的阳性符合率和阴性符合率项目检测结果均符合产品技术要求规定,2 批次 B27 试剂的检测限项目的检测结果均符合产品技术要求规定,1 批次秀鹏 B27 试剂产品技术要求未设置检测限指标,无法进行评价;3 批次 B27 试剂的法定检验结果均为合格(表 1)。本次法定检验的合格率为 100%(3/3)。

表1 抽样试剂盒进行法定检验结果

| 检测项目     | 艾康  |      | 默乐                      |      | 秀鹏  |      |
|----------|---|------|-------------------------|------|---|------|
|          | 产品技术要求规定  | 检验结果 | 产品技术要求规定                | 检验结果 | 产品技术要求规定  | 检验结果 |
| 阴性参考品符合率 | 8份阴性参考品,阴性参考品包含正常人样本和本试剂盒检测范围外不同B27位点样本,FAM通道检验结果均应为阴性,VIC通道(内标)检验结果均应为阳性 | 符合规定 | 检测10份阴性参考品,结果应均为阴性      | 符合规定 | 以至少5份HLA-B27人类基因组及非人类基因组参考品检测,结果应均为阴性                                 | 符合规定 |
| 阳性参考品符合率 | 8份阳性参考品,阳性参考品包含试剂盒检测范围内所包含的不同B27位点的阳性样本,FAM通道检验结果均应为阳性                    | 符合规定 | 检测8份阳性参考品,结果应均为阳性       | 符合规定 | 以HLA-B*2704、HLA-B*2705、HLA-B*2707三种HLA-B27基因型别参考品检测,应均为阳性,且符合其相应的基因型别 | 符合规定 |
| 检测限      | 浓度为10 ng/反应的8份检测限参考品,每份参考品重复检验20次,FAM通道应至少17次检验结果为阳性                      | 符合规定 | 检测最低检测限参考品L1及L2,结果应均为阳性 | 符合规定 | /   | /    |

注:“/”表示未设置或无。

## 2.2 探索性研究结果

探索性研究检测内容有准确性、特异性、检测限等三个检验项目。3支HLA-B27阳性国家参考品(编号08-10)、7支HLA-B27阴性国家参考品(编号01-07)作为直接PCR模板,对秀鹏和默乐试剂盒检测,2批次试剂盒的准确性、特异性检测结

果均满足国家参考品和行业标准的相应要求;根据默乐产品技术要求中检测限浓度规定将3支阳性国家参考品稀释至1 ng/ $\mu$ L进行检测,结果满足国家参考品和行业标准的相应要求,见表2。艾康在法定检验中使用了大量的试剂盒,剩余试剂盒数量不足,未能进行探索实验。

表2 抽样试剂盒进行探索研究结果

| 检验项目 | 行业标准要求                                     | 秀鹏检验结果    | 默乐检验结果                   |
|------|--|-----------|--------------------------|
| 准确性  | 对试剂盒检测范围内,已知基因型的国家阳性参考品进行检测,检测结果应为阳性或相应基因型 | 08~10均为阳性 | 08~10均为阳性                |
| 特异性  | 对试剂盒检测范围外的国家阴性参考品进行检测,检测结果应为阴性或未检出         | 01~07均为阴性 | 01~07均为阴性                |
| 检测限  | 采用国家阳性参考品稀释至制造商规定的检出限水平进行检测,检测结果应为阳性或相应基因型 |           | 08~10(1 ng/ $\mu$ L)均为阳性 |

## 3 讨论

抽检检验时,尚无适用于HLA-B27核酸检测试剂盒的国际产品标准或指南,也无国家产品标准,仅有一个推荐性行业标准YY/T 1180-2010人类白细胞抗原(HLA)基因分型试剂盒(SSP法),但不适用于本次抽样的HLA-B27核酸检测试剂盒。修订后的YY/T 1180-2021人类白细胞抗原(HLA)基因分型检测试剂盒已于2021-12-06正式发布,于2023-05-01实施<sup>[11]</sup>。新HLA行业标准适用于多种基于PCR方法学的HLA-B27核酸检测产品,包括荧光PCR法、SSP法、SSO法、SBT法等<sup>[12]</sup>。应加强标准宣贯,使已经上市产品的生产企业和正在开展研究或注册的生产厂家深入了解新行标

要求,并参考行标中规定的指标来规范制定和提高企业产品技术要求。

中国食品药品检定研究院在2019年研制发布了人类白细胞抗原B27核酸检测国家参考品<sup>[13]</sup>,批号:360035-201901,该B27参考品为首批,原料均取自真实的临床样本,包括10例样本,涵盖与中国人群中强制性脊柱炎密切相关的3例B2705亚型阳性样本,并包括7例阴性参考品;可为多种基于PCR方法学的B27检测产品的质量控制在提供稳定可靠的统一标尺,包括荧光PCR法、SSP法、SSO法、SBT法等,从而对产品的质量进行更好的考察。

本次抽检对HLA-B27产品的关键性能指标<sup>[14-15]</sup>,准确性、特异性、检出限,依据获批产品技术要求进行了法定检验,采用国家参考品结合新

行业标准进行了探索性研究,结果均为合格,表明该类产品质量总体良好。但是本次抽检也反应企业产品技术要求和说明书表述不严谨、不科学的问题。第一,性能指标和检验方法中存在与说明书不完全一致的细节问题。某技术要求中性能指标要求均是对阴阳性参考品样本的FAM通道和/或VIC通道(内标)的检验结果进行阴性或阳性要求,但对应检验方法中未给出通道阴阳性的具体规定,而说明书中是对样本进行阴阳性判读。第二,某企业检测限规定不高于10 ng/反应,但是对如何确定的这个浓度并未在正文和附录中提及;还有某企业技术要求中未设置检测限指标。检测限是评价产品灵敏度及最低浓度样本检测能力的重要性能指标;检测限指标的缺失或不严谨的设置将会给临床使用带来风险<sup>[16]</sup>。第三,某企业技术要求不规范,正文和附录中未提及企业参考品的来源、浓度、基因型、样本性质是真实临床样本还是人工合成质粒,这些重要信息均缺失。建议企业改进试剂性能和技术要求编写的规范性,改进说明书中的样本要求、操作流程和结果判读的描述,增强可操作性和科学性等;持续改进,不断提升产品质量。本次抽检仅在生产企业环节进行了抽样,获得样本量较小未能全部覆盖当时已上市B27产品,随着新获批B27试剂增多,建议持续开展HLA-B27核酸检测试剂盒的监督抽验工作,并增加在临床使用环节的抽样,为更加全面评价产品质量状况和科学监管提供技术支撑。

## 参考文献

- [1] 庞琳焯,郑朝晖,李治琴,等.艾拉莫德联合依那西普治疗强直性脊柱炎的疗效[J].热带医学杂志,2020,20(4):538-541.
- [2] Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(11):1550-1558.
- [3] Morbée L, Jans LBO, Herregods N. Novel imaging techniques for sacroiliac joint assessment [J]. Curr Opin Rheumatol, 2022,34(4):187-194.
- [4] 翟红伟,俞顺,殷磊,等. CT与MRI在强直性脊柱炎骶髋关节病变诊断中的价值和安全性观察[J].中国医疗器械信息,2023,29(14):111-113+132.
- [5] 张金美,陈波,鲍小林.磁共振诊断强直性脊柱炎早期骶髋关节炎的临床效果及检出率分析[J].现代医用影像学,2023,32(3):506-509.
- [6] 许昌,巴成慧,高文鑫,等. HLA-B27联合骶髋关节CT诊断强直性脊柱炎的Logistic回归分析[J].吉林医学,2021,42(12):2863-2865.
- [7] Ulas ST, Proft F, Diekhoff T, et al. HLA-B27 status and inflammatory MRI lesions of the sacroiliac joints: a post hoc analysis in patients without axial spondyloarthritis [J]. RMD Open, 2023,9(3):e003357.
- [8] 董玉兰,徐冉,余志宏,等.检测HLA-B27+/B7-在诊断强直性脊柱炎中的临床价值[J].实验与检验医学,2020,38(4):744-747.
- [9] 何国贤,李有佳.核磁共振联合HLA-B27在强直性脊柱炎髋关节病变诊断中的应用研究[J].首都食品与医药,2021,28(1):88-89.
- [10] 国家药品监督管理局综合司.2022年第15号关于印发2022年国家医疗器械抽检产品检验方案的通知[S].2022.
- [11] 中国标准化委员会.YY/T 1180-2021人类白细胞抗原(HLA)基因分型检测试剂盒[S].2021.
- [12] 胡泽斌,王瑞霞,代蕾颖,等.人类白细胞抗原基因分型检测试剂盒行业标准的修订与验证[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(11):1748-1751.
- [13] 胡泽斌,高飞,孙楠,等.人类白细胞抗原B27核酸检测国家参考品的建立[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(10):1285-1288+1293.
- [14] 楚霜.分子诊断试剂设计开发过程的关键控制点和常见问题分析[J].中国医疗器械杂志,2023,47(3):320-323+345.
- [15] 李丽莉,温晶,郭准,等.基于研制现场核査探讨体外诊断试剂产品技术要求对于设计开发的作用[J].中国药事,2021,35(5):523-529.
- [16] Arnaout R, Lee RA, Lee GR. The Limit of Detection Matters: The Case for Benchmarking Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Testing [J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9):e3042-e3046.
- [13] 李越,张雅娜,常利红,等. IL-17A激活NLRP3炎性小体在CRSwNP中的作用及临床意义[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,58(7):690-698.
- [14] 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.
- [15] 雷婷婷,常宇,张蕾,等.慢性鼻-鼻窦炎对鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤分期及预后的影响[J].郑州大学学报(医学版),2022,57(4):487-491.
- [16] Liu P, OIn D, Lv H, et al. Activation of dopamine D2 receptor alleviates neuroinflammation in a mouse model of allergic rhinitis with olfactory dysfunction [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2021, 13(6), 882-895.
- [17] 张星,王震,雷莉.慢性鼻-鼻窦炎患者嗅觉障碍患病情况及其影响因素[J].华南预防医学,2020,46(1):14-17.

(上接第337页)

# 老年骨科患者术后感染病原菌及血清 SIRI、SII 与 NLR 的预测价值

何素瑞\* 张令博 王向朝 王俊召 张晓彤

**[摘要]** **目的** 分析老年骨科患者术后感染病原菌分布情况及血清 SIRI、SII、NLR 的预测价值。**方法** 回顾性选取华北医疗健康集团邢台总医院 2021 年 9 月至 2023 年 9 月收治的 93 例老年骨科术后感染患者为感染组( $n=93$ ),另选同期 94 例术后无感染的老年骨科患者为非感染组( $n=94$ )。分析感染组患者的病原菌特征;检测两组血清 SIRI、SII、NLR 表达;分析老年骨科患者术后感染的影响因素;绘制 ROC 曲线分析血清 SIRI、SII、NLR 表达对老年骨科患者术后发生感染的预测价值。**结果** 感染组患者共检出病原菌 96 株,其中革兰阴性菌株 80 株(83.33%),革兰阳性菌 16 株(16.67%)。感染组血清 SIRI、SII、NLR 表达均高于非感染组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析显示,住院时间 $>10$  d、留置导尿管、有糖尿病史血清 SIRI 高表达、SII 高表达及 NLR 高表达均是老年骨科患者术后感染的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC 曲线分析显示,血清 SIRI、SII、NLR 表达及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.958、0.938、0.938、0.965,联合检测优于单一检测( $P<0.05$ )。**结论** 老年骨科患者术后感染病原菌种类较多,以革兰阴性菌为主;血清 SIRI、SII、NLR 表达与老年骨科患者术后感染相关。

**[关键词]** 骨科;感染;全身炎症反应指数;系统免疫炎症指数;中性粒细胞与淋巴细胞比值

## Pathogens of postoperative infection in elderly orthopedic patients and the predictive value of serum SIRI, SII and NLR

HE Surui\*, ZHANG Lingbo, WANG Xiangchao, WANG Junzhao, ZHANG Xiaotong

(Medical Laboratory Department of Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group, Xingtai, Hebei, China, 054000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the distribution of pathogens and the predictive value of SIRI, SII, and NLR in elderly orthopedic patients after surgery. **Methods** 93 elderly patients with postoperative orthopaedic infection admitted to Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group from September 2021 to September 2023 were retrospectively selected as the infection group ( $n=93$ ), and 94 elderly orthopaedic patients without postoperative infection during the same period were selected as the non-infected group ( $n=94$ ). The characteristics of pathogenic bacteria in the infection group were analyzed. The expression of SIRI, SII, and NLR in serum of two groups were detected. To analyze the influencing factors of postoperative infection in elderly orthopedic patients, a ROC curve was drawn to analyze the predictive value of serum SIRI, SII, and NLR expression on postoperative infection in elderly orthopaedic patients. **Results** A total of 96 pathogenic bacteria were detected in the infection group, including 80 gram-negative strains (83.33%). There were 16 gram-positive strains (16.67%). The expressions of SIRI, SII, and NLR in the infected group were higher than those in the non-infected group ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that length of stay $>10$  days, indurating catheter, history of diabetes, high expression of serum SIRI, high expression of SII and high expression of NLR were the only cases of postoperative infection in elderly orthopedic patients Risk factors ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the expression of SIRI, SII, and NLR in serum and the AUC of combined detection were 0.958, 0.938, 0.938 and 0.965, respectively. Combined detection was

基金项目:邢台市科技计划项目(2017ZC051)

作者单位:华北医疗健康集团邢台总医院医学检验科,河北,邢台 054000

\*通信作者:何素瑞, E-mail: xuxuxu20081988@163.com

superior to single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** There are many pathogens that can cause postoperative infections in elderly orthopedic patients, with gram-negative bacteria being the main culprits. The levels of serum SIRI, SII, and NLR were found to be correlated with postoperative infections in elderly orthopedic patients.

[KEY WORDS] Orthopedic; Infection; SIRI; SII; NLR

对于骨折、创伤等骨科疾病,临床多给予手术治疗<sup>[1]</sup>。骨科创伤和手术带来的应激反应、免疫损伤等因素影响,容易激起患者全身炎症反应综合征,使患者出现术后感染<sup>[2]</sup>。老年骨科患者由于年龄较大、免疫功能衰退及合并基础性疾病等因素影响,术后出现感染的风险更高<sup>[3]</sup>。随着广谱抗菌药物大量应用,病原菌的耐药率逐渐升高<sup>[4]</sup>。因此,及时诊断老年骨科患者术后感染及分析病原菌分布情况,有助于指导临床治疗。相关研究报道,全身炎症反应指数(Systemic inflammatory response index, SIRI)、系统免疫炎症指数(Systemic immune inflammatory index, SII)在病原菌感染状态下高表达,能够辅助诊断髋关节置换术后感染<sup>[5]</sup>。中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)是一种炎症标志物,能够有效评估机体炎症状态<sup>[6]</sup>。本研究通过分析老年骨科患者术后感染病原菌分布情况及血清 SIRI、SII 与 NLR 的预测价值,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 观察对象

回顾性选取华北医疗健康集团邢台总医院 2021 年 9 月至 2023 年 9 月收治的 93 例老年骨科术后感染患者为感染组。纳入标准:①符合骨科手术指征<sup>[7]</sup>,并进行手术治疗;②符合术后感染的诊断标准<sup>[8]</sup>;③年龄为 60~80 岁;④首次接受手术治疗。排除标准:①术前存在感染性疾病;②合并恶性肿瘤;③长期服用激素或免疫抑制剂;④存在精神功能障碍。另选同期 94 例术后无感染的老年骨科患者为非感染组。本研究已获取医院伦理委员会批准。(批号 ZCK7-2023-0033)

### 1.2 病原菌鉴定

感染组患者发生感染相关症状后及使用抗菌药物前,根据《全国临床检验操作规程》<sup>[9]</sup>采集患者切口部位、尿液、痰液及血液等临床标本,以全自动微生物鉴定仪(型号 DL-96,珠海迪尔生物工程股份有限公司)进行鉴定。

### 1.3 血清 SIRI、SII、NLR 检测

采用实验室 LIS 系统统计患者中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和血小板水平,计算 SIRI、SII、

NLR 数值。SIRI=(中性粒细胞×单核细胞)/淋巴细胞, SII=(中性粒细胞×血小板)/淋巴细胞, NLR=中性粒细胞/淋巴细胞<sup>[10]</sup>。

### 1.4 资料收集

收集年龄、性别、住院时间、饮酒史(每周饮酒≥1次,持续时长≥1年)、吸烟史(每天吸烟≥1支,持续时长≥1年)、导尿管留置、既往病史(高血压、糖尿病、冠心病)及血清 SIRI、SII、NLR 等资料。

### 1.5 统计学方法

以 SPSS 21.0 统计学软件分析数据。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,使用独立样本  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,使用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析老年骨科患者术后发生感染的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SIRI、SII、NLR 表达对老年骨科患者术后发生感染的预测价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 老年骨科术后感染患者感染部位及感染病原菌分布情况

93 例老年骨科术后感染患者感染部位分别为手术切口 56 例、泌尿系统 27 例、血液系统 6 例及呼吸系统 4 例,分别占比 60.22%、29.03%、6.45%、4.30%。共检出病原菌 96 株,其中革兰阴性菌株 80 株(83.33%),主要为大肠埃希菌及铜绿假单胞菌;革兰阳性菌 16 株(16.67%),主要为金黄色葡萄球菌。见表 1。

表 1 病原菌分布情况

| 病原菌      | 株数( $n=96$ ) | 比例(%) |
|----------|--------------|-------|
| 革兰阴性菌    | 80           | 83.33 |
| 大肠埃希菌    | 23           | 23.96 |
| 铜绿假单胞菌   | 11           | 11.46 |
| 鲍曼不动杆菌   | 7            | 7.29  |
| 肺炎克雷伯菌   | 6            | 6.25  |
| 阴沟肠杆菌    | 6            | 6.25  |
| 弗劳地枸橼酸杆菌 | 5            | 5.21  |
| 其他       | 22           | 22.92 |
| 革兰阳性菌    | 16           | 16.67 |
| 金黄色葡萄球菌  | 10           | 10.42 |
| 粪肠球菌     | 2            | 2.08  |
| 表皮葡萄球菌   | 1            | 1.04  |
| 假白喉棒杆菌   | 1            | 1.04  |
| 其他       | 2            | 2.08  |

### 2.2 老年骨科患者术后发生感染单因素分析

两组住院时间、导尿管留置、糖尿病史比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );感染组血清SIRI、SII、NLR表达均高于非感染组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );其余比较无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 单因素分析 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

| 因素        | 感染组<br>( $n=93$ )    | 非感染组<br>( $n=94$ ) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值  |
|-----------|----------------------|--------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁)     |                      |                    | 3.716        | 0.074  |
| 60~70     | 66(70.97)            | 55(58.51)          |              |        |
| 71~80     | 27(29.03)            | 39(41.49)          |              |        |
| 性别        |                      |                    | 0.912        | 0.339  |
| 男         | 52(55.91)            | 46(48.94)          |              |        |
| 女         | 41(44.09)            | 48(51.06)          |              |        |
| 住院时间(d)   |                      |                    | 79.450       | <0.001 |
| $\leq 10$ | 7(7.53)              | 67(71.28)          |              |        |
| $>10$     | 86(92.47)            | 27(28.72)          |              |        |
| 饮酒史       |                      |                    | 0.442        | 0.506  |
| 有         | 41(44.09)            | 46(48.94)          |              |        |
| 无         | 52(55.91)            | 48(51.06)          |              |        |
| 吸烟史       |                      |                    | 0.051        | 0.812  |
| 有         | 51(54.84)            | 50(53.19)          |              |        |
| 无         | 42(45.16)            | 44(46.81)          |              |        |
| 导尿管留置     |                      |                    | 29.899       | <0.001 |
| 有         | 54(58.06)            | 18(19.15)          |              |        |
| 无         | 39(41.94)            | 76(80.85)          |              |        |
| 高血压病      |                      |                    | 0.136        | 0.711  |
| 有         | 50(53.76)            | 48(51.06)          |              |        |
| 无         | 43(46.24)            | 46(48.94)          |              |        |
| 糖尿病       |                      |                    | 35.598       | <0.001 |
| 有         | 54(58.06)            | 15(15.96)          |              |        |
| 无         | 39(41.94)            | 79(84.04)          |              |        |
| 冠心病       |                      |                    | 0.323        | 0.569  |
| 有         | 71(76.34)            | 75(79.79)          |              |        |
| 无         | 22(23.66)            | 19(20.21)          |              |        |
| SIRI      | 5.94 $\pm$ 0.45      | 1.18 $\pm$ 0.60    | 61.322       | <0.001 |
| SII       | 1626.80 $\pm$ 107.30 | 542.22 $\pm$ 21.92 | 95.998       | <0.001 |
| NLR       | 7.97 $\pm$ 0.49      | 2.46 $\pm$ 0.10    | 106.801      | <0.001 |

### 2.3 老年骨科患者术后发生感染影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以老年骨科患者术后是否发生感染为因变量,收集相关资料为自变量并对相关变量采用多因素 Logistic 回归分析。结果显示,住院时间 $>10$  d、留置导尿管、有糖尿病史、血清SIRI高表

达、SII高表达 NLR高表达均是老年骨科患者术后发生感染的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 血清SIRI、SII、NLR表达对老年骨科患者术后发生感染的预测价值

ROC曲线分析显示,血清SIRI、SII、NLR表达及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.958、0.938、0.938、0.965,联合检测优于单一检测( $P<0.05$ )。见表4、图1。

表4 血清SIRI、SII、NLR表达对老年骨科患者术后发生感染的预测价值

| 检测指标 | 最佳截断值  | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | $P$ 值  |
|------|--------|-------|-------------|-------|-------|--------|
| SIRI | 1.94   | 0.958 | 0.929~0.987 | 0.914 | 0.883 | <0.001 |
| SII  | 712.76 | 0.938 | 0.903~0.973 | 0.892 | 0.862 | <0.001 |
| NLR  | 3.34   | 0.938 | 0.902~0.974 | 0.892 | 0.962 | <0.001 |
| 联合检测 |        | 0.965 | 0.938~0.992 | 0.935 | 0.926 | <0.001 |

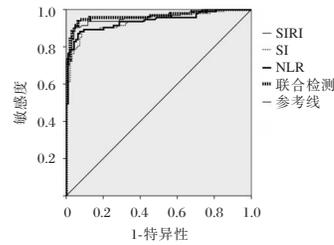


图1 血清SIRI、SII、NLR表达对老年骨科患者术后发生感染的ROC曲线分析

## 3 讨论

老年骨科患者自身新陈代谢较慢,加上手术过程较长、使用置入性骨科器械及术后长期卧床休息等因素影响,易受到病原菌侵袭及增殖生长,导致术后发生感染<sup>[11]</sup>。研究指出,老年骨科创伤术后感染率达24.84%<sup>[12]</sup>。感染不仅影响患者预后,而且会增加感染性死亡的风险<sup>[13]</sup>。因此,分析老年骨科患者术后感染病原学特点及相关诊断指标,对指导临床诊疗具有积极意义。

本研究结果显示,老年骨科患者术后感染病原菌以革兰阴性菌为主,大肠埃希菌、铜绿假单胞菌为主要病原菌;革兰阳性菌主要为金黄色葡萄球菌;真菌均为假丝酵母,与杨晋等<sup>[14]</sup>研究一致。

表3 多因素 Logistic 回归分析

| 因素      | 赋值                 | $\beta$ 值 | $S.E$ 值 | $Wald$ 值 | $OR$ 值 | 95%CI       | $P$ 值  |
|---------|--------------------|-----------|---------|----------|--------|-------------|--------|
| 住院时间(d) | $\leq 10=0, >10=1$ | 0.688     | 0.194   | 12.576   | 1.990  | 1.360~2.910 | <0.001 |
| 留置导尿管   | 无=0,有=1            | 0.726     | 0.213   | 11.617   | 2.067  | 1.361~3.138 | 0.001  |
| 糖尿病史    | 无=0,有=1            | 0.647     | 0.169   | 14.657   | 1.910  | 1.371~2.660 | <0.001 |
| SIRI    | 连续变量               | 0.711     | 0.204   | 12.147   | 2.036  | 1.365~3.037 | <0.001 |
| SII     | 连续变量               | 0.749     | 0.228   | 10.792   | 2.114  | 1.353~3.306 | 0.002  |
| NLR     | 连续变量               | 0.676     | 0.181   | 13.948   | 1.966  | 1.379~2.803 | <0.001 |

但刘靖等<sup>[15]</sup>研究发现,骨科感染病原菌以革兰阴性菌为主,且主要病原菌占比分布与本研究存在差异性。这可能是因为病原菌分布特点存在地域差异,且受到患者的年龄、患病情况、感染部位及感染程度等因素影响,或与本研究样本量偏少有关。病原菌可定植于病房、患者日常使用物品等地方,住院时间延长容易增加老年骨科患者交叉感染风险<sup>[16]</sup>。糖尿病是一种慢性消耗病,持续高血糖易促进细菌生长繁殖,而且长期患病会降低患者的免疫功能,减弱白细胞吞噬与杀菌能力,导致患者抵抗病原菌侵袭能力下降<sup>[17]</sup>。留置导尿管会损伤尿道,增加尿道细菌感染的风险,且细菌可通过导尿管逆行感染至腹腔<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,住院时间>10 d、留置导尿管、有糖尿病史、血清SIRI高表达、SII高表达及NLR高表达均是老年骨科患者术后发生感染的独立危险因素。提示临床应该尽可能缩短患者的住院时间,对有糖尿病史患者及时给予降糖等对症治疗,对于需要留置导尿管的患者应注意观察患者的临床指征,尽可能缩短留置导尿管时间,降低老年骨科患者术后感染风险。

SIRI、SII和NLR是评估机体炎症状态的重要指标。SIRI可反映单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞的变化,机体出现炎症反应时,表现为单核细胞、中性粒细胞上升,淋巴细胞下降,SIRI表达水平与急性胰腺炎患者疾病严重程度呈正相关<sup>[19]</sup>。SII在中性粒细胞与淋巴细胞基础上增加对血小板的监测,血小板与患者机体炎症反应密切相关<sup>[20]</sup>。SIRI、SII表达水平升高表明机体处于免疫抑制状态,导致对病原体感染的抵御能力下降,增加感染风险<sup>[21]</sup>。研究指出,老年患者股骨颈骨折术后感染状态下,NLR表达水平会迅速升高,有助于评估患者的病情及预后<sup>[22]</sup>。本研究结果显示,感染组血清SIRI、SII、NLR表达均高于非感染组。分析原因可能是老年骨科患者在受到病原菌侵袭下,机体通过启动局部免疫反应,促进大量炎症因子分泌释放,促使SIRI、SII、NLR水平上升。进一步ROC验证结果表明,血清SIRI、SII、NLR表达均可对老年骨科患者术后发生感染进行预测,且联合检测的敏感度和特异度更高。

综上所述,老年骨科患者术后感染病原菌种类较多,以革兰阴性菌为主;患者术后感染受到住院时间、留置导尿管、糖尿病及血清SIRI、SII、NLR表达等因素影响,应根据相关因素给予对症措施干预,减少感染发生。本研究存在样本量纳入较

少等局限,可能对结果造成一定偏倚,未来仍需要进一步研究。

## 参考文献

- [1] Stephens AR, Steadman JN, Kazmers NH. Recommendation of Surgery and Other Interventions Is Associated With Increased Patient Satisfaction With Orthopedic Outpatient Visits [J]. *Orthopedics*, 2022, 45(3):187-191.
- [2] Feng Y, Feng Q, Guo P, et al. Independent risk factor for surgical site infection after orthopedic surgery [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(52):e32429.
- [3] Kappenschneider T, Maderbacher G, Weber M, et al. Special orthopaedic geriatrics (SOG) - a new multiprofessional care model for elderly patients in elective orthopaedic surgery: a study protocol for a prospective randomized controlled trial of a multimodal intervention in frail patients with hip and knee replacement [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1):1079.
- [4] Fabre V, Carroll KC, Cosgrove SE. Blood Culture Utilization in the Hospital Setting: a Call for Diagnostic Stewardship [J]. *J Clin Microbiol*, 2022, 60(3):e0100521.
- [5] 陈文恒,代志鹏,杨慧.系统免疫炎症指数和全身炎症反应指数对诊断关节假体周围感染的价值研究[J].*中华实验外科杂志*, 2023, 40(8):1630-1633.
- [6] Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122(7):474-488.
- [7] 任高宏.临床骨科诊断与治疗[M].北京:北京工业出版社, 2015.
- [8] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].*中华医学杂志*, 2001(5):61-67.
- [9] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4版.北京:人民卫生出版社, 2015:36-39.
- [10] 李小雷,迪拉热·阿迪,艾比班木·艾则孜,等.新型免疫/炎症指数对扩张型心肌病患者非计划入住ICU的影响[J].*临床心血管病杂志*, 2023, 39(8):612-617.
- [11] Zhao L, Hu L, Li Z, et al. Plan-Do-Check-Action Circulation Combined with Accelerated Rehabilitation Nursing under Computed Tomography in Prevention and Control of Hospital Infection in Elderly Patients Undergoing Elective Orthopedic Surgery [J]. *Contr Med Mol Imaging*, 2022, 2022:4574730.
- [12] 赵海建.血清生化炎症因子对老年骨科创伤患者术后感染及血栓发生的临床预测价值[J].*中国老年学杂志*, 2023, 43(20):5007-5009.
- [13] Kollef MH, Torres A, Shorr AF, et al. Nosocomial Infection [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(2):169-187.
- [14] 杨晋,瓦庆德,吴兴凯,等.骨科患者术后感染病原菌分布特征、危险因素及相关因子水平分析[J].*中国病原生物学杂志*, 2019, 14(9):1081-1083+1087.
- [15] 刘靖,赵楠,张军,等.骨科住院患者感染多重耐药菌危险因素及防控对策分析[J].*中国病原生物学杂志*, 2023, 18(7):825-829.
- [16] 黄婷敏,钱宏,杨敏娟,等.老年骨折术后手术部位感染 Logistic 预测模型建立及其价值[J].*中华医院感染学杂志*, 2021, 31(5):681-684.

(下转第349页)

# 体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术在输尿管结石中的应用及对血清NO、ET-1及预后的影响

范利<sup>1</sup> 辛峰<sup>1\*</sup>, 刘久华<sup>1</sup> 姚东伟<sup>1</sup> 杨江华<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的 研究术前1周体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术在输尿管结石中的应用及对血清一氧化氮(NO)、内皮素1(ET-1)及预后的影响。方法 选取2020年1月至2023年5月连云港市第二人民医院收治的115例输尿管结石患者,根据治疗方式将患者分为对照组( $n=57$ )和试验组( $n=58$ ),对照组直接给予输尿管镜碎石术治疗,试验组术前1周给予体外冲击波碎石未排石或者排石不尽的给予输尿管镜碎石术治疗,观察两组患者结石清除率、血管内皮损伤指标(NO、ET-1)、肾功能指标(BUN、Scr及24hUP)及不良反应发生情况。结果 试验组患者术后7 d、术后14 d结石清除率63.79%、93.10%,高于对照组的36.84%、75.44%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者ET-1升高,且试验组高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组患者NO降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者BUN、Scr及24 h尿蛋白(24hUP)降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组手术并发症发生率分别为5.17%、8.77%,比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 术前1周体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术治疗输尿管结石效果显著,可有效降低对患者血管内皮的损伤,从而改善预后。

**[关键词]** 体外冲击波碎石;输尿管镜碎石术;输尿管结石;一氧化氮;内皮素1

## Application of extracorporeal shock wave lithotripsy combined with ureteroscopic lithotripsy in ureteral calculi and its effect on serum NO, ET-1 and prognosis

FAN Li<sup>1</sup>, XIN Feng<sup>1\*</sup>, LIU Jiuhua<sup>1</sup>, YAO Dongwei<sup>1</sup>, YANG Jianghua<sup>2</sup>

(1. Department of Urology, Lianyungang Second People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu, China, 222000;

2. Department of Urology, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing, China, 100000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the application of extracorporeal shock wave lithotripsy combined with ureteroscopic lithotripsy in the treatment of ureteral calculi and its effect on serum nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1) and prognosis. **Methods** 115 patients with ureteral stones admitted to the Second People's Hospital of Lianyungang City from January 2020 to May 2023 were selected and divided into a control group ( $n=57$ ) and an experimental group ( $n=58$ ) based on the treatment method. The control group was directly treated with ureteroscopic lithotripsy, while the experimental group was treated with extracorporeal shock wave lithotripsy one week before surgery. The stone clearance rate, vascular endothelial injury indicators (NO, ET-1), renal function indicators (BUN, Scr, and 24-hour UP), and the incidence of adverse reactions were observed in both groups of patients. **Results** Stone clearance rates of 63.79% and 93.10% at 7 days and 14 days after surgery in the test group were significantly higher than the rates of 36.84% and 75.44% in the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). ET-1 levels increased in both groups, and the test group was higher than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). NO levels decreased in both groups, the test group was lower than the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). BUN, Scr and 24 h urinary protein (24hUP) levels decreased in both groups, and the experimental group was lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The incidence of surgical complications

基金项目:北京市科技计划项目(Z171100001017131)

作者单位:1.连云港市第二人民医院泌尿外科,江苏,连云港 222000

2.北京航天总医院泌尿外科,北京 100000

通信作者:辛峰, E-mail: xinfeng1983911@163.com

was 5.17% and 8.77%, respectively, and there was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** One week before surgery, extracorporeal shock wave lithotripsy combined with ureteroscopic lithotripsy showed significant efficacy in treating ureteral stones. This treatment effectively reduced damage to the patients vascular endothelium and improved prognosis.

**[KEY WORDS]** Extracorporeal shock wave lithotripsy; Ureteroscopy lithotripsy; Ureteral calculi; Nitric oxide; Endothelin-1

输尿管结石主要是肾结石在排出过程中暂时受阻在输尿管的狭窄处导致的,可表现出腰部绞痛、下腹部及大腿内侧疼痛、恶心呕吐等症状,严重影响患者生活质量<sup>[1-2]</sup>。有研究显示<sup>[3]</sup>,输尿管结石占泌尿系结石的48%,20~50岁是该病的高峰年龄,好发于正值壮年的劳动力人群,其中男性是女性的2~3倍。药物保守治疗的效果不明显,常需手术治疗。输尿管镜碎石术利用人体天然的泌尿系统腔道,不在身体上做任何切口,有创伤小、恢复快等优势,手术时间及术后住院时间短,有利于患者术后康复,但单独使用效果不佳<sup>[4]</sup>。体外冲击波碎石是通过体外碎石机产生冲击波,经过多次释放能量而击碎体内的结石<sup>[5]</sup>。一氧化氮(Nitric Oxide, NO)可作用于输尿管远端平滑肌组织的氮能神经纤维,从而引起输尿管扩张;在输尿管结石患者中,内皮素1(endothelin, ET-1)的水平可能发生变化,并可能与结石的形成有关。肾功能的状态对于输尿管结石患者的预后具有重要影响,肾功能良好的患者,其结石治疗后的恢复效果较好。本研究旨在探讨体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术在输尿管结石中的应用,并分析其对血管内皮损伤、预后的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年5月连云港市第二人民医院收治的115例输尿管结石患者。纳入标准:①符合《泌尿系结石诊疗指南解读》<sup>[6]</sup>诊断者;②可配合治疗;③受试患者均知情同意。排除标准:①器官性严重疾病;②表达障碍;③酒精滥用史;

④随访失联者。根据治疗方式将患者分为两组,试验组58例,年龄40~75岁,结石长径1.5~3.0 mm。对照组57例,年龄41~76岁,结石长径1.5~3.3 mm。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。本研究经本院伦理委员会批准实施。

### 1.2 方法

对照组直接给予输尿管镜碎石术:术前给予抗生素预防感染,并预置输尿管支架管,全身麻醉后,输尿管硬镜扩张输尿管,置入输尿管软镜,调整位置,寻找结石,接通200  $\mu\text{m}$ 钬激光光纤,将结石蚕蚀粉末化,调整末端可弯鞘到达目标肾盏,将结石残留碎块冲出。碎石后采用灌注泵行人工冲洗,术毕顺行留置双J管,常规留置尿管。试验组术前1周给予体外冲击波碎石:分别采用仰卧位、俯卧位、俯卧和仰卧位相结合的方式采用碎石机碎石,电压设置为11~18 kV。术后采用输尿管镜碎石术痛对照组。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组结石清除率比较

治疗后对比两组患者结石清除率,结石清除判定标准<sup>[6]</sup>为术后4周泌尿系统X线平片检查未见患侧上尿路高密度影或高密度影直径 $<4\text{ mm}$ ,记录两组术后7 d、术后14 d结石清除率。

#### 1.3.2 两组血管内皮损伤指标水平比较

采集术前及术后1 d清晨空腹5 mL静脉血,3 000 r/min离心半径10 cm离心10 min分离血清,存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定及ET-1水平,采用硝酸还原酶法检测血清NO水平,相关试剂盒购自上海基免实业有限公司,所有操作均由同一名经验丰富的医师完成。

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

| 组别         | n  | 性别        |           | 年龄(岁)            | 结石长径(mm)        | 结石部位      |           |           |
|------------|----|-----------|-----------|------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
|            |    | 男         | 女         |                  |                 | 上段        | 中段        | 下段        |
| 试验组        | 58 | 32(55.17) | 26(44.83) | 64.52 $\pm$ 2.56 | 2.35 $\pm$ 0.45 | 24(41.38) | 20(34.48) | 14(24.14) |
| 对照组        | 57 | 30(52.63) | 27(47.37) | 64.47 $\pm$ 2.61 | 2.37 $\pm$ 0.41 | 22(38.60) | 19(33.33) | 16(28.07) |
| $\chi^2$ 值 |    | 0.075     |           | 0.104            | 0.249           | 0.237     |           |           |
| P值         |    | 0.785     |           | 0.918            | 0.804           | 0.888     |           |           |

### 1.3.3 两组肾功能水平比较

采集术前及术后1 d清晨空腹5 mL静脉血,采用BS-320型全自动生化仪测定BUN、Scr水平,采用7600型全自动型分析仪测定患者24hUP。

### 1.3.4 两组手术并发症比较

观察记录两组患者手术并发症发热、出血及尿路感染发生情况,比较其发生率。

## 1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0软件包处理数据,符合正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用独立样本 $t$ 检验,计数资料以 $n(\%)$ 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 两组结石清除率比较

试验组患者术后7 d、术后14 d结石清除率63.79%、93.10%,高于对照组的36.84%、75.44%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组结石清除率比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | $n$ | 术后7 d     | 术后14 d                 |
|------------|-----|-----------|------------------------|
| 试验组        | 58  | 37(63.79) | 54(93.10) <sup>a</sup> |
| 对照组        | 57  | 21(36.84) | 43(75.44) <sup>a</sup> |
| $\chi^2$ 值 |     | 8.353     | 6.795                  |
| $P$ 值      |     | 0.004     | 0.009                  |

注:与术后7 d比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组血管内皮损伤指标水平比较

两组患者ET-1升高,且试验组高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组患者NO降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组血管内皮损伤指标水平比较

| 组别    | $n$ | NO( $\mu\text{mol/L}$ ) |                               | ET-1( $\text{pg/mL}$ ) |                               |
|-------|-----|-------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|
|       |     | 术前                      | 术后                            | 术前                     | 术后1 d                         |
| 试验组   | 58  | 50.18 $\pm$ 5.01        | 36.18 $\pm$ 4.58 <sup>a</sup> | 49.61 $\pm$ 1.11       | 56.84 $\pm$ 1.50 <sup>a</sup> |
| 对照组   | 57  | 50.22 $\pm$ 5.14        | 43.25 $\pm$ 4.71 <sup>a</sup> | 49.58 $\pm$ 1.12       | 53.34 $\pm$ 1.45 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 0.042                   | 8.161                         | 0.144                  | 12.719                        |
| $P$ 值 |     | 0.966                   | <0.001                        | 0.886                  | <0.001                        |

注:与术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表4 两组肾功能水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | BUN( $\text{mmol/L}$ ) |                               | Scr( $\mu\text{mol/L}$ ) |                                 | 24hUP( $\text{g/24 h}$ ) |                              |
|-------|-----|------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|
|       |     | 术前                     | 术后                            | 术前                       | 术后                              | 术前                       | 术后                           |
| 试验组   | 58  | 20.30 $\pm$ 2.13       | 13.56 $\pm$ 1.05 <sup>a</sup> | 588.43 $\pm$ 45.62       | 322.13 $\pm$ 38.41 <sup>a</sup> | 5.36 $\pm$ 1.21          | 2.47 $\pm$ 0.92 <sup>a</sup> |
| 对照组   | 57  | 20.29 $\pm$ 2.09       | 17.65 $\pm$ 1.44 <sup>a</sup> | 588.21 $\pm$ 45.69       | 454.27 $\pm$ 42.36 <sup>a</sup> | 5.41 $\pm$ 1.19          | 4.33 $\pm$ 1.15 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 0.025                  | 17.425                        | 0.026                    | 17.530                          | 0.223                    | 9.586                        |
| $P$ 值 |     | 0.979                  | <0.001                        | 0.979                    | <0.001                          | 0.824                    | <0.001                       |

注:与术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组肾功能水平比较

两组患者BUN、Scr及24hUP降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.4 两组手术并发症比较

两组手术并发症发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表5。

表5 两组手术并发症比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | $n$ | 发热 | 出血 | 尿路感染 | 总发生率    |
|------------|-----|----|----|------|---------|
| 试验组        | 58  | 1  | 1  | 1    | 3(5.17) |
| 对照组        | 57  | 1  | 2  | 1    | 5(8.77) |
| $\chi^2$ 值 |     |    |    |      | 0.576   |
| $P$ 值      |     |    |    |      | 0.448   |

## 3 讨论

目前治疗输尿管结石的方式较多,其中输尿管镜碎石术是治疗输尿管结石的常用方法。输尿管镜碎石术是一种利用人体天然泌尿系统腔道进行的手术,通过尿道、膀胱插入输尿管,将输尿管结石或肾脏结石击碎取出,对患者造成的创伤较小,恢复快。但输尿管镜上行距离较长,会影响碎石后结石排出,影响治疗效果,故需辅助其他方法治疗,提高治疗效果<sup>[7-8]</sup>。体外冲击波碎石又称为冲击波碎石术,是一种无创的治疗泌尿系结石的方法,不需要麻醉,是通过机器内的波源发出冲击波聚焦结石,将其碎成小的颗粒,经输尿管等排出体外,达到治疗结石的目的,简单方便,在门诊即可实施<sup>[9-10]</sup>。本研究结果显示,体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术的患者术后7 d、术后14 d结石清除率高于对照组,说明体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术可提高输尿管结石的清石率。分析原因:输尿管镜碎石术是一种常用的手术方法,该技术是利用钬激光将结石进行精确击碎并取出,在保证患者安全的同时,能够高效地清除结石;另一方面,体外冲击波碎石技术则是通过体外碎石机产生冲击波,能够确保冲击波与成像系统紧密围绕结石移动,精准聚焦并击碎体内的结石,随尿液排出体外,从而达到治愈的目的,且在碎石过程

中产生的能量被周围水分吸收,减少能量对周围组织的损伤。

有研究显示,输尿管结石术后可导致患者血管内皮损伤,影响术后恢复<sup>[11]</sup>。其中NO、ET-1是内皮细胞分泌的细胞因子,NO有抑制血小板聚集、扩张血管的作用,与肾脏缺血再灌注损伤密切相关;ET-1是一类由血管内皮细胞产生的多肽类物质,在多种病理状态下分泌增加<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,给予体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术的患者ET-1水平高于对照组,NO低于对照组,且BUN、Scr及24hUP也低于对照组,提示体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术可改善患者血管内皮功能及肾功能。分析原因:体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术可提高结石清除率,从而更有效地解除输尿管梗阻和减轻炎症反应,这有助于降低血清ET-1水平并促进NO水平的恢复;输尿管结石可能导致肾功能损害,体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术通过有效清除结石,有助于改善肾功能。国外研究也显示,体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术对改善患者肾功能有一定的作用<sup>[14]</sup>。

进一步研究结果显示,两组患者手术并发症发生情况无明显差异,进一步说明了体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术有较高的安全性。彭俊峰<sup>[15]</sup>等的研究也显示,体外冲击波碎石是一种微创的碎石方式,工作原理为碎石机产生冲击波,冲击波通过机体组织传导并击打结石,是治疗结石等疾病的常用方法。

综上所述,术前1周体外冲击波碎石联合输尿管镜碎石术治疗输尿管结石效果显著,可有效降低对患者血管内皮的损伤,从而改善预后。

## 参考文献

[1] 何海填,罗锦斌,曾灿,等.输尿管导管负压吸引辅助输尿管镜碎石术治疗输尿管结石合并感染的效果[J].中国内镜杂志, 2023, 29(11): 86-90.

- [2] 郭崇波,李文华,樊婕等.输尿管单发结石患者体外冲击波碎石术的冲击波频率研究及碎石效果的影响因素探讨[J].现代生物医学进展, 2023, 23(18): 3484-3488+3518.
- [3] Sharbaugh AJ, Pelzman DL, Semins MJ. Obstructing ureteral calculus causing massive hydronephrosis in a renal allograft [J]. *Can J Urol*, 2022, 29(5): 11329-11331.
- [4] 郝小强,夏强,顿文超.输尿管软镜钦激光碎石术与输尿管硬镜碎石联合套石篮治疗输尿管上段结石的疗效比较[J].实用临床医药杂志, 2023, 27(2): 105-108.
- [5] Lu X, Zhou B, Hu D, et al. Emergency decompression for patients with ureteral stones and SIRS: a prospective randomized clinical study [J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 965-972.
- [6] 中国研究型医院学会冲击波医学委员会泌尿学组.体外冲击波碎石术专家共识[J].泌尿外科杂志(电子版), 2022, 14(1): 1-3+7.
- [7] 吴检发,罗雪理,祝家兴,等.输尿管软镜碎石术联合负压吸引输尿管通道鞘治疗上尿路结石的疗效分析[J].国际泌尿系统杂志, 2022, 42(2): 246-249.
- [8] 郝伟玉,高鸿玫,王茜,等.布美他尼对体外冲击波碎石术治疗输尿管结石的影响[J].四川医学, 2023, 44(7): 718-722.
- [9] Thangavelu M, Abdallah MY, Isola OJ, et al. Management of encrusted ureteral stents: Two center experience [J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2022, 94(3): 305-310.
- [10] 孙海鹏,沈善林,陈洪延,等.体外冲击波碎石术联合物理振动排石治疗肾下盏结石的临床研究[J].重庆医学, 2023, 52(16): 2448-2452.
- [11] 李群秀,张胜利,邢伟只,等.经皮肾镜造瘘取石术联合输尿管软镜碎石术治疗上尿路结石患者的疗效观察[J].实用临床医药杂志, 2024, 28(10): 42-45.
- [12] 成聪,许开良,曾金敏,等.经皮肾镜气压弹道碎石取石术联合输尿管支架引流术在上尿路结石伴重度肾积水中的应用研究[J].微创泌尿外科杂志, 2023, 12(5): 293-297.
- [13] 陈艳云,龙启来,鲁继东,等.体外冲击波碎石术治疗经皮肾镜或输尿管镜碎石术后上尿路残余结石的效果[J].中国临床医学, 2022, 29(4): 654-658.
- [14] Kato T, Mizuno K, Matsumoto D, et al. Transvesicoscopic ureteral reimplantation and ureteroscopy for management of primary obstructed non-refluxing megaureter with ureteral calculus [J]. *IJU Case Rep*, 2022, 5(5): 327-329.
- [15] 彭俊峰,舒涛.物理振动排石结合在X线定位下体外冲击波碎石对上尿路结石患者结石清除情况,症状改善及肾功能指标的影响[J].医学临床研究, 2023, 40(6): 884-887.

(上接第345页)

- [17] 吴维国,王海敏,洪伟军,等.老年骨科患者术后泌尿系统感染病原学及危险因素[J].中华医院感染学杂志, 2022, 32(14): 2165-2168.
- [18] Shen L, Fu T, Huang L, et al. 7295 elderly hospitalized patients with catheter-associated urinary tract infection: a case-control study [J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 825.
- [19] 李思思,何强,徐有青.全身炎症反应指数对急性胰腺炎患者严重程度的评估价值研究[J].中国全科医学, 2024, 27(17): 2104-2108.

- [20] 张波,范家伟,康超,等.系统免疫炎症指数对初诊创伤性休克患者ICU停留时间的预测价值[J].中华普通外科杂志, 2022, 37(9): 704-706.
- [21] 杨荆,樊文星,毕丹青. MHD患者院内感染的病原学特征及SII、PLR、IL-33检测对感染的预测[J].中国病原生物学杂志, 2022, 17(9): 1090-1094.
- [22] 刘坚,刘佳,凌越,等.老年患者股骨颈骨折术后感染危险因素及NLR、TLR2、SDF-1的预测价值[J].中华医院感染学杂志, 2024, 34(2): 226-230.

# 培美曲塞和多西他赛对一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌患者短期生存率、ALI及血清肿瘤标志物水平的影响

白桦\* 王文慧 李瑞君 杨丹 尹美凤

**[摘要]** **目的** 探究培美曲塞和多西他赛对一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者短期生存率、晚期肺癌炎症指数(ALI)及血清肿瘤标志物水平的影响。**方法** 选取2020年3月至2023年8月郑州人民医院收治的160例一线化疗失败的晚期NSCLC患者临床资料,根据二线治疗方案的不同分为两组各80例,其中培美曲塞组采用培美曲塞治疗,多西他赛组采用多西他赛治疗,比较两组疗效及生存情况、ALI、血清肿瘤标志物水平[癌胚抗原(CEA)、糖链抗原(CA125)、细胞角蛋白19片断(CYFRA21-1)]及不良反应发生情况。**结果** 培美曲塞组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)为31.25%、62.50%,高于多西他赛组的18.75%、51.25%,但两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );截止至随访时,部分患者肿瘤进展,其中培美曲塞组14例存活,平均生存时间为5.1个月,无进展生存者占17.50%;多西他赛组随访期间8例存活,平均生存时间为4.6个月,无进展生存者占10.00%,两组无进展生存率比较差异无统计学意义( $P=0.072$ );两组治疗后ALI较治疗前升高,且培美曲塞组高于多西他赛组,但两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗后CEA、CA125、CYFRA21-1水平较治疗后均下降,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗期间发生的不良反应包括血小板减少、食欲下降、皮疹及贫血,培美曲塞组不良反应发生率50.00%显著低于多西他赛组的67.50%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 培美曲塞和多西他赛治疗一线化疗失败的晚期NSCLC患者均可达到抗肿瘤效果,前者可延长患者生存期、减少患者化疗痛苦,但进展后则不宜再采用,临床应根据患者个人情况选择最优的针对性治疗方案。

**[关键词]** 非小细胞肺癌;晚期;一线化疗;培美曲塞;多西他赛

## Effects of pemetrexed and docetaxel on short-term survival rate, ALI and serum tumor marker levels in patients with advanced non-small cell lung cancer who have failed first-line chemotherapy

BAI Hua\*, WANG Wenhui, LI Ruijun, YANG Dan, YIN Meifeng

(Department of Medical Oncology, People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effects of pemetrexed and docetaxel on short-term survival rate, advanced lung cancer inflammation index (ALI) and serum tumor marker levels in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have failed first-line chemotherapy. **Methods** A total of 160 patients with advanced NSCLC who had failed first-line chemotherapy and were treated at Zhengzhou People's Hospital from March 2020 to August 2023 were selected. Based on different second-line regimens, the patients were divided into a pemetrexed group and a docetaxel group, with 80 patients in each group. Curative effect, survival status, ALI, levels of serum tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA125) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1)], and the incidence of adverse reactions were compared between the groups. **Results** The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the peme-

基金项目:河南省医学科技计划联合共建项目(LHGJ20210695)

作者单位:河南中医药大学人民医院/郑州人民医院肿瘤内科,河南,郑州 450000

\*通信作者:白桦, E-mail: baiwztg@163.com

trexed group (31.25% and 62.50%) were higher than those in the docetaxel group (18.75% and 51.25%), but the differences were not statistically significant ( $P>0.05$ ). During follow-up, some patients experienced tumor progression. Among them, 14 patients from the pemetrexed group survived, with an average survival time of 5.1 months. Progression-free survivors accounted for 17.50%. In the docetaxel group, 8 patients survived during the follow-up period, with an average survival time of 4.6 months. Progression-free survivors accounted for 10.00%. There was no statistically significant difference in the progression-free survival rate between the two groups ( $P=0.072$ ). After treatment, the ALI of both groups increased, with the ALI of the pemetrexed group being higher than that of the docetaxel group, but the inter-group difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). After treatment, the levels of CEA, CA125, and CYFRA21-1 in both groups decreased, but there was no statistically significant difference between groups ( $P>0.05$ ). Adverse reactions that occurred in both groups during treatment included thrombocytopenia, loss of appetite, skin rash and anemia. The incidence of adverse reactions in the pemetrexed group (50.00%) was significantly lower than that in the docetaxel group (67.50%), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** For patients with advanced NSCLC who have failed first-line chemotherapy, both pemetrexed and docetaxel treatments can achieve anti-tumor effects. Pemetrexed can prolong survival time and reduce chemotherapy pain. However, it is not advisable to use pemetrexed for treatment after progression. In clinical practice, the optimal targeted treatment plan should be selected based on the patient's condition.

[KEY WORDS] NSCLC; Advanced stage; First-line chemotherapy; Pemetrexed; Docetaxel

2022年的一项调查数据<sup>[1]</sup>显示,我国新增肺癌患者数及死亡数分别为87.1万、76.7万,占有恶性肺癌发病率的18.1%,而非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)在所有肺癌患者中占约85%。部分患者确诊时已为晚期,化疗为延长患者生存时间及改善生存质量的主要方式<sup>[2]</sup>。患者一线化疗失败或在一定时间内出现疾病进展、复发后所采用的方案即二线化疗,目前推荐的二线化疗药物包括培美曲塞和多西他赛,前者在氟尿嘧啶与甲氨蝶呤基础上研制,主要作用于叶酸依赖性通路,对嘧啶与嘌呤的合成进行感染,阻止细胞复制进而达到抑制肿瘤生长的效果<sup>[3]</sup>;后者可对微管解聚进行抑制,加强微管蛋白聚合,对肿瘤细胞的有丝分裂进行破坏<sup>[4]</sup>。本研究将分析医院收治的160例一线化疗失败的晚期NSCLC患者临床资料,采用培美曲塞和多西他赛对患者进行治疗,以期为患者获得更加有效的治疗、延长生存期提供依据,具体报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年3月-2023年8月郑州人民医院收治的160例一线化疗失败的晚期NSCLC患者。纳入标准:①符合《I~III B期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南(2021版)》<sup>[5]</sup>中的诊断标准;②经活检、纤维支气管镜、手术等病理检查确诊为NSCLC且经影像学检查显示肿瘤直径超过1 cm;③一线化疗失败者;④一线治疗未使用培美曲塞

和多西他赛者。排除标准:①预计生存期<60天;②对治疗所用药物过敏或不耐受者;③近期(1个月内)使用过免疫抑制剂或激素治疗者。根据二线治疗方案的不同分为培美曲塞组与多西他赛组,各80例,两组性别、年龄等一般资料具体见表1。患者或家属对本研究知情并签署同意书。本研究经院医学伦理委员会审核批准。

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

| 指标   | 培美曲塞组<br>(n=80) | 多西他赛组<br>(n=80) | $\chi^2/t$ 值 | P值    |       |
|------|-----------------|-----------------|--------------|-------|-------|
| 性别   | 男               | 49(61.25)       | 45(56.25)    | 0.413 | 0.521 |
|      | 女               | 31(38.75)       | 35(43.75)    |       |       |
| 年龄   |                 | 63.97±8.64      | 64.15±8.93   | 0.130 | 0.897 |
| 病理类型 | 鳞癌              | 28(35.00)       | 29(36.25)    | 0.111 | 0.946 |
|      | 腺癌              | 41(51.25)       | 39(48.75)    |       |       |
|      | 其他              | 11(13.75)       | 12(15.00)    |       |       |
| 吸烟   | 是               | 35(43.75)       | 37(46.25)    | 0.101 | 0.751 |
|      | 否               | 45(56.25)       | 43(53.75)    |       |       |

### 1.2 方法

培美曲塞组:采用培美曲塞(南京制药厂有限公司, H20080176)进行治疗,静脉滴注,21 d/次。培美曲塞治疗前使用5 mg托烷司琼(西南药业股份有限公司, H20060469)进行静脉推注,培美曲塞应用前1周嘱咐患者口服叶酸片(深圳奥萨制药有限公司, H20103783)40  $\mu\text{g}/\text{d}$ 、肌肉注射维生素B<sub>12</sub>(江苏吴中医药集团有限公司, H32021363)1000  $\mu\text{g}/\text{d}$ ,培美曲塞应用前1d嘱咐患者口服地塞米松(天津市津药药业股份有限公司, H20044139)3.75 mg/次,2次/d,连续服用3 d。

多西他赛组:采用多西他赛(烟台东诚药业集团股份有限公司, H20083051)进行治疗, 静脉滴注, 21 d/次。多西他赛使用前采用使用5 mg 托烷司琼进行静脉推注, 多西他赛应用1 d前口服地塞米松7.5 mg/次, 2次/d, 连续服用3 d。以3周为一个治疗周期, 两组均治疗3个周期。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 疗效及生存情况

采用实体瘤疗效评价标准<sup>[6]</sup>对两组疗效进行评价, 分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)与疾病进展(progressive disease, PD), 客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR+PR)/总例数×100%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%, 无进展生存期(progression-free survival, PFS)为患者首次用药至疾病进展或死亡的时间。

#### 1.3.2 ALI

对两组治疗前及治疗后的体质量指数(body mass index, BMI)、血清白蛋白(albumin, Alb)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)水平进行检测, 计算ALI, ALI=(BMI+Alb)/NLR。

#### 1.3.3 血清肿瘤标志物水平

抽取两组治疗前及治疗后空腹静脉血5 mL, 离心后(离心半径13.5 cm, 10 min, 3 500 r/min)分离血清后放于-80℃环境中保存, 采用化学发光免疫法检测癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA)、糖链抗原(sugar chain antigen, CA125)、细胞角蛋白19片段(Cytokeratin 19 Fragment Antigen 21-1, CYFRA21-1)水平, 严格按照试剂盒说明书(试剂盒购自美国雅培制药有限公司)进行检测, CEA、CA125、CYFRA21-1正常范围分别为:0~4.3 ng/mL、<35 U/mL、CYFRA21-1<3.3 ng/mL<sup>[7]</sup>。

#### 1.3.4 不良反应及随访

统计两组治疗期间患者不良反应发生情况, 包括血小板减少、食欲下降、皮疹及贫血。采用门诊或电话的形式对患者进行为期6个月的随访, 每个月随访一次, 截至2024年2月, 以随访截止时间及死亡的全因作为整个事件的终点。

#### 1.4 统计学方法

采用SPSS 28.0统计学软件进行数据统计与分析, 计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述, 组内及组间比较

采用 $t$ 检验; 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 采用 $\chi^2$ 检验, 采用Kaplan-Meier曲线分析PFS。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效及生存情况比较

培美曲塞组ORR、DCR高于多西他赛组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表2。截止至随访时, 部分患者肿瘤进展, 其中培美曲塞组14例存活, 平均生存时间为5.1个月, 无进展生存者占17.50%; 多西他赛组随访期间8例存活, 平均生存时间为4.6个月, 无进展生存者占10.00%, 两组无进展生存率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.400, P = 0.072$ )。

表2 两组疗效及生存情况比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别           | $n$ | CR | PR | SD | PD | ORR       | DCR       |
|--------------|-----|----|----|----|----|-----------|-----------|
| 培美曲塞组        | 80  | 8  | 17 | 25 | 30 | 25(31.25) | 50(62.50) |
| 多西他赛组        | 80  | 4  | 11 | 26 | 39 | 15(18.75) | 41(51.25) |
| $t/\chi^2$ 值 |     |    |    |    |    | 3.333     | 2.064     |
| $P$ 值        |     |    |    |    |    | 0.068     | 0.151     |

### 2.2 两组ALI比较

两组治疗后ALI较治疗前升高, 培美曲塞组高于多西他赛组, 但两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

表3 两组ALI比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | 治疗前        | 治疗后                     |
|-------|-----|------------|-------------------------|
| 培美曲塞组 | 80  | 27.33±5.62 | 29.83±5.36 <sup>a</sup> |
| 多西他赛组 | 80  | 27.09±5.89 | 29.11±5.15 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 0.264      | 0.866                   |
| $P$ 值 |     | 0.792      | 0.388                   |

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

### 2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较

两组治疗后CEA、CA125、CYFRA21-1水平较治疗后均下降, 两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

### 2.4 两组不良反应比较

培美曲塞组不良反应发生率显著低于多西他赛组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

## 3 讨论

随着人们生活习惯的不断改变, 我国肺癌发病率与病死率呈逐年上升趋势, 已成为恶性肿瘤死亡的主要原因之一<sup>[8]</sup>。现阶段对于NSCLC的治疗以化疗为主, 但化疗已达到平台期, 治疗效果不

表4 两组血清肿瘤标志物水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | CEA( $\mu\text{g/L}$ ) |                 | CA125(U/mL)       |                  | CYFRA21-1( $\mu\text{g/L}$ ) |                 |
|-------|----|------------------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------------------|-----------------|
|       |    | 治疗前                    | 治疗后             | 治疗前               | 治疗后              | 治疗前                          | 治疗后             |
| 培美曲塞组 | 80 | 6.81 $\pm$ 1.55        | 5.16 $\pm$ 1.14 | 65.91 $\pm$ 10.05 | 51.86 $\pm$ 6.69 | 16.75 $\pm$ 1.66             | 6.45 $\pm$ 4.05 |
| 多西他赛组 | 80 | 6.78 $\pm$ 1.46        | 5.21 $\pm$ 1.06 | 66.13 $\pm$ 9.76  | 51.98 $\pm$ 6.81 | 16.91 $\pm$ 1.52             | 6.80 $\pm$ 4.43 |
| t值    |    | 0.126                  | 0.287           | 0.140             | 0.112            | 0.636                        | 0.522           |
| P值    |    | 0.900                  | 0.774           | 0.889             | 0.911            | 0.526                        | 0.603           |

表5 两组不良反应比较[n(%)]

| 组别         | n  | 血小板减少 | 食欲下降 | 皮疹 | 贫血 | 总发生率      |
|------------|----|-------|------|----|----|-----------|
| 培美曲塞组      | 80 | 4     | 11   | 3  | 22 | 40(50.00) |
| 多西他赛组      | 80 | 8     | 17   | 4  | 25 | 54(67.50) |
| $\chi^2$ 值 |    |       |      |    |    | 5.055     |
| P值         |    |       |      |    |    | 0.025     |

甚理想,多数患者一线化疗失败后对二药联合化疗不耐受,因此希望选择毒副作用小且疗效佳的单药作为二线化疗方案<sup>[9]</sup>。培美曲塞为一种多靶点抗代谢药物,可对多种叶酸依赖性酶进行抑制,阻碍核苷酸与叶酸代谢过程,进而抑制肿瘤细胞生长<sup>[10-11]</sup>。多西他赛为一种紫杉醇类抗肿瘤药物,可通过干扰微管网络(细胞有丝分裂及分裂期间)达到抗肿瘤的效果<sup>[12]</sup>。为使患者一线化疗失败后获得更加安全且高效的治疗,本研究对比培美曲塞和多西他赛治疗对晚期 NSCLC 患者短期生存率、ALI 及血清肿瘤标志物水平的影响,结果如下。

两组疗效及生存情况比较结果显示:培美曲塞组 ORR、DCR 为 31.25%、62.50%,高于多西他赛组的 18.75%、51.25%,但两组比较差异无统计学意义,表明两种药物均有良好的疾病控制效果与症状缓解效果,与既往研究<sup>[12]</sup>结果一致。截止至随访时,培美曲塞组共 14 例患者存活,平均生存时间为 3.6 个月,无进展生存者占 17.50%;多西他赛组共 8 例患者存活,平均生存时间为 3.0 个月,无进展生存者占 10.00%,两组无进展生存率比较差异无统计学意义。提示两种药物均可作为晚期 NSCLC 的二线化疗方案,但培美曲塞可在一定程度上延长患者生存期。分析其原因可能为:培美曲塞为抗叶酸制剂,其通过对叶酸代谢途径进行抑制(肿瘤细胞复制)达到抗肿瘤的效果;另外,其通过降低相关酶活性对肿瘤 RNA 的合成进行抑制,达到控制肿瘤进展及转移的效果。ALI 综合纳入与 BMI、Alb 等肿瘤进展的相关指标,较单一指标更具有参考价值。相关研究<sup>[13]</sup>表明,与低 ALI 患者相比,ALI 较高的患者总生存期更长。肿瘤标志物为评估患者病情严重程度的指标,肿瘤标志

物 CEA 由肿瘤细胞产生,可对反映肺癌转移与复发;CA125 为临床评价肺癌治疗预后效果的常见指标;CYFRA21-1 在 NSCLC 中高度表达,为一种细胞角质蛋白<sup>[14]</sup>。本研究结果提示,两种药物具有较好的延长生存期的效果,均可改善患者病情与降低血清肿瘤标志物水平。两组不良反应比较结果提示,培美曲塞毒副作用显著小于多西他赛。究其原因:培美曲塞与相关酶直接产生拮抗作用,不作用于肿瘤细胞,具有稳定的促进内皮细胞基因表达的效果,毒副作用小,与既往研究结果一致<sup>[15]</sup>。

综上所述,培美曲塞和多西他赛晚期 NSCLC 患者治疗效果相当,两者均可达到抗肿瘤效果,培美曲塞可在一定程度上延长患者生存期,毒副作用小,可减少患者化疗痛苦,故临床上对于晚期非鳞 NSCLC 的一线化疗可选用培美曲塞,但进展后则不宜再采用培美曲塞进行治疗。

## 参考文献

- [1] 戴曦,唐大春,袁竟,等. 和厚朴酚逆转非小细胞肺癌紫杉醇耐药的作用及机制[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(4): 316-320.
- [2] 朱蕾,陈蕾. BCL-2、Bax 及 Beclin-1 表达与非小细胞肺癌临床病理特征的相关性分析[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(4): 49-54.
- [3] Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(14): 1505-1517.
- [4] 熊霞,施丹丹,李倩. PD-1 抑制剂联合化疗在晚期肺癌中的疗效和安全性评价[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(3): 20-23.
- [5] 中国抗癌协会肺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会肺癌学组,中国胸部肿瘤研究协作组. I~III B 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(16): 1132-1142.
- [6] Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: performance and novel refinements[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 288-306.
- [7] 王源,辛彩霞,杨海英,等. 基于生物学信息分析 POLE2 在肺癌中的表达及临床意义[J]. 感染、炎症、修复, 2024, 20(2): 130-135.

(下转第 357 页)

# NLR、dNLR对老年慢性阻塞性肺病患者急性发作的预测价值

孙琳琳 亢宏山\* 焦亚平 吴颖 田晶晶

**[摘要]** 目的 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、衍生中性粒细胞/淋巴细胞比值(dNLR)对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者急性发作的预测价值。方法 选取2021年10月至2023年10月衡水市人民医院收治的老年COPD患者148例,根据患者是否急性发作分别分入稳定组和急性发作组。收集所有患者入院时血常规数据以及临床资料。分析NLR、dNLR对COPD患者急性发作的预测价值,并探讨COPD患者急性发作的影响因素。结果 急性发作组患者NLR、dNLR均高于稳定组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC结果显示,NLR、dNLR及两项联合预测老年COPD患者急性发作的AUC分别为0.771、0.832、0.906。急性发作组mMRC评分、CAT评分、吸烟人数占比均高于稳定组,长期家庭氧疗人数占比低于稳定组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素回归分析显示:高CAT评分( $OR=2.4848$ )、吸烟( $OR=2.042$ )、 $NLR\geq 4.15$ ( $OR=2.643$ )、 $dNLR\geq 3.52$ ( $OR=3.360$ )是老年COPD患者急性发作的影响因素( $P<0.05$ )。结论 NLR、dNLR升高与老年COPD患者急性发作密切相关,NLR、dNLR对老年COPD患者急性发作均具有一定的预测价值,二指标联合的预测价值更高。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病;中性粒细胞/淋巴细胞比值;衍生中性粒细胞/淋巴细胞比值

## Predictive value of NLR, dNLR for acute onset in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease

SUN Linlin, GANG Hongshan\*, JIAO Yaping, WU Ying, TIAN Jingjing

(Department of Critical Care Medicine, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and derived neutrophil/lymphocyte ratio (dNLR) for acute onset in elderly cases with COPD. **Methods** 148 elderly cases with COPD from October 2021 to October 2023 were selected and divided into the stable group and the acute group based on whether the patients had acute attacks. Blood routine data and clinical data of all patients at admission were collected. The predictive value of the NLR and dNLR in COPD patients with acute attack was analyzed, and the influencing factors of COPD cases with acute attack were explored. **Results** The NLR and dNLR in the acute attack group were higher than those in the stable group ( $P<0.05$ ). The ROC results showed that the AUC of NLR, dNLR, and the combined prediction of acute onset in elderly COPD cases were 0.771 (0.726~0.816), 0.832 and 0.906, respectively. The mMRC score, CAT score and smoking population in the acute attack group were higher than those in the stable group, and the proportion of long-term home oxygen therapy population was lower than that in the stable group ( $P<0.05$ ). Multivariate regression analysis showed: high CAT score ( $OR=2.484$ ), smoking ( $OR=2.042$ ),  $NLR\geq 4.15$  ( $OR=2.64$ ),  $dNLR\geq 3.52$  ( $OR=3.360$ ) were the influential factors for acute onset of COPD in elderly patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The increase in NLR or dNLR is closely related to acute attacks in elderly COPD patients. Both NLR and dNLR have predictive value for acute attacks in elderly COPD patients, and the combined predictive value of the two indicators is higher.

**[KEY WORDS]** COPD; Neutrophil/lymphocyte ratio; Derived neutrophil/lymphocyte ratio

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20241529)

作者单位:衡水市人民医院重症医学科,河北,衡水 053000

\*通信作者:亢宏山, E-mail: Kanghongshan163.com

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的进行性呼吸系统疾病<sup>[1]</sup>。COPD急性发作(acute episodes of COPD, AECOPD)是该疾病管理中的一个重要问题,不仅会导致住院率和医疗费用增加,而且会增加患者死亡风险<sup>[2]</sup>。炎症反应在COPD发病过程中起着核心作用<sup>[3]</sup>。中性粒细胞和淋巴细胞是参与炎症反应的重要细胞类型,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)通过计算二者的比率来综合反映机体炎症反应平衡<sup>[4]</sup>。与传统的NLR相比,衍生中性粒细胞/淋巴细胞比值(derived neutrophil to lymphocyte ratio, dNLR)能更准确地反映血液中中性粒细胞的动态变化,能够更灵敏地反映机体的炎症反应<sup>[5]</sup>。本研究拟探讨NLR、dNLR对老年COPD患者急性发作的预测价值,以期为临床早期诊断和治疗提供参考,报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2021年10月至2023年10月衡水市人民医院收治的老年COPD患者148例,其中稳定组105例和急性发作组43例。患者纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》<sup>[6]</sup>中COPD的诊断标准,并经影像学检查结果及肺功能测定结果确诊。AECOPD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>[7]</sup>;②年龄 $\geq 60$ 岁;③临床资料完整无缺失;④患者及其监护人有正常沟通的能力,并且均配合研究并自愿签署知情同意书。排除标准:①患有其他严重呼吸系统疾病;②合并有其他急性感染性疾病;③患有自身免疫性疾病或正在接受免疫抑制治疗的患者;④严重的心血管疾病、肝肾功能不全或其他系统性疾病;⑤恶性肿瘤者。本研究经医院伦理委员会审核。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集

收集所有入试者的临床资料,包括年龄、性别、体质量指数、COPD病程、第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第1秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV<sub>1</sub>/FVC)、改良医学研究委员会呼吸困难指数(modified medical research

Council Dyspnea, mMRC)评分、慢性阻塞性肺疾病评估测试(COPD assessment test, CAT)评分、居住地、长期家庭氧疗、吸烟、饮酒、高血压史、糖尿病史以及中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、白细胞计数。

#### 1.2.2 NLR、dNLR检测及计算方法

所有患者入院时均在空腹状态时采集5 mL静脉血,30 min内送至实验室,使用全自动血细胞分析仪(Sysmex XN-1000, Sysmex Corporation, Japan)检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和中性粒细胞计数。NLR和dNLR的具体计算方法如下:NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,dNLR=中性粒细胞计数/(白细胞计数-中性粒细胞计数)。

### 1.3 统计学分析

使用统计学软件SPSS 25.0分析数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。通过受试者工作特性曲线(ROC)评估NLR和dNLR对老年COPD患者急性发作的预测效果,并通过二分类Logistic逐步回归分析( $\alpha_{\lambda}=0.05$ 、 $\alpha_{\text{III}}=0.10$ )探讨COPD患者急性发作的影响因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组NLR、dNLR比较

急性发作组患者NLR、dNLR均高于稳定组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组NLR、dNLR比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | NLR             | dNLR            |
|-------|-----|-----------------|-----------------|
| 稳定组   | 105 | 2.29 $\pm$ 0.27 | 1.63 $\pm$ 0.19 |
| 急性发作组 | 43  | 6.54 $\pm$ 0.81 | 5.92 $\pm$ 0.70 |
| $t$ 值 |     | 47.849          | 58.039          |
| $P$ 值 |     | $<0.001$        | $<0.001$        |

### 2.2 NLR、dNLR对老年COPD患者急性发作的预测价值

ROC结果显示,NLR、dNLR及两项联合预测老年COPD患者急性发作的曲线下面积(AUC)分别为0.771、0.832、0.906,两项联合高于NLR、dNLR单项预测的AUC。见表2、图1。

### 2.3 老年COPD患者急性发作的单因素分析

急性发作组mMRC评分、CAT评分、吸烟人数占比均高于稳定组,长期家庭氧疗人数占比低于稳定组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 老年COPD患者急性发作的多因素分析

将老年COPD患者是否急性发作作为因变量

表2 NLR、dNLR及两项联合对老年 COPD 患者急性发作的预测价值

| 检测指标 | AUC   | 95%CI       | 截点值  | 灵敏度   | 特异度   |
|------|-------|-------------|------|-------|-------|
| NLR  | 0.771 | 0.726~0.816 | 4.15 | 0.907 | 0.571 |
| dNLR | 0.832 | 0.782~0.877 | 3.52 | 0.907 | 0.667 |
| 两项联合 | 0.906 | 0.856~0.951 |      | 0.884 | 0.886 |

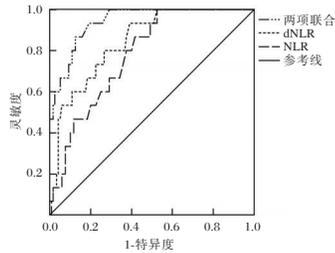


图1 NLR及dNLR预测老年 COPD 患者急性发作的 ROC 曲线

(稳定=0、急性发作=1),单因素分析有意义的指标及 NLR、dNLR 作为自变量采用二分类 Logistic 逐步回归分析,结果显示:高 CAT 评分( $OR=2.484$ )、吸烟( $OR=2.042$ )、 $NLR \geq 4.15$  ( $OR=2.643$ )、 $dNLR \geq 3.52$  ( $OR=3.360$ )是老年 COPD 患者急性发作的影响因素( $P < 0.05$ )。见表4。

### 3 讨论

老年 COPD 患者是急性加重的高危人群,而 COPD 急性加重会引起肺部不可逆的病变,不仅严重影响老年患者生活质量,也增加医疗负担<sup>[8]</sup>。因此,探寻能够有效预测老年 COPD 患者急性发作的生物学指标,对于临床管理和预防具有重要意义。

炎症反应是 COPD 进展的核心机制,慢性炎症不仅会导致气道和肺组织的结构性损伤,还会引发全身性的炎症反应,进一步加重病情。既往研究显示,新型炎症比值 NLR 与 COPD 病情有密切关系,可预测患者急性加重的风险及预后<sup>[9]</sup>。然而,NLR 也存在一定的局限性,例如中性粒细胞和淋巴细胞的绝对计数易受到感染、应激状态、药物使用等多种因素的影响,使 NLR 波动较大,从而影响其准确性<sup>[10]</sup>。dNLR 是通过排除中性粒细胞中的未成熟细胞,只计算成熟中性粒细胞与淋巴细胞的比值,对炎症状态评估的特异性和稳定性更

表3 老年 COPD 患者急性发作的单因素分析 [( $\bar{x} \pm s$ ),  $n$ (%) ]

| 项目                       | 稳定组<br>( $n=105$ ) | 急性发作组<br>( $n=43$ ) | $t/\chi^2$ 值 | P 值   |
|--------------------------|--------------------|---------------------|--------------|-------|
| 年龄(岁)                    | 68.59±2.34         | 68.34±2.13          | 0.605        | 0.546 |
| 性别                       |                    |                     | 0.101        | 0.751 |
| 男                        | 64(60.95)          | 25(58.14)           |              |       |
| 女                        | 41(39.05)          | 18(41.86)           |              |       |
| 体质量指数( $kg/m^2$ )        | 22.34±2.39         | 22.47±2.23          | 0.306        | 0.760 |
| COPD 病程(年)               | 3.15±0.88          | 3.27±0.90           | 0.748        | 0.456 |
| FEV <sub>1</sub> (L)     | 1.42±0.35          | 1.34±0.34           | 1.273        | 0.205 |
| FVC(L)                   | 2.30±0.57          | 2.18±0.55           | 1.175        | 0.242 |
| FEV <sub>1</sub> /FVC(%) | 62.73±15.68        | 61.89±15.47         | 0.297        | 0.767 |
| mMRC 评分                  | 1.82±0.45          | 2.03±0.51           | 2.478        | 0.014 |
| CAT 评分                   | 18.27±4.75         | 20.35±4.18          | 2.501        | 0.013 |
| 居住地 城镇                   | 47(44.76)          | 22(51.16)           | 0.502        | 0.479 |
| 农村                       | 58(55.24)          | 21(48.84)           |              |       |
| 长期家庭氧疗                   |                    |                     | 11.367       | 0.001 |
| 有                        | 79(75.24)          | 20(46.51)           |              |       |
| 无                        | 26(24.76)          | 23(53.49)           |              |       |
| 吸烟                       |                    |                     | 9.635        | 0.002 |
| 有                        | 39(37.14)          | 28(65.12)           |              |       |
| 无                        | 66(62.86)          | 15(34.88)           |              |       |
| 饮酒                       |                    |                     | 0.011        | 0.917 |
| 有                        | 26(24.76)          | 11(25.58)           |              |       |
| 无                        | 79(75.24)          | 32(74.42)           |              |       |
| 高血压史                     |                    |                     | 0.131        | 0.717 |
| 有                        | 43(40.95)          | 19(44.19)           |              |       |
| 无                        | 62(59.05)          | 24(55.81)           |              |       |
| 糖尿病史                     |                    |                     | 0.125        | 0.723 |
| 有                        | 24(22.86)          | 11(25.58)           |              |       |
| 无                        | 81(77.14)          | 32(74.42)           |              |       |

高。高 dNLR 已被证实与癌症、心血管疾病等多种疾病的不良预后相关<sup>[11]</sup>。

本研究发现,急性发作组 NLR、dNLR 均高于稳定组。提示 NLR、dNLR 升高均与老年 COPD 患者急性发作密切相关。分析其原因,COPD 患者的炎症和免疫反应显著,中性粒细胞作为急性炎症反应中的主要效应细胞,在气道内的炎症反应加剧时大量浸润和活化,释放细胞因子和蛋白酶等炎症介质,通过血液循环进入全身,增加外周血中性粒细胞的计数<sup>[12]</sup>。同时,老年 COPD 患者免疫功能相对较低,淋巴细胞数量和功能可能受到影响。在急性发作期间,淋巴细胞的凋亡增加,使其在外周血中的计数下降,NLR 进一步升高。dNLR 仅计算成熟中性粒细胞与淋巴细胞的比值,提高了对炎症状态评估的特异性和稳定性。COPD 病情进展时,患者骨髓生成并释放更多的成熟中性粒细胞进入血液循环,以应对感染和炎症<sup>[13]</sup>。此外,急性炎症应激反应还会进一步抑制淋巴细胞的功能,增加其凋

表4 老年 COPD 患者急性发作的多因素分析

| 变量     | 赋值                     | $\beta$ 值 | SE    | Wald $\chi^2$ 值 | OR(95%CI)          | P 值    |
|--------|------------------------|-----------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| CAT 评分 | 原值                     | 0.910     | 0.304 | 8.961           | 2.484(1.369~4.508) | 0.003  |
| 吸烟     | 否=0、是=1                | 0.714     | 0.288 | 6.146           | 2.042(1.161~3.591) | 0.013  |
| NLR    | <4.15=0、 $\geq 4.15=1$ | 0.972     | 0.315 | 9.522           | 2.643(1.426~4.901) | 0.002  |
| dNLR   | <3.52=0、 $\geq 3.52=1$ | 1.212     | 0.302 | 16.106          | 3.360(1.859~6.073) | <0.001 |

亡,导致淋巴细胞计数下降。

本研究 ROC 曲线显示,dNLR 预测 COPD 患者急性发作的价值优于 NLR,且 NLR、dNLR 两者联合预测高于 NLR、dNLR 单项预测的 AUC。本研究还发现,高 CAT 评分、吸烟、 $NLR \geq 4.15$ 、 $dNLR \geq 3.52$  是老年 COPD 患者急性发作的影响因素( $OR > 1$ )。CAT 评分是评估 COPD 患者症状严重程度的工具,CAT 评分越高,表明患者的呼吸症状更为严重,生活质量越差<sup>[14]</sup>。这类患者通常有明显的气道炎症和肺功能减退,易受到外界刺激引发急性加重,持续的咳嗽、咳痰和呼吸困难等症状会进一步加剧气道炎症,使得患者更频繁地出现急性加重。烟草中的有害物质会刺激气道内的炎症细胞,使其释放大量炎症介质,从而引发和维持气道炎症<sup>[15]</sup>。

综上所述,NLR、dNLR 升高与老年 COPD 患者急性发作密切相关,NLR、dNLR 对老年 COPD 患者急性发作均具有一定的预测价值,二者联合的预测价值更高。

## 参考文献

- [1] 陈维,樊晶,艾娇,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者肺栓塞的危险因素及 Caprini 血栓风险评估量表的预测价值[J].江苏大学学报(医学版),2019,29(2):142-146.
- [2] 鲍姣丽,平京娜,张会杰,等.AECOPD 患者发生呼吸机相关性肺炎的危险因素及护理对策研究[J].保健医学研究与实践,2022,19(9):93-96.
- [3] 王源,陈丹,孙建,等.血清淀粉样蛋白 A 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊断价值的 Meta 分析[J].感染、炎症、修复,2022,23(2):94-98.
- [4] Wang X, Zhao W, He L, et al. dNLR and TILS can be used as indicators for prognosis and efficacy evaluation of neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(11):13093-13098.
- [5] Pantea M, Iacob D, Bortea CI, et al. Predictive Role of NLR, dNLR, PLR, NLPR, and Other Laboratory Markers in Diagnosing SIRS in Premature Newborns [J]. Clin Pract, 2024, 14(3): 1065-1075.
- [6] 梁振宇,王凤燕,陈荣昌.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)的重要更新解读及展望[J].国际呼吸杂志,2021,41(19):1457-1461.
- [7] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J].国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.
- [8] 马祥兵,龙超,郭健.老年 COPD 合并 RF 患者血清 CysC、IL-6、ACTA 水平变化及与病情急性发作和预后的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(3):531-535.
- [9] 李术环,徐慧莲,郝秋红.PCT、D-D、NLR、Cys-C 与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的相关性以及对预后的预测价值[J].中华保健医学杂志,2023,25(4):426-428.
- [10] Bedel C, Korkut M, Armağan HH. NLR, d-NLR and PLR can be affected by many factors [J]. Int Immunopharmacol, 2021,90:107154.
- [11] 刘欢,黄晓玲,代梦莹,等.Omicron BA.5.2 变异株感染住院患者临床特征及炎症指标对疾病预后的预测作用[J].协和医学杂志,2023,14(5):1038-1045.
- [12] Zinellu A, Zinellu E, Mangoni AA, et al. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute exacerbations of COPD: present and future [J]. Eur Respir Rev, 2022,31(166):220095.
- [13] Kapellos TS, Baßler K, Fujii W, et al. Systemic alterations in neutrophils and their precursors in early-stage chronic obstructive pulmonary disease [J]. Cell Rep, 2023,42(6):112525.
- [14] Ertan Yazar E, Niksarlioglu EY, Yigitbas B, et al. How to Utilize CAT and mMRC Scores to Assess Symptom Status of Patients with COPD in Clinical Practice? [J]. Medeni Med J, 2022, 37(2):173-179.
- [15] Upadhyay P, Wu CW, Pham A, et al. Animal models and mechanisms of tobacco smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2023,26(5):275-305.

(上接第 353 页)

- [8] 贾瑞,王超,李健.PD-L1 失调介导了埃克替尼对 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌的影响[J].医学分子生物学杂志,2023,20(2):129-134.
- [9] 章薇.垂体神经内分泌肿瘤伴肺腺癌转移 1 例并文献复习[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(3):14.
- [10] 刘喜婷,吴玉强,陈曠.培美曲塞联合卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效[J].临床荟萃,2020,35(9):837-840.
- [11] 陈丽君,覃世运,刘旭初,等.吉西他滨或多西他赛联合顺铂化疗治疗 NSCLC 对患者凝血功能 CYFRA21-1 CA199 的影响[J].河北医学,2021,27(9):1566-1571.
- [12] 姚菲菲,郭锋,赵大海.化疗前 ALI、NLR、LMR 水平对野生型晚期非小细胞肺癌患者预后的影响[J].临床肺科杂志,2020,25(8):1212-1217.
- [13] 曹健,成怡楠,梁小红,等.复肺方辅助 TP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效及其血清肿瘤标志物、生活质量的影响[J].世界中西医结合杂志,2023,18(1):173-178.
- [14] 王维,邵敬,吕玉淳,等.胸腔镜下肺叶切除术对 NSCLC 患者临床效果及 TPA、SCC、CYFRA21-1 水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(6):1016-1020.
- [15] 张光照,杜佳辉,袁五营.培美曲塞与多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床对比研究[J].实用医院临床杂志,2021,18(3):56-59.

# 基于 CCTA 评估老年 T2DM 患者冠脉病变程度及其与血脂的关系

肖俊成\* 张汇斌 谢玉海 高续 蒋哲 哈九大 刘伟

**[摘要]** **目的** 基于冠状动脉 CT 血管造影(CCTA)评估老年 2 型糖尿病(T2DM)患者冠脉病变程度及其与血脂的关系。**方法** 选择太和县人民医院 2021 年 2 月至 2024 年 2 月收治的 83 例拟诊冠脉病变的 T2DM 患者,所有患者均进行 CCTA、冠状动脉数字减影血管造影(DSA)检查及血脂 4 项检查。DSA 检查结果为金标准,狭窄率 $<50\%$ 为轻度、 $50\% \leq$ 狭窄率 $<75\%$ 为中度、狭窄率 $\geq 75\%$ 为重度,评估不同狭窄程度血管的管腔内衰减梯度(TAG)差异,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 TAG 诊断血管中重度狭窄的效能;分析血脂水平与 T2DM 患者冠脉血管狭窄程度及 TAG 的关系;对比不同方法诊断 T2DM 患者冠脉血管中重度狭窄的结果,并采用配对四表格卡方检验分析各诊断方法与金标准的一致性。**结果** 本组 83 例 T2DM 患者,共 249 支主干血管,DSA 检查结果显示:60 支血管正常、39 支血管轻度狭窄、80 支血管中度狭窄、70 支重度狭窄。轻度狭窄血管的 TAG $>$ 中度狭窄血管 $>$ 重度狭窄血管,比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );ROC 曲线分析显示,TAG 诊断冠脉血管中重度狭窄的效能较高( $P<0.05$ )。相关性分析显示,冠脉狭窄程度与 TC、TG、LDL-C 水平呈正相关( $P<0.05$ ),与 HDL-C 呈负相关( $P<0.05$ );TAG 与 TC、TG、LDL-C 水平呈负相关( $P<0.05$ ),与 HDL-C 呈正相关( $P<0.05$ )。配对四表格卡方检验显示,CCTA 目测直径法+TAG+血脂联合检测的准确率最高,与 DSA 结果高度一致( $P<0.05$ )。**结论** CCTA 目测直径法联合 TAG、血脂指标可有效诊断 T2DM 患者冠脉主干血管中重度狭窄。

**[关键词]** 2 型糖尿病;冠状动脉狭窄;冠状动脉 CT 血管造影;血脂

## Evaluation of the severity of coronary artery lesions and its relationship with blood lipids in elderly patients with T2DM based on CCTA

XIAO Juncheng\*, ZHANG Huibin, XIE Yuhai, GAO Xu, JIANG Zhe, HA Jiuda, LIU Wei  
(Department of Radiology, Taihe County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236600)

**[ABSTRACT]** **Objective** To evaluate the degree of coronary artery lesion in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on coronary CT angiography (CCTA) and its relationship with blood lipids. **Methods** From February 2021 to February 2024, 83 patients with T2DM who were suspected of coronary artery lesion were selected at Taihe County People's Hospital. All patients received CCTA, digital subtraction angiography (DSA) and four examinations of blood lipids. DSA examination was used as the gold standard, and the stenosis rate  $<50\%$  was taken as mild degree,  $50\% \leq$  stenosis rate  $<75\%$  as moderate degree and stenosis rate  $\geq 75\%$  as severe degree, and the difference in transluminal attenuation gradient (TAG) in vessels with different stenosis degrees was assessed. The receiver operating characteristic curve (ROC) was applied to analyze the efficiency of TAG in the diagnosis of moderate-to-severe vascular stenosis. The relationship between blood lipids levels and coronary artery stenosis degree and TAG in T2DM patients was analyzed, and the results of different diagnostic methods for the diagnosis of moderate-to-severe coronary artery stenosis in patients with T2DM were compared, and the consistency of each diagnostic method with the gold standard was analyzed by paired four-table chi-square test. **Results** There were 249 main vessels in 83 patients with T2DM. DSA showed

基金项目:阜阳市自筹经费科技项目(FK202081065)

作者单位:安徽省太和县人民医院放射影像科,安徽,阜阳 236600

\*通信作者:肖俊成, E-mail: 18755827380@163.com

that 60 vessels were normal, 39 vessels had mild stenosis, 80 vessels had moderate stenosis, and 70 vessels had severe stenosis. The TAG was observed as mild stenosis vessel > moderate stenosis vessel > severe stenosis vessels, with a statistical significance ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis revealed that TAG had a high efficiency in diagnosing moderate-to-severe coronary artery stenosis ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis suggested that the degree of coronary artery stenosis was positively correlated with TC, TG, and LDL-C levels ( $P < 0.05$ ), and was negatively correlated with HDL-C ( $P < 0.05$ ). TAG was negatively correlated with TC, TG, and LDL-C levels ( $P < 0.05$ ), and was positively correlated with HDL-C ( $P < 0.05$ ). Paired four-table chi-square test showed that the accuracy rate of CCTA visual diameter method + TAG + blood lipids was the highest, which was highly consistent with DSA ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The CCTA visual diameter method, combined with TAG and blood lipids can effectively diagnose moderate to severe stenosis of the main coronary artery in patients with T2DM.

[KEY WORDS] T2DM; Coronary artery stenosis; CCTA; Blood lipids

冠脉病变是2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)的心血管系统并发症,也是T2DM患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。冠脉病变随着病程进展会影响心肌血供,引起心肌梗死、心功能衰竭等不良事件<sup>[2]</sup>。目前,临床上诊断冠状动脉病变仍以冠状动脉数字减影血管造影(Digital subtraction angiography, DSA)为金标准,但由于创伤性大导致应用受限。冠状动脉CT血管造影(Coronary CT angiography, CCTA)是一种非侵入性CT成像技术,有无创优势,但其仅能从解剖学层面评价血管,对功能性狭窄的评估效能不足<sup>[3]</sup>。冠状动脉血管管腔内衰减梯度(Transluminal attenuation gradient, TAG)表示冠状动脉血管内每间隔10 mm的CT值变化量,可评估血管功能性病变<sup>[4]</sup>。有研究认为血脂水平与冠状动脉病变有关联性,也可辅助诊断冠脉病变<sup>[5]</sup>。本研究基于CCTA观察T2DM患者冠脉主干血管的TAG变化,并分析其与血脂的关系,以期期为T2DM患者冠脉病变的早期诊断提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择太和县人民医院2021年2月至2024年2月收治的83例拟诊冠脉病变的T2DM患者,男性46例,女性37例;年龄平均(70.84±5.83)岁;体重指数平均(23.15±2.64)kg/m<sup>2</sup>;糖尿病病程(4.5±1.3)年。

纳入标准:①符合T2DM诊断标准<sup>[6]</sup>;②拟诊冠状动脉病变<sup>[7]</sup>;③生命体征平稳;④认知正常,签署知情同意书。排除标准:①碘造影剂过敏;②存在先天性心脏结构畸形、瓣膜病变等其他严重心血管疾病或心血管疾病手术史;③存在全身性感染性疾病或严重肝、肾等脏器功能不全;④妊娠或哺乳期女性;⑤凝血异常或重度贫血患者;⑥存在精神类疾病或严重心理障碍,无法配合检查者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 CCTA 检查

采用螺旋CT扫描仪(256层,飞利浦)检查,首先进行正侧位定位扫描(范围为气管分叉水平至心脏膈面,左右达心外缘10 mm处),选择自动触发扫描方式,兴趣区(ROI)设置在气管隆突下10 mm升主动脉,电压120 kV,电流250 mAs,层厚1.0 mm,层间距1.0 mm。经肘正中静脉注射造影剂(碘海醇)50~90 mL,再次扫描。将获得图像传至EBW工作站进行三维重建,后处理三支主要血管(左旋支、前降支、右冠状动脉)。由2名医师(诊断经验>5年)在双盲原则下进行图像分析。将主干血管的CCTA图像导入Volume软件,冠状动脉开口至管腔横截面积2.0 mm<sup>2</sup>处的中间段每隔1 cm为一个测量点,放置2.0 mm<sup>2</sup>的ROI测量CT值,将测量点至冠脉开口处的距离(mm)为横坐标,CT值为纵坐标,绘制散点图,再以最小二乘法求回归系数,即血管管腔内衰减梯度(TAG)<sup>[8]</sup>。

#### 1.2.2 DSA 检查

所有患者均在CCTA检查后的1周内完成DSA检查。采用数字造影设备(德国,西门子),经股动脉穿刺置入造影导管(6F)并注射造影剂(碘海醇)30 mL,采用多功能造影导管进行常规多体位扫描,主要观察三支主干血管,时间为6个心动周期。由2名医师(诊断经验>5年)按目测直径法在双盲原则下评估血管狭窄程度。

#### 1.2.3 诊断标准

狭窄率<50%为轻度,50%≤狭窄率<75%为中度,狭窄率≥75%为重度。以DSA检查结果为金标准<sup>[7]</sup>。

#### 1.2.4 血脂检测

采集空腹患者静脉血6 mL,使用生化分析仪(西门子,AD-VIA2400型)测定总胆固醇(TC)、

甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。参考范围为:TC>5.2 mmol/L, TG>1.7 mmol/L, HDL-C<1.0 mmol/L, LDL-C>3.4 mmol/L 提示异常<sup>[9]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件统计数据。计数资料以n(%)表示,采用卡方检验;计量资料经检验均符合正态分布,以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间采用t检验,多组间用F检验;血管TAG诊断T2DM患者冠脉血管中重度狭窄的效能采用受试者工作特征曲线(ROC)分析;血脂四项与冠脉狭窄程度的相关性采用spearman分析,与TAG的相关性采用pearson分析;不同诊断方法诊断T2DM患者冠脉血管中重度狭窄的结果与金标准的一致性分析采用配对四表格卡方检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 T2DM患者不同狭窄程度血管的TAG比较

本组83例T2DM患者,共249支主干血管,DSA检查结果显示:60支血管正常、39支轻度狭窄、80支中度狭窄、70支重度狭窄。轻度狭窄血管的TAG>中度狭窄血管>重度狭窄血管(F=706.602, P<0.001)。见表1。

表1 不同狭窄程度血管的TAG比较(Hu/10 mm)

| 血管狭窄程度 | 血管支数 | TAG                     |
|--------|------|-------------------------|
| 正常     | 60   | -2.17±0.43              |
| 轻度     | 39   | -2.28±0.50 <sup>a</sup> |
| 中度     | 80   | -3.74±0.80 <sup>b</sup> |
| 重度     | 70   | -11.49±2.22             |
| F值     |      | 759.000                 |
| P值     |      | <0.001                  |

注:与中度狭窄比较,<sup>a</sup>P<0.05;与重度狭窄比较,<sup>b</sup>P<0.05。

### 2.2 血管TAG诊断T2DM患者冠脉血管中重度狭窄的效能分析

ROC曲线分析显示,TAG诊断冠脉血管中重

度狭窄的AUC为0.955,敏感度为89.33%,特异度为91.92%,95%CI为0.921~0.977。见图1。

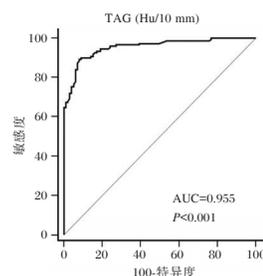


图1 血管TAG诊断T2DM患者冠脉血管中重度狭窄的ROC曲线

### 2.3 不同血脂水平的T2DM患者冠脉血管狭窄程度、TAG比较

血脂指标TC、TG、HDL-C、LDL-C异常患者的血管中重度狭窄比例、TAG≤-3.79 Hu/10 mm的比例均高于血脂指标正常的患者(P<0.05)。见表2。

### 2.4 T2DM患者血脂水平与冠脉狭窄程度及TAG的相关性

相关性分析显示,冠脉狭窄程度与TC、TG、LDL-C水平呈正相关(P<0.05),与HDL-C呈负相关(P<0.05);TAG与TC、TG、LDL-C水平呈负相关(P<0.05),与HDL-C呈正相关(P<0.05)。见表3。

表3 T2DM患者血脂水平与冠脉狭窄程度及TAG的相关性

| 血脂指标          | DSA 检查结果 |        | TAG    |        |
|---------------|----------|--------|--------|--------|
|               | r值       | P值     | r值     | P值     |
| TC(mmol/L)    | 0.447    | <0.001 | -0.359 | <0.001 |
| TG(mmol/L)    | 0.431    | <0.001 | -0.382 | <0.001 |
| HDL-C(mmol/L) | -0.367   | 0.001  | 0.405  | <0.001 |
| LDL-C(mmol/L) | 0.328    | 0.003  | -0.422 | <0.001 |

### 2.5 不同诊断方法诊断T2DM患者冠脉血管中重度狭窄的效能分析

以DSA检查结果为金标准,CCTA目测直径法+TAG+血脂联合检测的准确率最高,与DSA结果高度一致。见表4、5。

表2 不同血脂水平的T2DM患者冠脉血管狭窄程度、TAG比较[n(%)]

| 血脂指标          | 正常/轻度(n=99)  | 中重度(n=150) | χ <sup>2</sup> 值 | P值     | TAG(Hu/10 mm) |               | χ <sup>2</sup> 值 | P值     |       |
|---------------|--------------|------------|------------------|--------|---------------|---------------|------------------|--------|-------|
|               |              |            |                  |        | >-3.79(n=107) | ≤-3.79(n=142) |                  |        |       |
| TC(mmol/L)    | >5.7(n=120)  | 32(26.67)  | 88(73.33)        | 16.577 | 0.000         | 40(33.33)     | 80(66.67)        | 8.781  | 0.003 |
|               | ≤5.7(n=129)  | 67(51.94)  | 62(48.06)        |        |               | 67(51.94)     | 62(48.06)        |        |       |
| TG(mmol/L)    | >1.7(n=111)  | 31(27.93)  | 80(72.07)        | 11.705 | 0.001         | 34(30.63)     | 77(69.37)        | 12.448 | 0.000 |
|               | ≤1.7(n=138)  | 68(49.28)  | 70(50.72)        |        |               | 73(52.90)     | 65(47.10)        |        |       |
| HDL-C(mmol/L) | <1.0(n=134)  | 44(32.84)  | 90(67.16)        | 5.806  | 0.016         | 44(32.84)     | 90(67.16)        | 12.164 | 0.000 |
|               | ≥1.0(n=115)  | 55(47.83)  | 60(52.17)        |        |               | 63(54.78)     | 52(45.22)        |        |       |
| LDL-C(mmol/L) | >3.15(n=125) | 40(32.00)  | 85(68.00)        | 6.309  | 0.012         | 40(32.00)     | 85(68.00)        | 12.330 | 0.000 |
|               | ≤3.15(n=124) | 59(47.58)  | 65(52.42)        |        |               | 67(54.03)     | 57(45.97)        |        |       |

表4 不同诊断方法诊断T2DM患者冠脉血管中重度狭窄的结果比较

| 诊断方法              |         | DSA     |       | 合计  |
|-------------------|---------|---------|-------|-----|
|                   |         | 正常/轻度狭窄 | 中重度狭窄 |     |
| CCTA 目测直径法        | 正常/轻度狭窄 | 123     | 28    | 151 |
|                   | 中重度狭窄   | 27      | 71    | 98  |
| 血脂                | 正常/轻度狭窄 | 101     | 25    | 126 |
|                   | 中重度狭窄   | 49      | 74    | 123 |
| CCTA 目测直径法+TAG+血脂 | 正常/轻度狭窄 | 147     | 15    | 162 |
|                   | 中重度狭窄   | 3       | 84    | 87  |
| 合计                |         | 150     | 99    | 249 |

表5 不同诊断方法诊断T2DM患者冠脉血管中重度狭窄的效能分析

| 诊断方法              | 敏感度(%) | 特异度(%) | 准确率(%) | 阳性预测值(%) | 阴性预测值(%) | Kappa值 |
|-------------------|--------|--------|--------|----------|----------|--------|
| CCTA 目测直径法        | 82.00  | 71.72  | 77.91  | 81.46    | 72.45    | 0.538  |
| 血脂                | 67.33  | 74.75  | 70.28  | 80.16    | 60.16    | 0.404  |
| CCTA 目测直径法+TAG+血脂 | 98.00  | 84.85  | 92.77  | 90.74    | 96.55    | 0.846  |

### 3 讨论

CCTA对冠状动脉狭窄的诊断准确率尚存争议。本研究结果显示,CCTA传统目测直径法诊断T2DM患者冠脉血管狭窄的准确率为77.91%,与DSA的一致性一般,这与黄群等<sup>[8]</sup>的研究数据接近。推测因为CCTA传统目测直径法仅能从解剖层面评价血管病变,无法评价功能性狭窄,且钙化病变易产生伪影影响结果判读;此外,造影剂用量存在个体差异,可能影响结果准确性。

目前在国外有研究证实TAG在冠状动脉血管病变诊断中的应用价值<sup>[10]</sup>。本研究发现不同狭窄程度血管的TAG比较有明显差异,与李小玉等<sup>[11]</sup>的研究结论一致。进一步采用ROC曲线分析,结果表明TAG对T2DM患者冠脉血管的中重度狭窄有诊断效能。冠状动脉中重度狭窄血管内血流量已严重影响到心脏血供,血管腔内CT值变化较为明显,而TAG即通过观察血管腔内CT值变化评价冠状动脉血管的功能性狭窄。TAG不需额外扫描、安全性较高,检查所承担的经济负担也较低,缺点在于TAG结果可能受侧支循环及末梢血管疾病的影响,准确性低,只可作为辅助诊断指标。

TG、TC、LDL等在冠脉血管病变中发挥着重要作用,高水平的TG、TC、LDL会导致炎症因子过度产生,而炎症反应又会干扰脂质代谢,使得脂质在血液中沉积,增加血液黏度,增加血管腔斑块的

形成风险<sup>[12-14]</sup>。本研究结果显示,冠脉狭窄程度与TC、TG、LDL-C水平呈正相关,与HDL-C呈负相关,与既往研究结论相符<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,TAG与TC、TG、LDL-C水平呈负相关,与HDL-C呈正相关,推测因为高血脂可能通过影响冠脉血管内血液黏度影响血液流速及造影剂密度,导致CT值变化;且高血脂患者的血管粥样硬化病变风险越高,冠脉血管功能性狭窄率也越高,CT值变化越明显。

本研究将TAG及血脂指标作为辅助诊断指标,结果显示可显著提升诊断效能,CCTA目测直径法+TAG+血脂联合诊断T2DM患者冠脉血管中重度狭窄的准确率为92.77%,与DSA结果高度一致。CCTA目测直径法无法评估血管功能性狭窄,TAG通过观察血管内CT值变化评估血管功能性狭窄,起到互补效果,但二者联合检测仍无法避免个体造影剂用量差异、造影剂密度及侧支血管循环等的影响。再联合血脂检测则可从病因层面评估血管狭窄程度,提高诊断准确性。

综上所述,基于CCTA观察TAG发现,TAG与T2DM患者血脂异常及冠脉血管狭窄程度均有相关性,且CCTA目测直径法联合TAG、血脂指标可显著提升诊断T2DM患者冠脉主干血管中重度狭窄的效能。

### 参考文献

- [1] 陈伟国,朱萧玲,常盼,等. 2型糖尿病患者冠状动脉狭窄程度危险因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(6): 672-674+686.
- [2] Sulava EF, Johnson JC. Management of Coronary Artery Disease[J]. Surg Clin North Am, 2022, 102(3): 449-464.
- [3] 中华医学会心血管病学分会心血管病影像学组,稳定性冠心病无创影像检查路径的专家共识写作组. 稳定性冠心病无创影像检查路径的专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2017, 25(10): 541-549.
- [4] Kim HY, Yong HS, Kim EJ, et al. Value of transluminal attenuation gradient of stress CCTA for diagnosis of haemodynamically significant coronary artery stenosis using wide-area detector CT in patients with coronary artery disease: comparison with stress perfusion CMR[J]. Cardiovasc J Afr, 2018, 29(1): 16-21.
- [5] Matulevičiūtė I, Tatarūnas V, Skipskis V, et al. Coronary artery disease, its associations with ocular, genetic and blood lipid parameters[J]. Eye (Lond), 2024, 38(2): 372-379.
- [6] 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会分级诊疗与基层管理糖尿病学组. 2型糖尿病分级诊疗与质量管理专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(5): 38-53.

## 肠杆菌目产碳青霉烯酶基因型分析

刘振嘉 杨春霞 毛熠 王鹏 范欣\*

**[摘要]** **目的** 了解首都医科大学附属北京朝阳医院耐碳青霉烯类药物肠杆菌目细菌的菌种分布及其携带碳青霉烯酶基因的类型,为临床提供合理用药依据;验证检测碳青霉烯酶胶体金方法的特异性和敏感性。**方法** 收集首都医科大学附属北京朝阳医院2019年1月至2020年12月临床标本中分离的碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌178株,分析其菌种分布,通过PCR和测序检测碳青霉烯酶基因亚型,并与碳青霉烯酶胶体金法检测结果比较两者的一致性。**结果** 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌主要来源于下呼吸道标本,以肺炎克雷伯菌最为常见(77.53%)其次为大肠埃希菌(10.67%)和阴沟肠杆菌复合群(6.74%),耐药基因分型有 $bla_{KPC-2}$ (78.09%)、 $bla_{NDM-1}$ (6.48%)、 $bla_{NDM-5}$ (10.67%)、 $bla_{IMP-4}$ (1.12%)、 $bla_{IMP-26}$ (1.69%)和 $bla_{OXA-23}$ (0.56%)。肺炎克雷伯菌以产KPC-2型碳青霉烯酶为主,大肠埃希菌主要产NDM-5型碳青霉烯酶,而阴沟肠杆菌复合群主要产NDM-1和IMP-26。以PCR测序为金标准,检测碳青霉烯酶胶体金方法的敏感性为100%,特异性为99.26%。**结论** 首都医科大学附属北京朝阳医院耐碳青霉烯类药物肠杆菌目细菌以产KPC、NDM和IMP型碳青霉烯酶为主要的耐药机制;胶体金方法可以快速准确地检测KPC和NDM两种碳青霉烯酶。

**[关键词]** 肠杆菌目;碳青霉烯酶;基因分型;胶体金

### Analysis of the carbapenemase genotypes in enterobacteriaceae

LIU Zhenjia, YANG Chunxia, MAO Yi, WANG Peng, FAN Xin\*

(Department of Infection and Clinical Microbiology, Beijing Institute of Respiratory Medicine and Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100020)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the distribution of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and the types of carbapenem genes, and provide basis for rational drug use in clinic; to verify the specificity and sensitivity of colloidal gold method for detecting carbapenemase. **Methods** A total of 178 strains of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae were isolated from clinical specimens at Beijing Chao-yang Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2019 to December 2020 were collected. The distribution of the strains was analyzed, carbapenem gene subtypes were detected using PCR and sequencing, and the consistency between colloidal gold method and the gold standard was compared. **Results** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae mainly come from lower respiratory tract specimens, with *Klebsiella pneumoniae* being the most common (77.53%), followed by *Escherichia coli* (10.67%) and *Enterobacter cloacae* complex (6.74%). The genotypes identified were  $bla_{KPC-2}$  (78.09%),  $bla_{NDM-1}$  (6.48%),  $bla_{NDM-5}$  (10.67%),  $bla_{IMP-4}$  (1.12%)  $bla_{IMP-26}$  (1.69%), and  $bla_{OXA-23}$  (0.56%). *Klebsiella pneumoniae* mainly produces KPC-2 carbapenemase, *Escherichia coli* mainly produces NDM-5 carbapenemase, while *Enterobacter cloacae* complex mainly produces NDM-1 and IMP-26. When compared to PCR and sequencing, the colloidal gold method showed a sensitivity of 100% and specificity of 99.26%. **Conclusion** The resistance mechanism of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Beijing Chao-Yang Hospital affiliated to Capital Medical University mainly involves the production of KPC, NDM, and IMP carbapenemase. The immunochromogenic method can quickly and accurately detect KPC and NDM.

**[KEY WORDS]** Enterobacteriaceae; Carbapenemase; Genotyping; Colloidal gold

作者单位:首都医科大学附属北京朝阳医院-北京市呼吸疾病研究所,感染和临床微生物科,北京 100020

\*通信作者:范欣, E-mail: fanxin12356@163.com

耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)检出率逐年快速上升,已成为全球公共卫生的热点问题。我国细菌耐药监测网2014~2019年细菌耐药性监测报告,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出率从2014年的6.4%上升至2019年的10.9%<sup>[1-2]</sup>。CRE增加了临床治疗的失败率和患者的死亡率,存在院内耐药菌流行的风险<sup>[3]</sup>。产碳青霉烯酶是肠杆菌目细菌对碳青霉烯类药物最主要的耐药机制<sup>[4]</sup>。由于不同的抗菌药物可以抑制碳青霉烯酶的某些特定类型,准确、快速地对CRE产生的碳青霉烯酶进行分型,对于临床抗菌药物的选择和院感防控具有重要的意义<sup>[5]</sup>。本研究以临床收集的178株CRE为研究对象,利用PCR测序的方法分析首都医科大学附属北京朝阳医院CRE产生碳青霉烯酶的基因型分布,为临床用药和院感防控提供依据;以PCR测序方法为金标准,评估检测碳青霉烯酶胶体金方法的特异性和敏感性。

## 1 材料与方法

### 1.1 菌株收集

收集首都医科大学附属北京朝阳医院2019年1月至2020年12月临床标本中分离的178株CRE。CRE判断标准严格遵守美国疾病预防控制中心关于CRE的定义<sup>[6]</sup>:对亚胺培南、美罗培南、厄他培南或多利培南任何一种碳青霉烯类耐药者;对于天然对亚胺培南敏感性降低的细菌(如摩根菌属、变形杆菌属和普罗威登菌属等),需参考除亚胺培南外的其他碳青霉烯类抗菌药物的药敏结果。质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 PCR及测序检测耐药基因

采用热裂解法提取菌株DNA,PCR法检测菌株碳青霉烯酶基因 $bla_{KPC}$ 、 $bla_{NDM}$ 、 $bla_{VIM}$ 、 $bla_{IMP}$ 、 $bla_{OXA-23}$ 及 $bla_{OXA-48}$ ,引物序列参考相关文<sup>[7-9]</sup>,扩增体系如下:95℃预变性5 min,(95℃变性45 s、60℃退火45 s、72℃延伸1 min)共35个循环,最后72℃延伸8 min。PCR产物电泳并测序。

#### 1.2.2 胶体金法检测酶型

采用KPC、NDM、VIM、IMP-4、OXA-23及OXA-48碳青霉烯酶胶体金方法,按照试剂说明书对待测菌株进行检测。

### 1.2.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据分析。计数资料以 $n$ 或%表示。

## 2 结果

### 2.1 菌株分布

收集178株CRE菌株主要来源于重症监护室(intensive care unit, ICU)患者的痰和支气管肺泡灌洗液等下呼吸道标本。分离的菌株最多的是肺炎克雷伯菌,占77.53%,其次为大肠埃希菌19株(10.67%),阴沟肠杆菌复合群12株(6.74%)。见表1。

表1 CRE菌株分布

| 标本来源及菌种分布 | 株数  | 构成比(%) |
|-----------|-----|--------|
| ICU       | 90  | 50.56  |
| 普通病房      | 64  | 35.96  |
| 门急诊       | 24  | 13.48  |
| 血液        | 17  | 9.55   |
| 下呼吸道标本    | 98  | 55.06  |
| 尿液        | 33  | 18.54  |
| 其他        | 30  | 16.85  |
| 大肠埃希菌     | 19  | 10.67  |
| 肺炎克雷伯菌    | 138 | 77.53  |
| 阴沟肠杆菌复合群  | 12  | 6.74   |
| 产酸克雷伯菌    | 2   | 1.12   |
| 产气肠杆菌     | 3   | 1.69   |
| 弗劳地柠檬酸杆菌  | 3   | 1.69   |
| 摩根菌属      | 1   | 0.56   |
| 总计        | 178 | 100.00 |

### 2.2 CRE碳青霉烯酶基因分型

178株CRE中共有174株(97.75%)检出碳青霉烯酶基因,其中1株阴沟肠杆菌复合群检测到 $bla_{NDM}$ 和 $bla_{IMP}$ 两种耐药基因。检测出 $bla_{KPC}$ 基因的菌株为139株(78.09%),测序比对均为 $bla_{KPC-2}$ 。检测出 $bla_{NDM}$ 基因的菌株为30株(16.85%),测序比对11株为 $bla_{NDM-1}$ ,19株为 $bla_{NDM-5}$ 。检测出 $bla_{IMP}$ 基因的菌株为5株(2.81%)其中2株为 $bla_{IMP-4}$ ,3株为 $bla_{IMP-26}$ 。1株摩氏摩根菌检出 $bla_{OXA-23}$ 、 $bla_{VIM}$ 和 $bla_{OXA-48}$ 未被检出。见表2。

### 2.3 胶体金方法的敏感性和特异性

胶体金方法检测KPC和NDM型碳青霉烯酶与PCR方法检测结果高度一致,仅有4例IMP-4结果不符——1例假阳性,3例为IMP-4突变体IMP-26。以PCR测序方法为金标准,根据公式敏感性=真阳性/(真阳性+假阴性),特异性=真阴性/(真阴性+假阳性),阳性预测值=真阳性/(真阳性+

表2 CRE耐药基因分型

| 菌名       | 耐药基因                        |                             |                             |                             |                              |                              |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
|          | <i>bla</i> <sub>KPC-2</sub> | <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub> | <i>bla</i> <sub>NDM-5</sub> | <i>bla</i> <sub>IMP-4</sub> | <i>bla</i> <sub>IMP-26</sub> | <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub> |
| 大肠埃希菌    | 1                           | 2                           | 15                          | 0                           | 0                            | 0                            |
| 肺炎克雷伯菌   | 135                         | 1                           | 0                           | 1                           | 0                            | 0                            |
| 阴沟肠杆菌复合群 | 1                           | 6                           | 2                           | 1                           | 3                            | 0                            |
| 产酸克雷伯菌   | 1                           | 1                           | 0                           | 0                           | 0                            | 0                            |
| 产气克雷伯菌   | 0                           | 1                           | 0                           | 0                           | 0                            | 0                            |
| 弗劳地柠檬酸杆菌 | 1                           | 0                           | 2                           | 0                           | 0                            | 0                            |
| 摩氏摩根菌    | 0                           | 0                           | 0                           | 0                           | 0                            | 1                            |

假阳性), 阴性预测值=真阴性/(真阴性+假阴性), 胶体金方法的敏感性为100%, 特异性为99.26%, 阳性预测值为97.72%, 阴性预测值为100%。见表3。

表3 PCR和胶体金方法结果分析

| 检测方法 |   | PCR法 |     | 合计  |
|------|---|------|-----|-----|
|      |   | +    | -   |     |
| 胶体金法 | + | 172  | 4   | 176 |
|      | - | 0    | 536 | 536 |
| 合计   |   | 172  | 540 | 712 |

### 3 讨论

本研究结果显示, 2019-2020年期间50.56%的CRE菌株来源于ICU, 55.06%的CRE来自下呼吸道标本, 与国内研究数据相符合<sup>[10]</sup>。首都医科大学附属北京朝阳医院耐碳青霉烯大肠埃希菌(*Carbapenem resistant Escherichia coli*, CREC)的检出率是1.5%, 与全国CREC数据相符; 而耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(*Carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae*, CRKP)的检出率是16.45%, 明显高于全国CRKP数据<sup>[2]</sup>。这应该引起临床科室, 尤其是ICU和院感防控的重视, 在日常治疗工作中选择恰当的抗菌药物治疗方案并实施适当的感染控制措施。

肠杆菌目细菌对碳青霉烯类药物耐药最主要的机制是产生碳青霉烯酶<sup>[5]</sup>。少数菌株对碳青霉烯类药物耐药的机制是产生超广谱 $\beta$ -内酰胺酶和/或AmpC酶合并外膜孔蛋白表达下调或缺失。本研究数据表明, 首都医科大学附属北京朝阳医院的CRE耐药机制以产KPC、NDM和IMP型碳青霉烯酶为主。其中, KPC最为常见, 在本研究中占比高达78.09%, 其基因分型全部为KPC-2型, 这与国内的相关研究一致<sup>[11]</sup>。因此酶型被新型酶抑制剂阿维巴坦、雷利巴坦和法硼巴坦所抑制, 故上述药物可作为临床治疗CRE, 尤其是CRKP感染的首选。本研究中CERC主要产NDM-5型碳青霉烯

酶, 阴沟肠杆菌复合群主要产NDM-1和IMP-26碳青霉烯酶。NDM和IMP都属于金属酶, 虽不能被 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂所抑制, 但不易水解氨曲南, 所以临床治疗CERC和耐碳青霉烯阴沟肠杆菌复合群感染时更应考虑氨曲南的联合用药。其中, NDM-5是NDM-1变体之一, 具有更强的水解 $\beta$ -内酰胺类抗生素的能力<sup>[12-13]</sup>。IMP-26是IMP-4的突变体, 自从新加坡首次报道后<sup>[14]</sup>, 亦在我国各地陆续被发现<sup>[15-17]</sup>, 其对美罗培南抗性明显高于表达IMP-1的菌株<sup>[18]</sup>。本研究还发现一株摩氏摩根菌产OXA-23型碳青霉烯酶, 而OXA-23型碳青霉烯酶是鲍曼不动杆菌耐药的主要原因, 很少用于CRE的检测, 这可能是耐药基因在不同菌种间横向传播的结果, 需要实验室进一步验证。本研究未检出VIM和OXA-48型, 可能因为这两个型别未在首都医院大学附属北京朝阳医院流行传播, 后续实验室需长期关注CRE样本并进行分析。

针对不同的碳青霉烯酶, 临床需选用不同的抗生素治疗方案<sup>[19]</sup>。因此, 快速明确CRE产生碳青霉烯酶的酶型对临床诊断有重要的参考价值。目前实验室检测碳青霉烯酶的方法分为表型检测和基因型检测<sup>[5]</sup>, 其中表型检测并不能精确报告具体的碳青霉烯酶酶型, 而基因型检测中以PCR为基础的方法操作较为复杂且耗时较长。胶体金方法为酶免疫层析技术, 操作简易, 15 min报告结果。本研究以178株CRE为研究对象, 利用胶体金方法检测碳青霉烯酶类型, 并与PCR基因检测结果比较, 胶体金方法检测KPC和NDM型碳青霉烯酶与PCR方法检测结果具有高度的一致性, 若IMP-4试剂能进一步优化, 其检测优势将进一步提升。胶体金方法与专家共识推荐的mCIM和碳青霉烯酶抑制剂增强试验相比较, 具有操作简单、耗时短、不受实验条件限制等优点, 尤其适合基层实验室使用。

本研究数据表明, 首都医科大学附属北京朝阳医院CRE以产KPC、NDM和IMP型碳青霉烯酶为主要耐药机制, 胶体金方法可快速准确地检测KPC和NDM两种碳青霉烯酶, 从而为临床用药提供重要实验室依据。

### 参考文献

- [1] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网2014-2019年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(2): 175-179.

- [2] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网2014-2019年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1):15-31.
- [3] Pudpong K, Pattharachayakul S, Santimaleeworagun W, et al. Association Between Types of Carbapenemase and Clinical Outcomes of Infection Due to Carbapenem Resistance Enterobacteriales[J]. Infect Drug Resist, 2022, 13(15):3025-3037.
- [4] Tilahun M, Kassa Y, Gedefie A, et al. Emerging Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infection, Its Epidemiology and Novel Treatment Options: A Review[J]. Infect Drug Resist, 2021, 21(14):4363-4374.
- [5] 喻华, 徐雪松, 李敏, 等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识(第二版)[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(4):463-474.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae(CRE)[S]. 2015.
- [7] Hosseinzadeh Z, Sedigh Ebrahim-Saraie H, Sarvari J, et al. Emerge of bla<sub>NDM-1</sub> and bla<sub>OXA-48-like</sub> harboring carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospitalized patients in southwestern Iran[J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(6):536-540.
- [8] Poire L, Walsh TR, Cuvillier V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired cabapenemase genes.[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 70(1):119-123.
- [9] 冯丽娜, 李从荣, 杨勇文, 等. 肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶基因型研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2018, 12(4):334-340.
- [10] 郭玲, 王美玲, 叶丽艳, 等. 某院2017-2018年耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌检测及分析方法[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7):807-811+815.
- [11] 陈晨, 周俊英, 李一荣, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的耐药基因及同源性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(5):683-686.
- [12] Wang Y, Sun X, Kong F, et al. Specific NDM-1 Inhibitor of Isoliquiritin Enhances the Activity of Meropenem against NDM-1-positive Enterobacteriaceae in vitro[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(6):2162.
- [13] Ali A, Gupta D, Srivastava G, et al. Molecular and computational approaches to understand resistance of New Delhi metallo  $\beta$ -lactamase variants (NDM-1, NDM-4, NDM-5, NDM-6, NDM-7)-producing strains against carbapenems[J]. J Biomol Struct Dyn, 2019, 37(8):2061-2071.
- [14] Koh TH, Khoo CT, Tan TT, et al. Multilocus sequence types of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Singapore carrying metallo-beta-lactamase genes, including the novel bla (IMP-26) gene[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(7):2563-2564.
- [15] 叶青, 邵文霞, 王青青, 等. 一株产碳青霉烯酶 IMP-26 阴沟肠杆菌的分离鉴定[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2012, 32(4):339.
- [16] Jin C, Zhou F, Cui Q, et al. Molecular Characteristics of Carbapenem-Resistant *Enterobacter cloacae* in a Tertiary Hospital in China[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13:1575-1581.
- [17] Gou JJ, Liu N, Guo LH, et al. Carbapenem-Resistant *Enterobacter hormaechei* ST1103 with IMP-26 Carbapenemase and ESBL Gene bla<sub>SHV-17B</sub>[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13:597-605.
- [18] Tada T, Nhung PH, Miyoshi-Akiyama T, et al. Multidrug-resistant sequence type 235 *pseudomonas aeruginosa* clinical isolates producing IMP-26 with increased carbapenem-hydrolyzing activities in Vietnam [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(11):6853-6858.
- [19] 《 $\beta$ -内酰胺类抗生素/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识》编写专家组.  $\beta$ -内酰胺类抗生素/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020年版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10):738-747.

(上接第361页)

- [7] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学(第9版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:218-227.
- [8] Choi JH, Koo BK, Yoon YE, et al. Diagnostic performance of intracoronary gradient-based methods by coronary computed tomography angiography for the evaluation of physiologically significant coronary artery stenoses: a validation study with fractional flow reserve[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012, 13(12):1001-1007.
- [9] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(1):15-35.
- [10] 黄群, 李芳, 胡绮莉, 等. 管腔内CT值对冠状动脉狭窄程度的评估价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(2):248-253.
- [11] Park JY, Kang EJ, Kim MH, et al. Assessment of coronary spasms with transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography[J]. PLoS One, 2022, 17(7):e0271189.
- [12] Von Felten E, Benz DC, Benetos G, et al. Transluminal attenuation gradient derived from coronary CT angiography to predict ischemia in SPECT myocardial perfusion imaging: Effect of coronary cross-sectional area [J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(1):350-358.
- [13] 李小玉, 翟宁, 宫凤玲, 等. CT对冠状动脉管腔内衰减梯度与其狭窄程度关系的评价作用[J]. 山东医药, 2018, 58(1):54-56.
- [14] Pagliaro BR, Cannata F, Stefanini GG, et al. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(1):53-65.
- [15] Bhansali S, Yadav AK, Bakshi C, et al. Interleukin-35 Mitigates ox-LDL-Induced Proatherogenic Effects via Modulating miRNAs Associated with Coronary Artery Disease (CAD) [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023, 37(4):667-682.

# 胃癌根治术联合洛铂对胃癌患者T细胞、ONECUT2及YAP水平的影响

徐毅\* 唐岩 韩栓柱 李冬杨 张欣萍

**[摘要]** **目的** 探究胃癌根治术联合洛铂对胃癌患者T细胞、ONECUT2(OC-2)及YAP水平的影响。**方法** 选取2021年3月至2022年2月于南阳市第一人民医院行治疗的胃癌患者82例,按照不同治疗方法分为对照组(胃癌根治术+卡培他滨)41例、联合组(胃癌根治术+卡培他滨+洛铂化疗)41例。采用脱氧核苷酸末端转移酶(TUNEL)检测细胞凋亡率;采用流式细胞仪检测CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T;采用免疫印迹检测胃癌组织中p-YAP、YAP、OC-2水平;参照实体瘤疗效评价标准RECIST评估临床疗效;随访2年,记录患者2年生存率。**结果** 对照组胃癌组织中细胞凋亡积分光密度值低于联合组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );化疗前,对照组及联合组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后1d,与对照组相比,联合组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>降低,CD8<sup>+</sup>升高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后2周,对照组及联合组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );对照组p-YAP、YAP、OC-2蛋白表达水平高于联合组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组治疗有效率低于联合组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者均进行2年随访,中途无脱落,对照组死亡21例,生存20例,生存率为48.78%;联合组死亡12例,生存29例,生存率为70.73%,联合组2年生存率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 胃癌根治术联合洛铂治疗可调控胃癌患者YAP表达,提高疗效及生存率,减少免疫功能损伤。

**[关键词]** 胃癌根治术;洛铂;胃癌患者;T细胞;YAP

## Effects of radical gastrectomy combined with loperatin on T cells, ONECUT2 and YAP levels in patients with gastric cancer

XU Yi\*, TANG Yan, HAN Shuanzhu, LI Dongyang, ZHANG Xinping

(Department of Gastrointestinal Surgery, Nanyang First People's Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effects of radical gastrectomy combined with loperatin on T cells, ONECUT2 (OC-2) and YAP levels in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 82 patients with gastric cancer who were treated at Nanyang First People's Hospital from March 2021 to February 2022 were selected and divided into a control group (radical gastrectomy + capecitabine) with 41 cases and a combination group (radical gastrectomy + capecitabine + loperatin chemotherapy) with 41 cases according to different treatment methods. The apoptosis rate was detected by Terminal deoxynucleotidyl transferase (TUNEL). CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T were detected by flow cytometry. The levels of p-YAP, YAP and OC-2 in gastric cancer tissues were detected by Western blot. The clinical efficacy was evaluated according to RECIST, the standard of solid tumor efficacy evaluation. The patients were followed up for 2 years and the 2-year survival rate was recorded. **Results** The integral optical density of apoptosis in the control group was lower than that in the combined group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Before chemotherapy, there was no significant difference in CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> between the control group and the combination group ( $P>0.05$ ). One day after treatment, CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> were decreased and CD8<sup>+</sup> were increased in the combination group compared with the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Two weeks after treatment, there was no significant difference in CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> between the control group and the com-

基金项目:江苏省放射医学与防护重点实验室开放课题(KJS2242)

作者单位:南阳市第一人民医院胃肠外科,河南,南阳 473000

\*通信作者:徐毅, E-mail: mxl88992@163.com

bination group ( $P>0.05$ ). The protein expression levels of P-YAP, YAP, and OC-2 in the control group were higher than those in the combination group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The treatment effective rate in the control group was lower than that in the combination group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The patients in both groups were followed up for 2 years, and there was no shedding during the course. In the control group, 21 cases died and 20 cases survived, with a survival rate of 48.78%. There were 12 deaths and 29 survival cases in the combined group, and the survival rate was 70.73%. The 2-year survival rate in the combined group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Radical gastrectomy combined with loplatin can regulate YAP expression in patients with gastric cancer, improve efficacy and survival rates, and reduce immune function injury.

**[KEY WORDS]** Radical gastrectomy; Lobaplatin; Patients with gastric cancer; T cells; YAP

胃癌作为常见的消化道恶性肿瘤,胃癌根治术是其主要治疗手段<sup>[1]</sup>。术后辅助化疗能延长患者生存期、降低局部复发风险,不过目前术后标准辅助方案尚未统一。洛铂作为第3代铂类化疗药,分子量大、水溶性强、稳定性高,可作用于DNA抑制癌细胞有丝分裂。胃癌发病涉及多个蛋白异常表达。信号转导蛋白YAP参与Hippo信号通路,对肿瘤发生起关键调控作用<sup>[2]</sup>;转录因子ONECUT2(OC-2)在胃癌中常过表达,可促使肿瘤细胞异常增殖。T细胞亚群影响胃癌发展与转移,会降低机体免疫功能,加速肿瘤转移。洛铂抗肿瘤作用广泛,本文旨在探究胃癌根治术联合洛铂对T细胞、OC-2及YAP水平的影响,以期为后续研究提供参考。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选取2021年3月至2022年2月于南阳市第一人民医院行治疗的患者82例,按照不同治疗方法分为对照组(胃癌根治术+卡培他滨)、联合组(胃癌根治术+卡培他滨+洛铂化疗)各41例。两组基本资料比

较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。本实验经本院伦理委员会批准,受试者或家属已签署同意书。

纳入标准:①符合《胃癌规范化诊疗指南》<sup>[3]</sup>中胃癌相关诊断标准;②经超声内镜、组织病理学等多项检查确诊,且处于进展期;③各项生命体征正常;④术前评估结果显示可行全腹腔镜远端胃癌D2根治术治疗;⑤临床分期Ⅱa~Ⅲa;⑥美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2分。排除标准:①血液、免疫系统疾病;②手术相关禁忌证;③精神类疾病;④肿瘤转移征象;⑤重要器官功能异常;⑥依从性差不能配合完成治疗者。

### 1.2 治疗方法

两组均行手术治疗,患者全麻,平卧位,上腹正中切口,进入腹腔,探查无壁层腹膜转移、无腹腔脏器侵犯后,游离大网膜、横结肠前叶,清扫淋巴结,于肿瘤病变边界上、下5cm离断胃,行胃-十二指肠吻合重建消化道,止血逐层缝合切口同时留置引流管。对照组应用卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>,第1~14 d,2次/d口服,3周/1疗程。联合组在对照

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

| 指标         |          | 对照组( $n=41$ ) | 联合组( $n=41$ ) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值 |
|------------|----------|---------------|---------------|--------------|-------|
| 性别         | 男        | 27(65.85)     | 25(60.98)     | 0.210        | 0.645 |
|            | 女        | 14(34.15)     | 16(39.02)     |              |       |
| 平均年龄(岁)    |          | 45.64±5.27    | 46.22±5.08    | 0.507        | 0.613 |
| 平均肿瘤直径(cm) |          | 4.67±0.79     | 4.73±0.82     | 0.337        | 0.736 |
| 肿瘤分期       | Ⅱ期       | 23(56.10)     | 25(60.98)     | 0.478        | 0.924 |
|            | Ⅲ期       | 18(43.90)     | 16(39.02)     |              |       |
| 组织分化       | 高分化      | 5(12.20)      | 7(17.07)      | 0.393        | 0.821 |
|            | 中分化      | 22(53.66)     | 21(51.22)     |              |       |
|            | 低分化      | 14(34.15)     | 13(31.71)     |              |       |
| 肿瘤部位       | 近端       | 4(9.76)       | 6(14.63)      | 0.848        | 0.754 |
|            | 主体       | 12(29.27)     | 9(21.95)      |              |       |
|            | 远端       | 25(60.98)     | 26(63.41)     |              |       |
| 手术方法       | 全胃切除术    | 10(24.39)     | 8(19.51)      | 0.485        | 0.785 |
|            | 远端胃次全切除术 | 12(29.27)     | 11(26.82)     |              |       |
|            | 近端胃大部切除术 | 19(46.34)     | 22(53.66)     |              |       |

组的基础上于第1 d给予50 mg/m<sup>2</sup>洛铂静滴, 1次/3周,共给药2次。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 细胞凋亡率检测

使用TUNEL试剂盒(上海联迈生物工程有限公司)检测胃癌细胞凋亡情况,组织石蜡包埋,制成10 μm厚的切片,蛋白消化酶消化预处理15 min,滴加Buffer缓冲液室温孵育7 min,然后滴加rTDT混合液水浴60 min。浸入2×SSC溶液15 min终止反应,滴加染色液孵育30 min,工作液显色,封片。每张切片光镜下取5个视野(×400)观察,ZeissAxiophot荧光显微镜下统计细胞凋亡指数=染色阳性细胞数/肿瘤细胞数×100%。

#### 1.3.2 T淋巴细胞水平检测

化疗前1 d、术后1 d、术后2周分别抽取患者肘部静脉血3 mL,单克隆抗体标记后,采用CytPix成像型流式细胞仪(赛默飞)检测CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T,操作严格按照仪器说明书进行。

#### 1.3.3 胃癌组织中p-YAP、YAP、OC-2水平检测

取液氮保存的20 mg胃癌组织加入适量液氮充分研磨,加入500 μL蛋白裂解液使得组织充分碎裂,30 min后放入1.5 mL的离心管中,12 000 r/min,4℃,离心半径12 cm下离心10 min,保留蛋白上清液,采用二喹啉甲酸试剂盒(百奥莱博)检测蛋白浓度。加入相应体积loading buffer后,100℃煮5 min,经SDS PAGE胶电泳分离后,进行电泳,转膜,5%脱脂奶粉封闭液封闭1 h。TBST洗膜3次,每次5 min,加入1抗p-YAP、YAP、OC-2及内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde3-phosphatedehydrogenase, GAPDH)抗体(Abcam公司),稀释比例为1:200。加入羊抗兔二抗(1:2 500)(Abcam公司),凝胶成像仪下成像,DYCZ-40型电泳仪(中国北京六一仪器厂)检测,Image J软件下处理目的条带,目的条带于GAPDH的比值进行半定量分析。

### 1.3.4 疗效标准评估

疗效标准参照实体瘤疗效评价标准实体瘤疗效反应的评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)<sup>[4]</sup>。完全缓解:未见肿瘤病灶。部分缓解:存在残留肿瘤病灶或残留肿瘤病灶呈现纤维增生;无效:出现大量残留肿瘤病灶,有效率=完全缓解率+部分缓解率。

#### 1.3.5 随访

每3个月随访1次,记录生存率,随访日期截止至2024年2月,随访方式为电话或门诊复查。

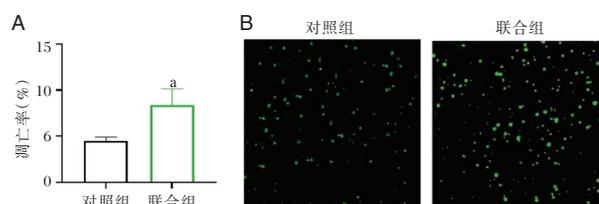
### 1.4 统计学方法

应用SPSS 26.0统计学软件包进行数据分析,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Kaplan Meier法绘制生存曲线并行logrank检验,以P<0.05表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胃癌细胞凋亡检测结果

对照组胃癌组织中细胞凋亡积分光密度值(4.52±0.37)低于联合组(8.34±1.82),差异有统计学意义( $t=5.038, P<0.001$ )。见图1。



注:A为两组凋亡率;B为两组凋亡图。与对照组相比,<sup>a</sup>P<0.05。

图1 两组胃癌细胞凋亡比较(×200)

### 2.2 两组T细胞水平比较

化疗前,对照组及联合组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗后1 d,与对照组相比,联合组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>降低,CD8<sup>+</sup>升高,差异具有统计学意义(P<0.05);治疗后2周,对照组及联合组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表2 两组T细胞水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标  | CD3 <sup>+</sup> (%) |                         |                         | CD4 <sup>+</sup> (%) |                         |                         | CD8 <sup>+</sup> (%) |                         |                         |
|-----|----------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
|     | 化疗前                  | 治疗后1 d                  | 治疗后2周                   | 化疗前                  | 治疗后1 d                  | 治疗后2周                   | 化疗前                  | 治疗后1 d                  | 治疗后2周                   |
| 对照组 | 57.52±4.21           | 41.54±4.65 <sup>a</sup> | 59.01±4.26 <sup>b</sup> | 29.34±3.48           | 22.32±2.41 <sup>a</sup> | 29.08±3.47 <sup>b</sup> | 25.64±3.11           | 37.62±3.57 <sup>a</sup> | 27.13±3.01 <sup>b</sup> |
| 联合组 | 58.31±4.13           | 32.41±2.55 <sup>a</sup> | 58.05±4.81 <sup>b</sup> | 28.48±3.21           | 15.05±2.84 <sup>a</sup> | 28.46±3.72 <sup>b</sup> | 26.32±3.02           | 44.14±3.05 <sup>a</sup> | 28.44±2.98 <sup>b</sup> |
| t值  | 0.858                | 11.020                  | 0.957                   | 1.163                | 12.500                  | 0.780                   | 1.004                | 8.891                   | 1.980                   |
| P值  | 0.394                | <0.001                  | 0.342                   | 0.248                | <0.001                  | 0.437                   | 0.318                | <0.001                  | 0.051                   |

注:与化疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05;与治疗后1 d比较,<sup>b</sup>P<0.05。

### 2.3 两组胃癌组织中 p-YAP、YAP、OC-2 蛋白表达水平比较

对照组 p-YAP、YAP、OC-2 蛋白表达水平高于联合组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组 p-YAP、YAP 及 OC-2 蛋白表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | n  | p-YAP     | YAP       | OC-2      |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 41 | 1.81±0.08 | 1.74±0.11 | 1.69±0.08 |
| 联合组 | 41 | 1.52±0.06 | 1.48±0.05 | 1.41±0.03 |
| t值  |    | 18.570    | 13.780    | 20.980    |
| P值  |    | <0.001    | <0.001    | <0.001    |

### 2.4 两组临床疗效比较

对照组治疗有效率低于联合组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组临床疗效比较

| 组别         | n  | 完全缓解 | 部分缓解 | 无效 | 有效率       |
|------------|----|------|------|----|-----------|
| 对照组        | 41 | 10   | 23   | 8  | 33(80.49) |
| 联合组        | 41 | 28   | 11   | 2  | 39(95.12) |
| $\chi^2$ 值 |    |      |      |    | 10.005    |
| P值         |    |      |      |    | 0.002     |

### 2.5 两组预后分析

两组患者均进行2年随访,中途无脱落,对照组死亡21例,生存20例,生存率为48.78%;联合组死亡12例,生存29例,生存率为70.73%,联合组2年生存率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

胃癌患者手术后机体免疫功能存在复杂的变化,一方面,手术能减少机体免疫抑制,另一方面却也会降低机体免疫,增加术后感染与肿瘤复发风险。本文研究显示,化疗前对照组与联合组 CD3+、CD4+ 水平低,CD8+ 高;术后1天,两组 CD3+、CD4+ 进一步降低,CD8+ 升高,这表明胃癌手术虽切除肿块、清扫淋巴结,但多数患者确诊时已有淋巴转移,癌细胞抑制免疫,加上手术、洛铂化疗对机体的损伤,使得免疫功能下降。研究发现<sup>[5]</sup>,术后患者免疫功能指标虽显著降低,治疗2周后能逐渐回升,这说明手术联合化疗虽短期冲击免疫,但机体可自行恢复。OC-2 属于 ONECUT 转录因子家族,可调控细胞生物学特征,维持细胞成熟分化,其失调可诱导肿瘤细胞生长<sup>[6]</sup>。研究发现,EIF4A3 诱导的 circ\_0084615 通过 miR-599/OC-2 通路促进结直肠癌进展,提示 OC-2 参与肿瘤细胞转移、侵袭<sup>[7]</sup>。研究发现<sup>[8]</sup>,OC-2 过表达可降低胃癌

患者远期生存率,影响预后,提示其可能是胃癌的潜在诊断指标。沈梦<sup>[9]</sup>研究证明,化疗可促进乳腺癌患者 miR-9-5p、miR-203a-3p、miR-195-5p 水平升高,并靶向降低 OC-2 水平,提高化疗耐药性。在本研究中,对照组 OC-2 蛋白表达水平高于联合组,OC-2 过表达影响胃癌患者预后。

Hippo 作为抑癌信号通路,能通过抑制下游 YAP 蛋白抗击癌细胞<sup>[10]</sup>。YAP 是 Hippo 通路主要转录因子,在胃癌组织高表达,其激活可诱导肝肿瘤形成等。诸多研究揭示,YAP 信号通路过度激活可推动胃癌发展,如通过激活 PI3K 和 AKT 信号传导来促进胃癌进程<sup>[11-12]</sup>。本研究中,治疗后患者 YAP 及 p-YAP 表达水平显著降低。有研究表明,白血病抑制因子、CHRD2 等可经 YAP 促进胃癌细胞增殖、迁移<sup>[13-14]</sup>。从治疗效果看,本研究联合组两年内生存率高于对照组,证实胃癌根治术联合洛铂治疗胃癌疗效确切,能延长晚期胃癌患者生存期、降低复发率。分析原因在于两者联合可优化免疫功能、减少毒性、提高生存率。研究显示<sup>[15]</sup>,围术期化疗可改善胃癌患者预后,这与化疗药物可减少残留病灶,降低淋巴结转移风险有关。术前新辅助化疗可改善胃癌患者细胞免疫和体液免疫功能,减少毒性作用,提高生存率。

综上,胃癌根治术联合洛铂可降低 YAP 及 OC-2 表达,提高胃癌患者临床疗效,且短时间内不会影响免疫功能,延长患者生存周期,值得推荐。

### 参考文献

- [1] 李政焰,石彦,余佩武.达芬奇机器人手术系统与腹腔镜胃癌根治术近期疗效的 Meta 分析[J].中华消化外科杂志,2015,14(3):200-206.
- [2] Ju J, Zhang H, Lin M, et al. The alanyl-tRNA synthetase AARS1 moonlights as a lactyltransferase to promote YAP signaling in gastric cancer [J]. J Clin Invest, 2024, 134(10): e174587.
- [3] 胃癌规范化诊疗指南(试行)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(8):29-36.
- [4] 成新平.白蛋白结合型紫杉醇联合 SOX 方案在局部进展期胃癌新辅助化疗中的近期疗效及安全性研究[D].兰州:甘肃中医药大学,2023.
- [5] 姚芮,刘晓菊,叶利,等.基于 KAPB 理论的延续护理模式在胃癌根治术患者术后康复中的应用[J].保健医学研究与实践,2023,20(12):97-101.
- [6] 朱海峰,陈述,龙卫国,等. ONECUT2 高表达介导胃癌复发患者 5-FU 化疗耐药[J].江苏大学学报(医学版),2024,34(1):19-24.

(下转第 373 页)

# PSA、PCA3 联合超声图像对前列腺癌穿刺活检的诊断价值

韩淑杰\* 庞洪波 董艳霞

**[摘要]** **目的** 研究血清前列腺特异性抗原(PSA)、前列腺癌抗原3(PCA3)联合超声图像在前列腺癌穿刺活检诊断中的应用价值。**方法** 选择2023年2月至2024年1月河南省安阳市人民医院收治的疑似前列腺癌患者109例作为研究对象,分析血清PSA、PCA3及超声图像情况,以穿刺活检病理结果为参照,评估不同检测指标在前列腺癌诊断中的应用价值。**结果** 经病理确诊前列腺癌72例,非前列腺癌37例。前列腺癌患者的血清PSA、PCA3水平均显著高于非前列腺癌患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );前列腺癌患者的超声图像前列腺非均匀性增大、结节边界不清晰、结节血流丰富异常检出率均显著高于非前列腺癌患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。血清PSA阳性共87例,血清PCA3阳性共76例,超声图像异常共95例。血清PSA阳性者、PCA3阳性者及超声图像异常者的前列腺癌检出率分别为41.24%、67.11%、70.53%,均显著低于血清PSA阳性、PCA3阳性联合超声图像异常者的前列腺癌检出率98.39%( $P<0.05$ )。**结论** 血清PSA、PCA3、超声图像在前列腺癌穿刺活检诊断中均具有应用价值,三者联合检测能够明显提高诊断价值。

**[关键词]** 前列腺癌; 穿刺活检; 前列腺特异性抗原; 前列腺癌基因3; 超声图像

## The diagnostic value of PSA, PCA3 combined with ultrasound images in prostate cancer biopsy

HAN Shujie\*, PANG Hongbo, DONG Yanxia

(Ultrasound Medicine Department of Anyang People's Hospital, Anyang, Henan, China, 455000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the application value of serum prostate specific antigen (PSA) and prostate cell antigen3 (PCA3) combined with ultrasound images in the diagnosis of prostate cancer biopsy. **Methods** 109 patients with suspected prostate cancer who were admitted to the hospital from February 2023 to January 2024 were selected as the research subjects. Their serum PSA, PCA3, and ultrasound images were analyzed. The pathological results of the biopsy were used as a reference to evaluate the application value of different detection indicators in diagnosing prostate cancer. **Results** There were 72 cases of prostate cancer and 37 cases of non-prostate cancer confirmed by pathology. The serum PSA and PCA3 levels in prostate cancer patients were significantly higher than those in non-prostate cancer patients ( $P<0.05$ ). The detection rates of non-uniform enlargement of the prostate, unclear boundaries of nodules, and abnormal blood flow of nodules in ultrasound images of prostate cancer patients were significantly higher than those of non-prostate cancer patients ( $P<0.05$ ). There were 87 cases of positive serum PSA, 76 cases of positive serum PCA3, and 95 cases of abnormal ultrasound images. The detection rates of prostate cancer in patients with positive serum PSA, positive serum PCA3, and abnormal ultrasound images were 41.24%, 67.11% and 70.53%, respectively, which were significantly lower than those in patients with serum PSA positive, PCA3 positive and abnormal ultrasound images (98.39%) ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum PSA, PCA3, and ultrasound images have valuable applications in diagnosing prostate cancer biopsies. Combining the detection of all three can significantly enhance the diagnostic accuracy.

**[KEY WORDS]** Prostate cancer; Puncture biopsy; Prostate specific antigen; Prostate cancer gene 3; Ultrasound images

基金项目:安阳市科技计划项目(2018C01SF052)

作者单位:河南省安阳市人民医院超声医学科,河南,安阳455000

\*通信作者:韩淑杰, E-mail:hsj8757@sina.com

前列腺癌是男性高发的恶性肿瘤,据报道在全球范围前列腺癌是男性发病率第二的恶性肿瘤,死亡率排在第五位<sup>[1]</sup>。《前列腺癌筛查中国专家共识(2021年版)》<sup>[2]</sup>中指出,随着中国经济水平提高、人民生活水平改善和人均寿命延长,中国前列腺癌的发病率呈显著上升趋势,正逐步成为影响中国中老年男性健康的重要疾病。我国前列腺癌发病率和死亡率分别占全球的8.2%和13.6%<sup>[3]</sup>。《中国前列腺癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)》中指出,前列腺癌高风险人群筛查与患者的早诊早治对提高前列腺癌治愈率至关重要<sup>[4]</sup>。前列腺特异性抗原(prostatic specific antigen, PSA)作为前列腺癌最重要的标志物已经得到较广泛的应用,近年来学者们也一直在寻找新的前列腺癌特异性肿瘤标志物并探求最佳的筛查方法<sup>[5-7]</sup>。本研究将分析血PSA与前列腺癌抗原3(prostate cell antigen3, PCA3)联合超声图像在前列腺癌穿刺活检诊断中的应用价值,以期相关工作提供一定的参考信息。现报道如下:

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2023年2月至2024年1月河南省安阳市人民医院收治的疑似前列腺癌患者109例作为研究对象,纳入标准为:①均符合《中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南(2019版)》<sup>[8]</sup>中前列腺穿刺活检指征,②成年男性,③未使用抗凝药物等,④知情同意并自愿参与研究内容;排除标准为:①急性感染期或发热期患者,②有高血压危象或处于心脏功能不全失代偿期患者,③严重痔疮、肛周或直肠病变,④精神异常患者,⑤各种原因不能配合完成穿刺活检的患者。109例患者平均年龄(66.2±7.3)岁;平均体质指数(22.4±1.8) kg/m<sup>2</sup>。本次研究通过医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清PSA、PCA3水平检测

采集患者的肘静脉血2 mL,置于抗凝管中,以1 600 r/m、15 000 r/m及离心半径13.5 cm分别进行离心2次,各10 min,取血清并冷冻保存、待测。采用化学发光免疫染色法测定血清PSA, >4 μg/L为阳性<sup>[9]</sup>,按照经典总RNA抽提试剂盒说明书步骤检测血清PCA3并参照试剂盒判定值>64.6 ng/mL为阳性。

#### 1.2.2 前列腺超声检查

患者排空膀胱,取左侧卧位,将超声探头(控

制频率3~9 Hz)送入直肠并观察前列腺超声图像,包括前列腺体积、结节、血流等,采用6针法<sup>[7]</sup>,将活检枪装配好无菌穿刺针、插入针套,在超声引导下抵达可疑结节时击发或在前列腺区带分布循序穿刺进针,取得活检组织后送病理检查。

#### 1.2.3 病理结果分组

根据患者病理结果将研究对象分为前列腺癌组和非前列腺癌组。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件包分析数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间行 $t$ 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病理结果分析

109例研究对象经病理确诊前列腺癌72例,非前列腺癌37例。前列腺癌中,病理分型隐匿型10例,弥散浸润型17例,结节型39例,弥漫浸润伴结节型6例。非前列腺癌中,前列腺上皮内瘤变20例,前列腺不典型增生11例,前列腺炎6例。

### 2.2 血清PSA、PCA3水平分析

前列腺癌患者的血清PSA、PCA3水平均显著高于非前列腺癌患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 前列腺癌与非前列腺癌患者血清PSA、PCA3水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | $n$ | PSA( $\mu\text{g/L}$ ) | PCA3( $\text{ng/mL}$ ) |
|--------|-----|------------------------|------------------------|
| 前列腺癌组  | 72  | 42.39±11.56            | 98.20±21.35            |
| 非前列腺癌组 | 37  | 2.70±0.89              | 30.61±12.74            |
| $t$ 值  |     | 20.806                 | 17.683                 |
| $P$ 值  |     | <0.001                 | <0.001                 |

### 2.3 超声图像情况分析

前列腺癌患者的超声图像前列腺非均匀性增大、结节边界不清晰、结节血流丰富异常检出率均显著高于非前列腺癌患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 前列腺癌与非前列腺癌患者超声图像情况比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | $n$ | 前列腺非均匀性增大 | 结节边界不清晰   | 结节血流丰富    |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------|
| 前列腺癌组      | 72  | 35(48.61) | 39(54.17) | 36(50.00) |
| 非前列腺癌组     | 37  | 10(27.03) | 8(21.62)  | 9(24.32)  |
| $\chi^2$ 值 |     | 4.697     | 10.555    | 6.647     |
| $P$ 值      |     | 0.030     | 0.001     | 0.010     |

## 2.4 诊断价值分析

109例研究对象中,血清PSA阳性共87例,血清PCA3阳性共76例,超声图像异常共95例。血清PSA阳性者、PCA3阳性者及超声图像异常者的前列腺癌检出率均显著低于血清PSA阳性、PCA3阳性联合超声图像异常者的前列腺癌检出率( $P < 0.05$ )。见表3。受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)曲线分析结果显示,血清PSA、血清PCA3、超声图像及以上各项联合诊断AUC值分别为0.509、0.678、0.710、0.951,血清PSA阳性+PCA3阳性+超声图像联合检测ROC诊断AUC值最大。见图1。

表3 血清PSA、PCA3联合超声图像对前列腺癌的诊断情况比较

| 组别                    | n  | 前列腺癌            | 检出率(%) |
|-----------------------|----|-----------------|--------|
| 血清PSA阳性               | 97 | 40 <sup>a</sup> | 41.24  |
| 血清PCA3阳性              | 76 | 51 <sup>b</sup> | 67.11  |
| 超声图像异常                | 95 | 67 <sup>c</sup> | 70.53  |
| 血清PSA阳性+PCA3阳性+超声图像异常 | 62 | 61              | 98.39  |

注:血清PSA阳性、血清PCA3阳性、超声图像异常分别与血清PSA阳性+PCA3阳性+超声图像异常比较, $\chi^2=53.314$ 、 $P < 0.001$ , $\chi^2=21.851$ 、 $P < 0.001$ , $\chi^2=19.337$ 、 $P < 0.001$ 。

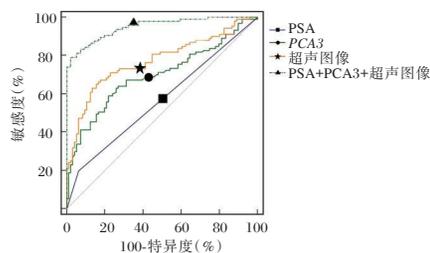


图1 ROC曲线

## 3 讨论

前列腺癌病因、发病机制复杂,与遗传、年龄以及环境、饮食习惯等外源性因素均有密切关系。近年来随着人口老龄化、人民生活方式改变以及PSA等前列腺癌筛查方式的普及应用,我国前列腺癌发病率逐渐升高<sup>[9-10]</sup>。由于前列腺癌的生长速度较慢,早期并无明显症状,很难及时发现,而一旦病情发展到晚期,治疗难度将大大增加,甚至可能危及生命。因此,定期进行前列腺癌筛查,有助于及早发现病变,为患者争取到更好的预后<sup>[11-13]</sup>。

PSA是一种主要由前列腺上皮细胞合成的、具有丝氨酸蛋白酶活性的单链糖蛋白,其参与精液的液化。正常生理条件下PSA主要局限于前列腺组织中,血清中PSA维持在低浓度水平。PSA

是经典的前列腺癌的肿瘤标志物,PSA测定已经在前列腺癌的常规筛查工作中得到广泛应用<sup>[14-16]</sup>。但是PSA升高不仅仅是前列腺癌的标志,也可能是良性前列腺增生、前列腺炎等非恶性疾病的标志<sup>[17]</sup>,以往还有血清前列腺特异抗原正常的前列腺癌病例报告<sup>[18]</sup>。随着研究不断深入,近年又涌现出一系列新型基因标志物<sup>[19]</sup>。PCA3基因在人类前列腺癌细胞和转移坏死灶中特异性高表达,研究证实PCA3是新型且理想的前列腺癌标志物,血液、尿液和精液中均可检测到PCA3的表达,诊断前列腺癌的特异度非常高<sup>[20]</sup>。PCA3基因在正常前列腺、良性前列腺增生细胞中不表达或低表达,可弥补血清PSA测定的不足。王秀华等<sup>[21]</sup>的研究提示,在血清PSA为4 ng/mL~10 ng/mL的前列腺患者中,尿PCA3在前列腺癌患者中明显高表达。也有研究提示PCA3基因仅在前列腺癌和前列腺增生中表达,在其余组中均未见表达,并且非局限性前列腺癌患者外周血PCA3基因表达量显著高于局限性前列腺癌<sup>[22]</sup>。既往研究多采用的尿PCA3检测结果<sup>[23-24]</sup>。本研究中患者取血清样本检测PSA、PCA3水平,结果显示血清PSA阳性、PCA3阳性联合超声图像异常者的前列腺癌检出率显著高于血清PSA阳性者、PCA3阳性者及超声图像异常者的前列腺癌检出率,提示联合检测的诊断价值明显更高。前列腺癌在彩色超声下典型显示,表现为位于外周带的低回声结节,结节内部通常会有血流信号。超声可以初步判断肿瘤的体积大小,但是对前列腺癌诊断的特异性并不高<sup>[25-27]</sup>。超声图像异常结合血清PSA、PCA3均阳性则大大提升了前列腺癌的诊断率,有助于前列腺患者的及早确诊、及时治疗。

综上所述可见,血清PSA、PCA3、超声图像在前列腺癌穿刺活检诊断中均具有应用价值,三者联合检测能够明显提高诊断价值。

## 参考文献

- [1] 马婧,宋争放,王霄.前列腺癌美国、欧洲、日本指南与中国诊疗指南对比研究[J].四川医学,2022,43(5):511-514.
- [2] 中国抗癌协会泌尿男生殖系统肿瘤专业委员会前列腺癌学组.前列腺癌筛查中国专家共识(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(5):435-440.
- [3] 李星,曾晓勇.中国前列腺癌流行病学研究进展[J].肿瘤防治研究,2021,48(1):98-102.
- [4] 赫捷,陈万青,李霓,等.中国前列腺癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J].中国肿瘤,2022,31(1):1-30.

- [5] 国家卫生健康委办公厅. 前列腺癌诊疗指南(2022年版) [OL]. (2022-4-3) [2024-4-25] <http://www.nhc.gov.cn/zyyg/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>.
- [6] 顾伟杰, 朱耀. 2022版《CSCO前列腺癌诊疗指南》更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2022, 14(3): 224-232.
- [7] 林小平, 杨震华. 血清 CXCL4L1、PSA 联合超声参数在前列腺癌术后 Gleason 分级预测中的价值研究[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(11): 1878-1883.
- [8] 黄健. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南(2019版) [M]. 北京: 科学出版社, 2020: 85-144.
- [9] 中国抗癌协会泌尿男生殖系统肿瘤专业委员会前列腺癌学组. 前列腺癌筛查专家共识[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(5): 340-342.
- [10] 潘剑, 朱耀, 戴波, 等. 2022年度前列腺癌基础研究及临床诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(3): 210-217.
- [11] 王凯歌, 谷现恩. 前列腺癌筛查的意义及规范[J]. 中国医刊, 2023, 58(6): 581-583.
- [12] Wei JT, Barocas D, Carlsson S, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part I: Prostate Cancer Screening[J]. J Urol, 2023, 210(1): 46-53.
- [13] Kensler KH, Johnson R, Morley F, et al. Prostate cancer screening in African American men: a review of the evidence [J]. J Natl Cancer Inst, 2024, 116(1): 34-52.
- [14] 刘毅豪, 黄智峰, 吴松, 等. 血清 PSA、PSAD 和 HMGB1 水平检测对老年前列腺癌的诊断价值[J]. 海南医学, 2021, 32(12): 1527-1530.
- [15] Albertsen PC. Screening for Prostate Cancer with Prostate-specific Antigen: The Journey Continues [J]. Eur Urol, 2023, 83(2): 110-111.
- [16] De Vos II, Meertens A, Hogenhout R, et al. A Detailed Evaluation of the Effect of Prostate-specific Antigen-based Screening on Morbidity and Mortality of Prostate Cancer: 21-year Follow-up Results of the Rotterdam Section of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer [J]. Eur Urol, 2023, 84(4): 426-434.
- [17] 何丽, 杨明学, 李宝林, 等. 血清游离前列腺特异性抗原/总前列腺特异性抗原比值联合糖类抗原 19-9 在鉴别前列腺癌与前列腺良性病变中的价值[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(3): 75-78.
- [18] 宋丽娜, 令狐志宏, 于珊珊. 前列腺癌生物标志物的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2023, 40(11): 2426-2428.
- [19] 林鑫, 曾宪华, 唐荣金, 等. 血清 PSA、EGF 在不同类型良性前列腺增生患者中表达意义及其与术后疾病转归的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(5): 961-965.
- [20] 夏韵. PCA3 在前列腺癌中的应用研究进展[J]. 贵州医药, 2021, 45(11): 1700-1701.
- [21] 王秀华, 沈俊文, 王荣江. 尿前列腺抗原 3 检测对 PSA 4 ng/ml~10 ng/ml 前列腺癌患者的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(13): 1634-1636+1640.
- [22] 赵海卫, 张其强, 王科, 等. 外周血 PCA3 基因表达在前列腺癌早期诊断中的应用探索[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(1): 37-41.
- [23] 张可, 蒋伟, 黎卓君, 等. 尿液前列腺癌基因(PCA3)联合多参数磁共振对前列腺癌的诊断价值[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2021, 15(6): 463-466.
- [24] 付卫华, 何凡, 冯欢, 等. 尿 PCA3 评分对 PSA 低值区域患者前列腺癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2020, 49(21): 3565-3568+3573.
- [25] 王涛, 马丹丹, 刘卫勇. 经直肠超声及血清学指标对前列腺癌 Gleason 分级的预测价值[J]. 国际泌尿系统杂志, 2023, 43(5): 799-802.
- [26] 林晋华, 谢晓华, 谢晓燕. 经直肠超声在前列腺癌诊断中的应用与新进展[J]. 中国医师杂志, 2023, 25(8): 1121-1124.
- [27] 但思宇, 李渝, 罗季平, 等. 经直肠超声联合超声造影在前列腺低回声病灶诊断中的应用价值[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(11): 2095-2101.

(上接第 369 页)

- [7] Jiang Z, Tai Q, Xie X, et al. EIF4A3-induced circ\_0084615 contributes to the progression of colorectal cancer via miR-599/ONECUT2 pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 227.
- [8] Seo EH, Kim HJ, Kim JH, et al. ONECUT2 upregulation is associated with CpG hypomethylation at promoter-proximal DNA in gastric cancer and triggers ACSL5 [J]. Int J Cancer, 2020, 146(12): 3354-3368.
- [9] 沈梦. 化疗诱导乳腺癌外泌体 miRNA 调控肿瘤干性化研究 [D]. 天津医科大学, 2019.
- [10] Liu Y, Zhuo S, Zhou Y, et al. Yap-Sox9 signaling determines hepatocyte plasticity and lineage-specific hepatocarcinogenesis [J]. J Hepatol, 2022, 76(3): 652-664.
- [11] Yan C, Yang H, Su P, et al. OTUB1 suppresses Hippo signaling via modulating YAP protein in gastric cancer [J]. Oncogene, 2022, 41(48): 5186-5198.
- [12] Wang Y, Chen H, Liu W, et al. MCM6 is a critical transcriptional target of YAP to promote gastric tumorigenesis and serves as a therapeutic target [J]. Theranostics, 2022, 12(15): 6509-6526.
- [13] Bian SB, Yang Y, Liang WQ, et al. Leukemia inhibitory factor promotes gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion via the LIFR-Hippo-YAP pathway [J]. Ann N Y Acad Sci, 2021, 1484(1): 74-89.
- [14] Wang L, Xu W, Mei Y, et al. CHRDL2 promotes cell proliferation by activating the YAP/TAZ signaling pathway in gastric cancer [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 193(1): 158-170.
- [15] Ikegame K, Terashima M. Perioperative Chemotherapy for Gastric Cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2020, 47(4): 569-573.

# 血清CA125、CA724、HE4、CEA水平对子宫内膜癌及术前淋巴结转移的预测价值

刘娜<sup>1</sup> 贾慧<sup>1</sup> 温丽<sup>1</sup> 张庆霞<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 探讨血清糖类抗原125(CA125)、糖类抗原724(CA724)、人附睾蛋白4(HE4)、癌胚抗原(CEA)水平对子宫内膜癌及术前淋巴结转移的预测价值。方法 选取2022年1月至2024年1月北京市第六医院、中日友好医院收治的子宫内膜癌患者228例作为病例组,依据患者是否发生淋巴结转移分为转移组31例、未转移组197例,选取同期健康体检人员230名作为对照组。分析病例组与对照组、转移组与未转移组间血清CA125、CA724、HE4、CEA水平,采用多因素Logistic回归分析法分析子宫内膜癌发生淋巴结转移的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析上述各指标单独及联合检测对子宫内膜癌及术前淋巴结转移的预测价值。结果 病例组血清CA125、HE4、CA724、CEA水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。血清CA125、CA724、HE4、CEA水平联合检测对子宫内膜癌患者的AUC值高于各指标单独检测的AUC值( $P<0.05$ )。转移组病理类型非子宫内膜样腺癌、淋巴血管间隙浸润的患者占比均高于未转移组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。病理类型非子宫内膜样腺癌、淋巴血管间隙浸润为影响子宫内膜癌患者淋巴结转移的影响因素( $P<0.05$ )。转移组血清CA125、CA724、HE4、CEA水平均高于未转移组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。血清CA125、CA724、HE4、CEA水平联合检测对子宫内膜癌患者淋巴结转移的AUC值高于各指标单独检测的AUC值( $P<0.05$ )。结论 联合检测血清CA125、HE4、CA724、CEA水平对子宫内膜癌及术前淋巴结转移的临床预测价值较高。

**[关键词]** 子宫内膜癌;淋巴结转移;糖类抗原125;糖类抗原724;人附睾蛋白4

## Predictive value of levels of serum CA125, CA724, HE4 and CEA for endometrial carcinoma and preoperative lymph node metastasis

LIU Na<sup>1</sup>, JIA Hui<sup>1</sup>, WEN Li<sup>1</sup>, ZHANG Qingxia<sup>2\*</sup>

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Beijing Sixth Hospital, Beijing, China, 100007; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China, 100007)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the predictive value of levels of serum carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 724 (CA724), human epididymal protein 4 (HE4) and carcinoembryonic antigen (CEA) for endometrial carcinoma and preoperative lymph node metastasis. **Methods** From January 2022 to January 2024, 228 patients with endometrial cancer at Beijing Sixth Hospital and China-Japan Friendship Hospital were selected as the case group. Based on whether the patients had lymph node metastasis, they were divided into the metastatic group (31 cases) and the non-metastatic group (197 cases), and 230 healthy individuals were chosen as the control group. The serum levels of CA125, CA724, HE4 and CEA were analyzed between the case group and the control group, and between the metastatic group and the non-metastatic group. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of lymph node metastasis in endometrial cancer. The receiver operating characteristic (ROC) curve was then drawn to analyze the predictive value of the above indicators in endometrial cancer and preoperative lymph node metastasis. **Results** The serum levels of CA125, HE4, CA724, and CEA in the case group were higher than those in the control group ( $P<$

基金项目:中国康复医学会2022年度科技发展项目(KFKT-2022-001)

作者单位:1.北京市第六医院妇产科,北京100007

2.中日友好医院妇科,北京100029

\*通信作者:张庆霞, E-mail: weiguangsheng26@163.com

0.05). The AUC value of levels of serum CA125, CA724, HE4, and CEA in patients with endometrial cancer was higher than that of each indicator detected separately, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients with non-endometrioid adenocarcinoma and lymphatic vascular space infiltration in the metastatic group was higher than that in the non-metastatic group ( $P < 0.05$ ). The pathological type of non-endometrioid adenocarcinoma and lymphatic vascular space infiltration were influencing factors of lymph node metastasis in patients with endometrial cancer, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The serum levels of CA125, CA724, HE4, and CEA in the metastatic group were higher than those in the non-metastatic group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The AUC value of serum levels of CA125, CA724, HE4, and CEA for lymph node metastasis in patients with endometrial cancer was higher than that of each indicator detected separately, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**

The combined detection of serum levels of CA125, HE4, CA724, and CEA has a high clinical predictive value for endometrial cancer and preoperative lymph node metastasis.

**[KEY WORDS]** Endometrial carcinoma; Lymph node metastasis; CA125; CA724; HE4

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,治疗以手术为主,而具体手术治疗方法的选择很大程度上依赖于早期临床病理检查,术前进行淋巴结转移分析在临床上较为重要<sup>[1-3]</sup>。相关研究<sup>[4-5]</sup>发现,糖类抗原 724(carbohydrate antigen 724, CA724)在粘液性肿瘤和子宫内膜样肿瘤中表达水平较高,人附睾蛋白 4(human epididymis protein-4, HE4)在生殖系统上皮细胞中大量表达,在其他腺体中也有分布<sup>[6]</sup>。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是身体内与肿瘤相关的抗原,能改变血窦内微环境的变化,对血管新生、粘附因子的表达和肿瘤细胞的生存有促进作用<sup>[7]</sup>。糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)是一种常见的子宫内膜癌血清标志物,在部分良性子宫组织中也呈高表达。本研究纳入 228 例子官内膜癌患者,分析其血清 CA125、CA724、HE4、CEA 水平表达,及其联合检测预测术前淋巴结转移的临床价值,以期为临床选择合适的治疗方式提供新型的标志物参考指导,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月北京市第六医院、中日友好医院收治的子宫内膜癌患者 228 例作为病例组,均接受手术治疗,依据患者术后病理结果显示是否发生淋巴结转移<sup>[8]</sup>分为转移组 31 例、未转移组 197 例,选取同期健康体检人员 230 名作为对照组。病例组纳入标准:①符合研究<sup>[8]</sup>中子宫内膜癌标准,并经影像学检查确诊者;②原发性子宫内膜癌者;③自身免疫系统正常者;④签署知情同意书者等。排除标准:①合并系统性疾病者;

②合并其它类型恶性肿瘤者;③随访期间死于意外及其他疾病者;④预计生存时间在 3 个月以下者;⑤合并凝血功能障碍者;⑥合并感染性疾病者;⑦心肝肾等机体脏器功能不全者等。本研究获得医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集

收集病例组研究对象临床资料,包括年龄、病理类型、体质量指数、是否绝经、产次、TNM 分期、肿瘤直径、肌层浸润深度、孕次、是否淋巴血管间隙浸润。

#### 1.2.2 血清 CA125、CA724、HE4、CEA 水平检测

于研究对象入院时,对照组健康体检当天,采集空腹静脉血 3 mL,进行上清液离心操作(速率:3 000 r/min,半径:8 cm,时间:15 min),通过全自动生化分析仪检测血清 CA125、HE4、CEA、CA724 水平。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,使用  $t$  检验;计数资料采用  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;采用二元 Logistic 回归分析影响因素;绘制 ROC 特性曲线,计算曲线下面积(AUC)分析预测效果;以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清 CA125、CA724、HE4、CEA 水平

病例组血清 CA125、HE4、CA724、CEA 水平均高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 血清 CA125、CA724、HE4、CEA 水平联合检测对子宫内膜癌的预测价值

以病例组患者作为阳性病例,对照组对象作为阴性对照,绘制 ROC 曲线分析结果:血清

表1 血清CA125、CA724、HE4、CEA水平( $\bar{x} \pm s$ )

| 变量  | n   | CA125 (U/mL) | CA724 (U/mL) | HE4 (pmol/L) | CEA ( $\mu\text{g/L}$ ) |
|-----|-----|--------------|--------------|--------------|-------------------------|
| 病例组 | 228 | 52.15±3.14   | 16.42±1.43   | 137.32±12.65 | 10.21±1.34              |
| 对照组 | 230 | 7.76±1.76    | 1.87±0.21    | 42.54±5.54   | 2.73±0.32               |
| t值  |     | 186.827      | 152.659      | 104.013      | 82.322                  |
| P值  |     | <0.001       | <0.001       | <0.001       | <0.001                  |

CA125、CA724、HE4、CEA联合检测对子宫内膜癌患者的AUC值高于各指标单独检测的AUC值( $P<0.05$ )。见表2、图1。

表2 血清CA125、CA724、HE4、CEA水平联合检测对子宫内膜癌的预测价值

| 指标    | AUC                   | 约登指数  | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | 95% CI      | P值     |
|-------|-----------------------|-------|---------|---------|-------------|--------|
| CA125 | 0.689                 | 0.305 | 61.40   | 69.13   | 0.644~0.731 | <0.001 |
| CA724 | 0.699                 | 0.314 | 63.16   | 68.26   | 0.655~0.741 | <0.001 |
| HE4   | 0.683                 | 0.284 | 62.28   | 66.09   | 0.638~0.725 | <0.001 |
| CEA   | 0.739                 | 0.397 | 64.47   | 75.22   | 0.696~0.778 | <0.001 |
| 联合检测  | 0.922 <sup>abcd</sup> | 0.659 | 77.63   | 88.26   | 0.894~0.945 | <0.001 |

注:与CA125比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ ;CA724比较:<sup>b</sup> $P<0.05$ ;HE4比较:<sup>c</sup> $P<0.05$ ;CEA比较:<sup>d</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 子宫内膜癌患者发生淋巴结转移的单因素分析

转移组病理类型非子宫内膜样腺癌、淋巴血管间隙浸润的患者占比均高于未转移组( $P<0.05$ )。见表3。

表3 子宫内膜癌患者发生淋巴结转移的单因素分析 [ $(\bar{x} \pm s), n(\%)$ ]

| 变量       | 转移组(n=31)                                   | 未转移组(n=197) | $\chi^2/t$ 值 | P值    |       |
|----------|---|-------------|--------------|-------|-------|
| 年龄(岁)    | 55.49±6.77                                  | 53.16±6.82  | 1.770        | 0.078 |       |
| BMI      | <24 kg/m <sup>2</sup>                       | 18(58.06)   | 104(52.79)   | 0.317 | 0.853 |
|          | 24 kg/m <sup>2</sup> ~<28 kg/m <sup>2</sup> | 7(22.58)    | 52(26.40)    |       |       |
|          | ≥28 kg/m <sup>2</sup>                       | 6(19.35)    | 41(20.81)    |       |       |
| 绝经       | 是   | 18(58.06)   | 103(52.28)   | 0.359 | 0.549 |
|          | 否   | 13(41.94)   | 94(47.72)    |       |       |
| 产次       | 0~1次  | 13(41.94)   | 95(48.22)    | 0.425 | 0.515 |
|          | >1次   | 18(58.06)   | 102(51.78)   |       |       |
| 孕次       | 0~1次  | 16(51.61)   | 117(59.39)   | 0.667 | 0.414 |
|          | >1次   | 15(48.39)   | 80(40.61)    |       |       |
| 病理类型     | 子宫内膜样腺癌                                     | 22(70.97)   | 179(90.86)   | 8.339 | 0.004 |
|          | 非子宫内膜样腺癌                                    | 9(29.03)    | 18(9.14)     |       |       |
| TNM分期    | I~II期                                       | 18(58.06)   | 117(59.39)   | 0.020 | 0.899 |
|          | III~IV期                                     | 13(41.94)   | 80(40.61)    |       |       |
| 肿瘤直径     | ≤2 cm                                       | 10(32.26)   | 66(33.50)    | 0.019 | 0.891 |
|          | >2 cm                                       | 21(67.74)   | 131(66.50)   |       |       |
| 肌层浸润深度   | <1/2  | 23(74.19)   | 151(76.65)   | 0.089 | 0.765 |
|          | ≥1/2  | 8(25.81)    | 46(23.35)    |       |       |
| 淋巴血管间隙浸润 | 是   | 19(61.29)   | 82(41.62)    | 4.198 | 0.040 |
|          | 否   | 12(38.71)   | 115(58.38)   |       |       |

表4 子宫内膜癌患者发生淋巴结转移的多因素分析

| 变量           | 赋值                   | $\beta$ 值 | SE值   | Wald $\chi^2$ 值 | OR值   | 95% CI      | P值    |
|--------------|----------------------|-----------|-------|-----------------|-------|-------------|-------|
| 病理类型非子宫内膜样腺癌 | 子宫内膜样腺癌=0,非子宫内膜样腺癌=1 | 0.457     | 0.166 | 7.579           | 1.579 | 1.141~2.187 | 0.006 |
| 淋巴血管间隙浸润     | 否=0,是=1              | 0.385     | 0.142 | 7.351           | 1.470 | 1.113~1.941 | 0.007 |

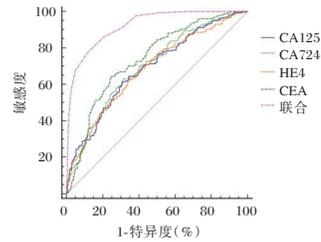


图1 血清CA125、CA724、HE4、CEA水平联合检测对子宫内膜癌的预测价值

### 2.4 子宫内膜癌患者发生淋巴结转移的多因素分析

将单因素分析具有统计学意义的指标作为自变量纳入影响因素分析显示,病理类型非子宫内膜样腺癌、淋巴血管间隙浸润为影响子宫内膜癌患者淋巴结转移的影响因素( $P<0.05$ )。见表4。

### 2.5 转移组与未转移组血清CA125、CA724、HE4、CEA水平

转移组血清CA125、CA724、HE4、CEA水平均高于未转移组( $P<0.05$ )。见表5。

### 2.6 血清CA125、CA724、HE4、CEA水平联合检测对子宫内膜癌患者淋巴结转移的预测价值

以转移组患者数据作为阳性病例,以未转移组患者数据作为阴性对照,绘制ROC曲线分析结

表5 转移组与未转移组血清CA125、CA724、HE4、CEA水平( $\bar{x} \pm s$ )

| 变量   | n   | CA125(U/mL) | CA724(U/mL) | HE4(pmol/L)  | CEA( $\mu$ g/L) |
|------|-----|-------------|-------------|--------------|-----------------|
| 转移组  | 31  | 59.57±5.06  | 26.41±3.38  | 153.46±21.27 | 12.22±1.27      |
| 未转移组 | 197 | 50.98±5.36  | 14.85±2.26  | 134.78±22.55 | 9.89±1.13       |
| t值   |     | 8.355       | 24.535      | 4.319        | 10.490          |
| P值   |     | <0.001      | <0.001      | <0.001       | <0.001          |

果:血清CA125、CA724、HE4、CEA水平联合检测对子宫内膜癌患者淋巴结转移的AUC值高

于各指标单独检测的AUC值( $P < 0.05$ )。见表6、图2。

表6 血清CA125、CA724、HE4、CEA水平联合检测对子宫内膜癌患者淋巴结转移的预测价值

| 方法    | AUC                   | 约登指数  | 敏感度(%) | 特异度(%) | 95%CI值      | P值     |
|-------|-----------------------|-------|--------|--------|-------------|--------|
| CA125 | 0.750                 | 0.425 | 61.29  | 81.22  | 0.688~0.805 | <0.001 |
| CA724 | 0.755                 | 0.477 | 80.65  | 67.01  | 0.694~0.809 | <0.001 |
| HE4   | 0.864                 | 0.617 | 77.42  | 84.26  | 0.813~0.906 | <0.001 |
| CEA   | 0.786                 | 0.507 | 80.65  | 70.05  | 0.727~0.837 | <0.001 |
| 联合检测  | 0.950 <sup>abcd</sup> | 0.812 | 90.32  | 90.86  | 0.913~0.974 | <0.001 |

注:与CA125比较:<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;CA724比较:<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;HE4比较:<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;CEA比较:<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

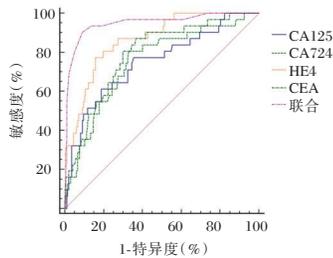


图2 血清CA125、CA724、HE4、CEA水平联合检测对子宫内膜癌患者淋巴结转移的预测价值

### 3 讨论

子宫内膜癌是一类较为常见的妇科恶性肿瘤,其病死率相对较高,严重威胁患者的生命健康。随着疾病进展,癌细胞侵入淋巴管系统,进入淋巴结,形成转移灶。而子宫内膜癌淋巴结转移情况与治疗效果和预后密切相关,因此,早期评估子宫内膜癌患者的淋巴结转移情况,并给予针对性的干预措施尤为重要<sup>[9]</sup>。临床上多以术后病理结果作为淋巴结转移诊断的“金标准”。寻找一种精确、无创、经济的辅助检测手段,为临床医生制定手术计划提供一定参考和依据,是临床上针对淋巴结转移的研究重点<sup>[10]</sup>。

本研究多因素结果显示,影响子宫内膜癌患者淋巴结转移的因素有病理类型非子宫内膜样腺癌、淋巴血管间隙浸润,与樊翻等<sup>[11]</sup>研究结果相似。分析原因,非子宫内膜样腺癌恶性度高、生长速度快,在发病初期就有子宫外转移、子宫深层肌层和淋巴结转移的危险,其淋巴结转移的危险性较高;肿瘤的直径越大,对正常组织的损伤

也就越大;子宫肌层含有丰富的淋巴管管腔和血管,淋巴管间浸润的存在增加了淋巴结转移的风险。

兰雪玲等<sup>[12]</sup>研究发现,血清HE4和CA724联合评价可明显提高子宫内膜癌的诊断准确性,这与本研究结果较为一致。本研究结果显示,病例组血清CA125、HE4、CA724、CEA水平均高于对照组,血清CA125、CA724、HE4、CEA联合检测对子宫内膜癌患者的AUC值高于单独检测,提示联合检测临床预测价值较高。CEA是一种可以在多种组织中表达的子宫内膜癌抗原,可以被用作子宫内膜癌的诊断标记物,其表达与肿瘤疾病的发展密切相关<sup>[13]</sup>。CA724在正常组织和良性肿瘤组织中均无表达,与肿瘤、炎症等疾病密切相关。HE4是一种分泌性糖蛋白,是在人类附睾蛋白研究基础上获得的,HE4在妇科恶性肿瘤的诊断中具有更高的敏感性和准确性。CA125是定位在19p13.2基因上的大分子量糖蛋白,在卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌等患者中高表达,同时经常被作为肿瘤标志物用作上述各项疾病的筛查中。包媛媛等<sup>[14]</sup>研究发现,血清CA125、HE4在子宫内膜癌淋巴结转移评估中具有较高的预测价值。本研究中,转移组病理类型非子宫内膜样腺癌、淋巴血管间隙浸润的患者占比均高于未转移组。进一步绘制ROC曲线分析结果:血清CA125、CA724、HE4、CEA水平联合检测对子宫内膜癌患者淋巴结转移的AUC值高于各指标单独检测的AUC值,提示联

# HMGB1、miR-410、miR-200在系统性红斑狼疮患者外周血中的表达及意义

杨帆 汤志诚 张华勇\*

**[摘要]** 目的 探究高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、miR-410、miR-200在系统性红斑狼疮(SLE)患者外周血中的表达水平及其临床意义。方法 选取2021年2月至2024年8月期间南京大学医学院附属鼓楼医院收治的186例SLE患者作为研究组,纳入同期体检健康者100例作为对照组,研究组患者根据SLEDAI评分分为轻度活动组( $n=56$ )、中度活动组( $n=98$ )、重度活动组( $n=32$ )。收集所有研究对象临床资料、实验室检查指标、HMGB1、miR-410、miR-200表达水平等,通过Pearson相关分析检验HMGB1、miR-410、miR-200与SLEDAI评分的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析HMGB1、miR-410、miR-200对SLE的诊断效能。结果 研究组ESR、HMGB1水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),C1q、C3、C4、miR-410、miR-200水平均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );SLE患者HMGB1水平随疾病活动度升高而升高:轻度组<中度组<重度组( $P<0.05$ ),miR-410、miR-200水平则随疾病活动度升高而降低: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HMGB1水平与SLEDAI评分以及dsDNA抗体水平呈正相关( $P<0.05$ );miR-410、miR-200水平则均与SLEDAI评分以及dsDNA抗体呈负相关( $P<0.05$ );ROC曲线结果显示HMGB1、miR-410、miR-200联合检测诊断SLE的曲线下面积为0.903,大于单项指标检测的0.783、0.764、0.777( $P<0.05$ )。结论 SLE患者外周血HMGB1水平上升,miR-410、miR-200表达水平则下降,且均与患者疾病活动度相关,三者联合检测对诊断SLE具有较好的辅助价值。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮;高迁移率族蛋白B1;微小核糖核酸-410;微小核糖核酸-200

## Expression and significance of HMGB1, miR-410 and miR-200 in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus

YANG Fan, TANG Zhicheng, ZHANG Huayong\*

(Department of Rheumatology and Immunology, Gulou Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing, China, 210008)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression levels and clinical significance of high mobility group protein B1 (HMGB1), miR-410 and miR-200 in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** 186 SLE patients admitted to Nanjing Drum Tower Hospital affiliated with Nanjing University Medical College from February 2021 to August 2024 were selected as the study group, and 100 healthy subjects were included as the control group. The patients in the study group were divided into a mild activity group ( $n=56$ ), a moderate activity group ( $n=98$ ) and a severe activity group ( $n=32$ ) based on their SLEDAI score. Clinical data, laboratory examination indicators, expression levels of HMGB1, miR-410, and miR-200 were collected for all subjects. The correlation between HMGB1, miR-410, miR-200, and SLEDAI score was tested using Pearson correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of HMGB1, miR-410, and miR-200 for SLE. **Results** The levels of ESR and HMGB1 in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ), and the levels of C1q, C3, C4, miR-410, and miR-200 were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). The level of HMGB1 in SLE patients increased with the increase of disease activity: mild group < moderate group <

基金项目:南京鼓楼医院临床研究专项资金(2022-LCYJ-MS-04)

作者单位:南京医科大学鼓楼临床医学院风湿免疫科,江苏,南京210008

\*通信作者:张华勇, E-mail: huayong.zhang@nju.edu.cn

severe group ( $P<0.05$ ). The levels of miR-410 and miR-200 decreased with the increase of disease activity: mild group > moderate group > severe group ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that HMGB1 level was positively correlated with SLEDAI score and dsDNA antibody level ( $P<0.05$ ). The levels of miR-410 and miR-200 were negatively correlated with SLEDAI score and dsDNA antibody ( $P<0.05$ ). The results of ROC curve showed that the area under the curve for HMGB1, miR-410, and miR-200 combined detection in the diagnosis of SLE was 0.903, which was greater than the 0.783, 0.764 and 0.777 of single indicator detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The level of HMGB1 in the peripheral blood of SLE patients increases, while the expression levels of miR-410 and miR-200 decrease, which are related to the disease activity of patients. The combined detection of the three has a good auxiliary value in the diagnosis of SLE.

**[KEY WORDS]** SLE; HMGB1; Microribonucleic acid-410; MicroRNA-200

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 作为一种典型的系统性自身免疫性疾病,病情复杂且具有较高的异质性,发病率具有明显区域差异性以及性别差异性,在我国其发病率约 30-70/10 万,女性群体发病风险更高<sup>[1]</sup>。SLE 的本质是免疫系统过度激活,表现强烈的免疫炎症反应,累及全身多系统多脏器,且病情反复发作缓解,若诊断治疗不及时,对受累器官系统的损伤是不可逆的,最终导致患者死亡<sup>[2]</sup>。SLE 早期诊断及疾病活动度的准确评估对临床制定治疗策略、预防和减少复发具有重要意义,因此探寻 SLE 患者中特异性表达的生物标志物以辅助 SLE 的临床诊断及病情活动度评估成为研究的重点。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)、微小核糖核酸 (micro ribonucleic acid, miRNA) 等生物分子在体内炎症反应、免疫应答等生理病理过程中发挥重要调控作用,亦有研究显示在 SLE、银屑病等炎症性疾病患者中可观察到 HMGB1、miR-410、miR-200 的异常表达<sup>[3-5]</sup>。本研究拟探讨 SLE 患者外周血 HMGB1、miR-410、miR-200 表达变化及与患者疾病活动度的关系,以期为 SLE 病情诊断评估以及潜在治疗靶点的开发提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

纳入南京大学医学院附属鼓楼医院 2021 年 2 月至 2024 年 8 月期间收治的系统性红斑狼疮患者 186 例作为研究组。纳入标准:①参考中华医学会儿科学分会风湿病学分会编写的《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》<sup>[6]</sup>中 SLE 相关诊断标准确诊患者;②入组前未接受过免疫抑制剂、糖皮质激素等药物系统治疗患者;③患者临床资料以及随访相关资料完整,对研究内容知情同意。排除标准:①合并有

恶性肿瘤、急慢性感染、原发性肾脏疾病等严重疾病患者;②同时伴有类风湿性关节炎等其他自身免疫性疾病患者。此外纳入同期体检健康者 100 名作为对照组,体检健康者血常规、血生化等指标正常,自身抗体检查阴性,无高血压、高血糖等基础疾病以及皮肤病、类风湿免疫性疾病、肾脏疾病等。本研究获得南京大学医学院附属鼓楼医院医学伦理委员会批准,伦理编号(2023-325-01)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集及分组

收集所有研究对象临床相关资料,包括人口学信息、补体 C3、C4、红细胞沉降率 (Erythrocyte sedimentation rate, ESR)、抗双链 DNA (dsDNA) 抗体等实验室指标。采用 2000 版 SLE 疾病活动指数 (SLEDAI-2000) 评估 SLE 患者疾病活动度,参考相关评分分级标准<sup>[6]</sup>:将  $\leq 6$  分者纳入轻度组,共 56 例;7~12 分者为中度组,共 98 例;13 分及以上者为重度组,共 32 例。

#### 1.2.2 外周血 HMGB1 水平检测

留取研究组 (入院时) 及对照组 (体检时) 研究对象外周静脉血 (晨起空腹状态) 样本 5 mL,室温静置 20 min 后离心 (条件:转速 3 500 r/min,离心半径 13.5 cm,时间 10 min) 处理,回收上清于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存备检。通过酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 HMGB1 水平,试剂盒由 Cusabio 公司提供,严格按试剂盒说明书操作。

#### 1.2.3 外周血 miR-410、miR-200 表达水平检测

采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 以及  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法测定 miR-410、miR-200 相对表达量。同样方法留取所有研究对象血样 5ml,按照 Trizol 试剂盒说明书操作提取研究对象外周血总 RNA,反转录获得 cDNA 作为 qRT-PCR 反应底物,根据 qRT-PCR 试剂盒使用说明配置反应体系 (20  $\mu\text{L}$ ),

以 *U6* 为内参基因, PCR 仪 (ABI7500 型) 反应程序设置: 95°C 10 min (预变性期), 95°C 15 s (变性期),

60°C 30 s (退火期), 72°C 1 min (延伸期), 循环 32 次。  
*miR-410*、*miR-200* 及 *U6* 引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 扩增 *miR-410*、*miR-200* 及 *U6* 引物序列

| 基因             | 正向序列 (5'-3')         | 反向序列 (5'-3')         |
|----------------|----------------------|----------------------|
| <i>miR-410</i> | GGUACCUGAGAAGAGGUUGU | GAUGGCCUGUUUCAGUACC  |
| <i>miR-200</i> | GTCAGCTAACTGACTGCTCG | ATGTACTACTGAATAGTCG  |
| <i>U6</i>      | CTCGCTTCGGCAGCACA    | AACGCTTCACGAATTTGCGT |

### 1.3 统计学方法

研究数据分析工具为统计学软件 SPSS 27.0, 经检验符合正态分布、满足方差齐性计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  形式描述, 比较进行 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析; 计数资料采用  $n(\%)$  形式描述, 比较采用  $\chi^2$  检验; 变量间相关性分析采用 Pearson 法检验; 采用 ROC 曲线分析 HMGB1、*miR-410*、*miR-200* 对 SLE 的诊断价值。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

研究组与对照组年龄、性别构成差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 研究组 ESR、HMGB1 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); C1q、C3、C4、*miR-410*、*miR-200* 水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

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

| 项目                | 研究组 ( $n=186$ ) | 对照组 ( $n=100$ ) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------------|-----------------|-----------------|--------------|------------|
| 性别                |                 |                 | 0.096        | 0.757      |
| 男                 | 29 (15.59)      | 17 (17.00)      |              |            |
| 女                 | 157 (84.41)     | 83 (83.00)      |              |            |
| 年龄 (岁)            | 36.24±10.62     | 35.84±9.48      | 0.315        | 0.753      |
| SLEDAI 评分 (分)     | 7.12±2.25       |                 |              |            |
| 抗 dsDNA 抗体 (U/mL) | 8.49±2.61       |                 |              |            |
| ESR (mm/h)        | 21.38±6.93      | 8.21±2.46       | 18.379       | <0.001     |
| C1q (g/L)         | 139.87±24.99    | 167.18±17.96    | 9.665        | <0.001     |
| C3 (g/L)          | 0.67±0.21       | 1.08±0.31       | 13.255       | <0.001     |
| C4 (g/L)          | 0.18±0.05       | 0.35±0.11       | 17.930       | <0.001     |
| HMGB1 (ng/L)      | 337.46±62.78    | 273.21±53.46    | 8.680        | <0.001     |
| <i>miR-410</i>    | 0.79±0.26       | 1.07±0.31       | 8.109        | <0.001     |
| <i>miR-200</i>    | 1.28±0.36       | 1.84±0.61       | 9.759        | <0.001     |

### 2.2 不同疾病活动度 SLE 患者外周血 HMGB1、*miR-410*、*miR-200* 水平比较

HMGB1、SLEDAI 评分比较, 对照组 < 轻度组 < 中度组 < 重度组 (均  $P < 0.05$ ); *miR-410*、*miR-200* 水平比较, 对照组 > 轻度组 > 中度组 > 重度组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同疾病活动度 SLE 患者外周血 HMGB1、*miR-410*、*miR-200* 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | HMGB1                      | <i>miR-410</i>          | <i>miR-200</i>          | SLEDAI 评分                |
|------------|----------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 对照组        | 100      | 273.21±53.46               | 1.07±0.31               | 1.84±0.61               |                          |
| 轻度组        | 56       | 302.68±46.51               | 0.88±0.21               | 1.53±0.34               | 3.13±0.94                |
| 中度组        | 98       | 343.45±48.67 <sup>a</sup>  | 0.78±0.19 <sup>a</sup>  | 1.23±0.28 <sup>a</sup>  | 7.21±2.08 <sup>a</sup>   |
| 重度组        | 32       | 379.97±50.18 <sup>ab</sup> | 0.66±0.14 <sup>ab</sup> | 0.99±0.22 <sup>ab</sup> | 13.83±0.69 <sup>ab</sup> |
| <i>F</i> 值 |          | 52.651                     | 35.860                  | 48.350                  | 441.967                  |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                     | <0.001                  | <0.001                  | <0.001                   |

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

### 2.3 HMGB1、*miR-410*、*miR-200* 水平与 SLEDAI 评分相关性

Pearson 相关分析显示, HMGB1 水平与 SLEDAI 评分以及 dsDNA 抗体水平呈现正相关 ( $P < 0.05$ ); *miR-410*、*miR-200* 水平则均与 SLEDAI 评分以及 dsDNA 抗体呈现负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 HMGB1、*miR-410*、*miR-200* 水平与 SLEDAI 评分相关性

| 指标             | SLEDAI 评分  |            | 抗 dsDNA 抗体 |            |
|----------------|------------|------------|------------|------------|
|                | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| HMGB1          | 0.618      | <0.001     | 0.641      | <0.001     |
| <i>miR-410</i> | -0.539     | <0.001     | -0.626     | <0.001     |
| <i>miR-200</i> | -0.624     | <0.001     | -0.713     | <0.001     |

### 2.4 HMGB1、*miR-410*、*miR-200* 表达水平对 SLE 诊断价值

ROC 曲线结果显示, HMGB1、*miR-410*、*miR-200* 三者单独检测以诊断 SLE 的曲线下面积 (AUC) 为 0.783、0.764、0.777, 三项联合检测诊断 SLE 的 AUC 为 0.903, 显著大于单项指标 ( $P < 0.05$ ), 且敏感度及特异度亦高于单项指标。见图 1、表 5。

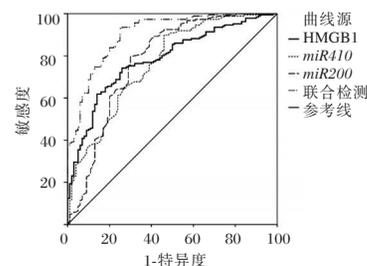


图 1 外周血 HMGB1、*miR-410*、*miR-200* 表达水平诊断 SLE 的 ROC 曲线

表5 HMGB1、miR-410、miR-200表达水平对SLE诊断价值

| 指标      | 截断值         | AUC   | 约登指数  | 敏感度(%) | 特异度(%) | 95%CI       | P值     |
|---------|-------------|-------|-------|--------|--------|-------------|--------|
| HMGB1   | 301.07 ng/L | 0.783 | 0.482 | 74.2   | 74.0   | 0.729-0.837 | <0.001 |
| miR-410 | 1.09        | 0.764 | 0.438 | 89.8   | 54.0   | 0.705-0.822 | <0.001 |
| miR-200 | 1.565       | 0.777 | 0.496 | 79.6   | 70.0   | 0.715-0.840 | <0.001 |
| 联合检测    |             | 0.903 | 0.742 | 93.0   | 81.2   | 0.867-0.940 | <0.001 |

### 3 讨论

SLE发病影响因素繁杂、患者临床症状表现及轻重不一,疾病异质性较大,病情也呈现缓解/稳定与活动交替反复循环的特点,临床往往需要制定个体化的治疗方案,当前治疗药物如糖皮质激素、免疫抑制剂等均需要根据患者病情严重程度、疾病活动度等评估结果进一步确定药物用量<sup>[7]</sup>。但当前临床常用的疾病活动度以及病情评估工具多为量表类,评估结果受主观因素影响较大,尚缺乏客观、灵敏、高效的特异性评估指标。

T细胞、B细胞等免疫细胞异常活化,产生大量自身抗体,结合抗原后在补体C3、C4等参与下形成大量免疫复合物并随血液循环至肾脏、皮肤、血管壁等组织器官中沉积,产生免疫炎症损伤是SLE发病的基础<sup>[8]</sup>。HMGB1是一种广泛存在于真核细胞的非组蛋白脱氧核糖核酸结合蛋白,在受到外界刺激信号后可由坏死细胞被动分泌或由炎症反应细胞如单核-巨噬细胞等主动分泌并释放到胞外,可促进白细胞介素、肿瘤坏死因子等多种促炎介质的释放,产生炎症级联放大效应,是多种疾病如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化等炎症反应发生进展的重要介质<sup>[9]</sup>。李鸣远等<sup>[10]</sup>研究显示处于SLE活动期以及并发重度肺动脉高压的SLE患者血浆HMGB1水平明显高于非活动期以及肺动脉高压轻中度患者,提示HMGB1与SLE活动度以及患者肺动脉高压等并发症的发生进展有关。

miRNA是基因转录、翻译等生物信息传递过程中的重要调控因子,近年来,其在免疫应答以及炎症反应中的调控作用越发受到关注,既往研究显示在类风湿性关节炎、干燥综合征、SLE等自身免疫炎症性疾病中存在多种miRNA的异常表达<sup>[11-12]</sup>。而基础研究表明miRNA表达情况与外周B淋巴细胞的分布变化有关,可调节免疫细胞分化与信号传导等生物过程增强B细胞表达活性,即miRNA可能通过此途径参与到SLE疾病发生进展中<sup>[13]</sup>。本研究结果显示研究组患者miRNA-410、miRNA-200表达水平低于对照组,且不同疾病活动度SLE患者

miRNA-410、miRNA-200表达水平均随活动度升高而降低,经Pearson分析显示二者均与SLEDAI评分呈现负相关关系。黄佩琼等<sup>[14]</sup>研究显示SLE患者外周血miRNA-410表达水平较正常人群显著降低,且存在狼疮性肾炎、关节炎患者miRNA-410表达水平较单纯SLE患者进一步降低;在肖华等<sup>[15]</sup>研究亦显示miRNA-200表达水平在SLE患者中存在同样变化趋势,与本研究结果相合,进一步印证miRNA-410、miRNA-200表达与SLE发病有关,可成为其诊断及疾病活动度评估的新型标志物。在SLE患者中抗dsDNA抗体异常高表达,是当前普遍认可的SLE诊断的特异性标志物,对SLE的活动度及治疗效果评估也是重要参考指标,但仍存在假阳性率高、特异性差的局限<sup>[16]</sup>。本研究结果提示HMGB1、miRNA-410、miRNA-200或可成为SLE诊断的标志物。进一步绘制ROC曲线分析,结果显示HMGB1、miRNA-410、miRNA-200用于诊断SLE的AUC为0.783、0.764、0.777,三者均对SLE诊断具有一定价值,且三者联合检测的AUC高达0.903,敏感度及特异度分别达93.0%和81.2%,诊断效能更高。

综上所述,SLE患者外周血HMGB1水平升高、miRNA-410、miRNA-200表达水平降低,三者与SLE疾病活动度及抗dsDNA抗体水平有关,相较于单项指标检测,三者联合检测用于SLE诊断可进一步提高诊断效能,敏感性及特异性良好,可作为潜在特异性生物标志物辅助临床SLE的诊断及疾病活动度的评估。

### 参考文献

- [1] 姜楠,白炜,赵久良,等.系统性红斑狼疮的诊治方向与研究前沿[J].中国科学:生命科学,2021,51(8):887-900.
- [2] 方钰,何美林,谢雪,等.系统性红斑狼疮患儿外周血p38MAPK、NF-κB表达水平的变化及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(3):413-417.
- [3] Tanaka A, Ito T, Kibata K, et al. Serum high-mobility group box 1 is correlated with interferon-α and may predict disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2019,28(9):1120-1127.
- [4] Baulina N, Osmak G, Kiselev I, et al. MiRNAs from DLK1-DIO3 Imprinted Locus at 14q32 are Associated with Multiple

- Sclerosis: Gender-Specific Expression and Regulation of Receptor Tyrosine Kinases Signaling[J]. *Cells*, 2019,8(2):133.
- [5] Letonja J, Petrović D. A Review of MicroRNAs and lncRNAs in Atherosclerosis as Well as Some Major Inflammatory Conditions Affecting Atherosclerosis [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(6):1322.
- [6] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(3): 172-185.
- [7] 应振华, 张园, 王小冬. 《2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》解读[J]. *浙江医学*, 2022, 44(1):1-5.
- [8] Mei X, Jin H, Zhao M, et al. Association of Immune-Related Genetic and Epigenetic Alterations with Lupus Nephritis [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2022, 8(4):286-296.
- [9] 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病情进展关系[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(12): 1527-1530.
- [10] 李鸣远, 孟岩, 武云. 沉默狼疮相关肺动脉高压高表达的HMGB1通过TLR4/NF- $\kappa$ B途径抑制低氧诱导的PASMC增殖、迁移及胶原合成[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(17): 2123-2128.
- [11] Mirzaei R, Zamani F, Hajibaba M, et al. The pathogenic, therapeutic and diagnostic role of exosomal microRNA in the autoimmune diseases[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 358(publish):577640.
- [12] 阳庆林, 柯义兵, 王一坤, 等. miR-21在类风湿性关节炎中的作用机制及研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2023, 45(2):283-289.
- [13] Ibrahim MRK, Waly NG, Moness H, et al. Serum miRNA-21, miRNA-146a and plasma cell free DNA as novel biomarkers for assessing systemic lupus erythematosus activity [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(12):10025-10036.
- [14] 黄佩琼, 舒泉. 外周血 miR-410表达变化与系统性红斑狼疮疾病活动及预后的关系[J]. *现代免疫学*, 2022, 42(4):292-298.
- [15] 肖华, 卓芬, 黄娟娟. 血浆 miR-150及 miR-200在系统性红斑狼疮患者中的表达及其临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(8):993-997.
- [16] Qu C, Zhang J, Zhang X, et al. Value of combined detection of anti-nuclear antibody, anti-double-stranded DNA antibody and C3, C4 complements in the clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(2): 1390-1394.

(上接第377页)

合检测血清CA125、HE4、CA724、CEA水平对子宫内膜癌术前淋巴结转移的临床预测价值较高,原因可能在于血清CA125、CA724、HE4、CEA水平分别从炎症水平和肿瘤免疫病理水平等方面明确了子宫内膜癌患者的淋巴结转移情况。

综上,联合检测血清CA125、HE4、CA724、CEA水平对子宫内膜癌及术前淋巴结转移的临床预测价值较高。

## 参考文献

- [1] Zhong C, Guo EY, Yang Q, et al. Single-cell transcriptome analysis of small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium reveals ISL1 as a potential biomarker for diagnosis and treatment[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(3): 100-100.
- [2] Szkodziak P, Szkodziak F, Korolczuk A, et al. The effect of adjuvant mitotane therapy of the adrenocortical carcinoma on the endometrium and its clinical consequences in menstruating women. literature review and authors' own experiences[J]. *Am J Canc Res*, 2024, 14(4):1802-1814.
- [3] 方如旗, 翁淑萍, 陈霞平, 等. MRI影像组学列线图术前预测子宫内膜癌淋巴结转移[J]. *中国医学影像学杂志*, 2023, 31(11): 1172-1177.
- [4] 李巍, 杨淑丽, 苏莉, 等. 不同法则评估早期子宫内膜癌淋巴结转移风险的对比研究[J]. *中国医刊*, 2023, 58(6): 675-679.
- [5] 曹静, 黄琴, 吴人杰. 血清糖类抗原724糖类抗原125及人附睾分泌蛋白4诊断子宫内膜癌患者淋巴结转移的临床价值分析[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(20): 3718-3721.
- [6] 呼改琴, 黄娟娟. 早发型重度子痫前期患者血清sFlt1、NO、PLGF对胎儿生长受限的预测价值[J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(5):749-751.
- [7] 曾贝贝, 张步腾, 杜贤, 等. SCC、CA199、CA153和CEA在老年子宫内膜癌患者中的表达及与生存期的相关性[J]. *西部医学*, 2021, 33(2): 262-265+270.
- [8] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 501-511.
- [9] 徐培红, 龚琼, 彭峰, 等. 不同表现扩散系数评估子宫内膜癌盆腔淋巴结转移的应用价值[J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(4): 636-639.
- [10] 李文燕, 李瑞萍, 郭钰珍. 子宫内膜癌患者术前血清胰岛素水平与淋巴结转移关系的前瞻性队列研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(17): 4053-4058.
- [11] 樊翻, 周建政. 子宫内膜癌淋巴结转移的危险因素分析[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2023, 15(10): 28-32.
- [12] 兰雪玲, 徐兰, 张宁. 血清HE4和CA724水平对子宫内膜癌的诊断及淋巴结转移的预测价值[J]. *河北医药*, 2020, 42(10): 1465-1469.
- [13] 熊英, 程佳. 血清长链非编码RNA PVT1联合CA125与CEA在子宫内膜癌中的临床价值研究[J]. *现代医学*, 2019, 47(8): 987-992.
- [14] 包媛媛, 洛若愚. 盆腔MRI联合血清CA125、HE4检测对子宫内膜癌淋巴结转移的评估价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(10): 1752-1756.

# NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT 水平及 Treg/Th17 对 AECOPD 患者并发呼吸衰竭的预测价值

于营 卢冬喜 赵婧\*

**[摘要]** 目的 研究中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶( $\alpha$ 1-AT)及调节性T细胞(Treg)/辅助性T细胞17(Th17)对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者并发呼吸衰竭(RF)的预测价值。方法 选取2019年10月-2022年12月秦皇岛市第一医院收治的160例AECOPD患者资料,将其按照是否并发RF分作RF组53例及无RF组107例。比较两组NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT及Treg/Th17以及各项临床资料。采用多因素Logistic回归分析AECOPD患者并发RF影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析上述各项指标预测AECOPD患者并发RF的效能。结果 RF组外周血NE、IFN- $\gamma$ 及 $\alpha$ 1-AT水平均高于无RF组,Treg/Th17低于无RF组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。RF组FEV1%预计值低于无RF组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。经多因素Logistic回归分析证实:NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT升高均是AECOPD患者并发RF的危险因素,Treg/Th17、FEV1%预计值升高为AECOPD患者并发RF的保护性因素(均 $P<0.05$ )。经ROC曲线分析发现,NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT及Treg/Th17联合预测AECOPD患者并发RF的效能优于上述四项指标单独预测,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。结论 NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT水平升高及Treg/Th17降低会导致AECOPD患者并发RF的风险增加。

**[关键词]** 慢阻肺急性加重期;呼吸衰竭;嗜中性粒细胞弹性蛋白酶;干扰素- $\gamma$ ;  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶

## The predictive value of NE, IFN- $\gamma$ , $\alpha$ 1-AT levels and Treg/Th17 immune imbalance in patients with AECOPD complicated with respiratory failure

YU Ying, LU Dongxi, ZHAO Jing\*

(Infectious diseases Department of Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the predictive value of neutrophil elastase (NE), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ),  $\alpha$ 1-antitrypsin ( $\alpha$ 1-AT) and regulatory T cells (Treg)/helper T cell 17 (Th17) in respiratory failure (RF) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** The data of 160 AECOPD patients admitted to the First Hospital of Qinhuangdao City from October 2019 to December 2022 were selected and divided into the RF group (53 cases) and the non-RF group (107 cases) based on whether they were complicated with RF. NE, IFN- $\gamma$ ,  $\alpha$ 1-AT, Treg/Th17, and clinical data of the two groups were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of RF in AECOPD patients. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to assess the efficacy of the above indicators in predicting RF in AECOPD patients. **Results** The levels of NE, IFN- $\gamma$ , and  $\alpha$ 1-AT in the peripheral blood of the RF group were higher than those of the non-RF group, while Treg/Th17 levels were lower in the RF group compared to the non-RF group, with a statistical significant difference ( $P<0.05$ ). The predicted value of FEV1% in the RF group was lower than that in the non-RF group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis confirmed that the increase of NE, IFN- $\gamma$ , and  $\alpha$ 1-AT was a risk factor for RF in AECOPD patients, while the increase in Treg/Th17 and FEV1% was a protective factor for RF in AECOPD patients ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that NE, IFN- $\gamma$ ,  $\alpha$ 1-AT, and Treg/Th17 combined predicted RF complications in AECOPD patients better than the individual indicators alone, and the differ-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20221618)

作者单位:秦皇岛市第一医院感染性疾病科,河北,秦皇岛 066000

\*通信作者:赵婧, E-mail: zhaojinhqhd@126.com

ence was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Elevated levels of NE, IFN- $\gamma$ , and  $\alpha 1$ -AT, along with a decrease in Treg/Th17 are associated with an increased risk of RF complications in AECOPD patients.

[KEY WORDS] AECOPD; Respiratory failure; Neutrophil elastase; IFN- $\gamma$ ;  $\alpha 1$ -AT

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸科临床常见疾病之一,其临床特征以气流受限为主,症状包括咳嗽、呼吸困难以及肺功能渐进性降低等<sup>[1]</sup>。受人类生活环境持续恶化与老龄化趋势加剧等因素的影响,COPD发病率呈逐年升高趋势。其中,COPD急性加重期(Acute exacerbation of COPD, AECOPD)是COPD的急性加重阶段,易并发呼吸衰竭(Respiratory failure, RF),对患者生命安全造成极大威胁<sup>[2]</sup>。因此,早期准确预测AECOPD并发RF,对治疗方案的制定、实施以及预后改善均有积极作用。中性粒细胞弹性蛋白酶(Neutrophil elastase, NE)主要是由巨噬细胞及中性粒细胞分泌而来,可促进黏液分泌,调控肺泡上皮细胞凋亡<sup>[3]</sup>。干扰素- $\gamma$ (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )是关键性炎症细胞因子之一,可通过炎症反应促进气道和肺组织损伤,可能介导了AECOPD并发RF过程<sup>[4]</sup>。 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶( $\alpha 1$ -antitrypsin,  $\alpha 1$ -AT)由肝细胞合成并释放,可发挥抗炎及抑制肺泡细胞凋亡等作用<sup>[5]</sup>。有研究表明,调节性T细胞(Regulatory T cells, Treg)与辅助性T细胞17(Helper T cell 17, Th17)可通过细胞因子或(和)相关信号通路,调控机体免疫动态平衡,间接参与AECOPD发生、发展过程<sup>[6]</sup>。本文将分析NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha 1$ -AT及Treg/Th17在AECOPD患者并发RF预测中的应用价值,以期为临床AECOPD并发RF的防治提供新的靶点与思路,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年10月至2022年12月秦皇岛市第一医院收治的160例AECOPD患者资料。其中男91例,女69例;年龄平均(62.48 $\pm$ 10.35)岁;病程平均(9.74 $\pm$ 1.22)年;体重指数(Body mass index, BMI)平均(23.12 $\pm$ 2.05)kg/m<sup>2</sup>;吸烟指数: $<200$ 支/年71例, $\geq 200$ 支/年89例;基础疾病:高血压43例,糖尿病31例,冠心病19例。纳入标准:①受试者均与《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)》<sup>[7]</sup>中所制定的相关标准相符;②均为成年人;③入院前均无RF;④临床资料完整;⑤自愿参与本次研究并签署同意书。排除标准:①心、肝、肺等脏器功能不全;②伴有

恶性肿瘤;③合并中性粒细胞减少症或骨髓抑制等可能影响中性粒细胞水平的疾病;④伴有其他呼吸系统疾病或(和)感染性疾病。研究经医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

以病历系统与问卷调查相结合的方式,采集受试者各项资料,内容包括:性别、年龄、病程、BMI、基础疾病、吸烟指数、FEV1%预计值、AECOPD发生次数。

#### 1.2.2 分组方法

将所有受试者按照是否并发RF分作RF组53例及无RF组107例。RF评估标准<sup>[7]</sup>:动脉氧分压 $<60$  mmHg或(和)动脉二氧化碳分压 $>50$  mmHg。

#### 1.2.3 实验室指标检测

获取受试者治疗前晨起静脉血4 mL,离心(离心半径8 cm,速率3 500 r/min,时长10min)后取血清,置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 环境下备用。采用酶联免疫吸附试验检测NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha 1$ -AT,试剂盒购自上海瑞朔生物科技有限公司产品。采用BD FACSVia型流式细胞仪与配套试剂盒(购自美国BD公司)检测外周血Treg与Th17水平,计算两者比值。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 24.0统计学软件进行分析处理。计数资料计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验。服从正态分布且方差齐性的计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验。采用多因素Logistic回归分析AECOPD患者并发RF影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标预测AECOPD患者并发RF的效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组外周血NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha 1$ -AT及Treg/Th17比较

RF组外周血NE、IFN- $\gamma$ 及 $\alpha 1$ -AT水平均高于无RF组,而Treg/Th17低于无RF组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 AECOPD患者并发RF的单因素分析

RF组FEV1%预计值低于无RF组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表1 两组外周血NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT及Treg/Th17比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别   | n   | NE<br>( $\mu$ g/L) | IFN- $\gamma$<br>(pg/mL) | $\alpha$ 1-AT<br>(mg/L) | Treg/<br>Th17   |
|------|-----|--------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|
| RF组  | 53  | 272.50 $\pm$ 37.25 | 52.73 $\pm$ 8.09         | 12.49 $\pm$ 3.10        | 0.33 $\pm$ 0.05 |
| 无RF组 | 107 | 235.62 $\pm$ 30.29 | 41.03 $\pm$ 7.35         | 9.55 $\pm$ 2.16         | 0.42 $\pm$ 0.08 |
| t值   |     | 6.705              | 9.163                    | 6.977                   | 7.491           |
| P值   |     | <0.001             | <0.001                   | <0.001                  | <0.001          |

表2 AECOPD患者并发RF的单因素分析[n(%), ( $\bar{x}\pm s$ )]

| 因素                      | RF组<br>(n=53)    | 无RF组<br>(n=107)  | $\chi^2/t$ 值 | P值     |
|-------------------------|------------------|------------------|--------------|--------|
| 性别                      |                  |                  |              |        |
| 男                       | 31(58.49)        | 60(56.07)        | 0.084        | 0.772  |
| 女                       | 22(41.51)        | 47(43.93)        |              |        |
| 年龄(岁)                   |                  |                  |              |        |
| <60                     | 21(39.62)        | 50(46.73)        | 0.725        | 0.394  |
| $\geq$ 60               | 32(60.38)        | 57(53.27)        |              |        |
| 病程(年)                   |                  |                  |              |        |
| <10                     | 24(45.28)        | 57(53.27)        | 0.905        | 0.342  |
| $\geq$ 10               | 29(54.72)        | 50(46.73)        |              |        |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) |                  |                  |              |        |
| <24                     | 30(56.60)        | 58(54.21)        | 0.082        | 0.774  |
| $\geq$ 24               | 23(43.40)        | 49(45.79)        |              |        |
| 吸烟指数                    |                  |                  |              |        |
| <200<br>(支/年)           | 22(41.51)        | 49(45.79)        | 0.264        | 0.608  |
| $\geq$ 200              | 31(59.49)        | 58(54.21)        |              |        |
| 高血压                     | 15(28.30)        | 28(26.17)        | 0.082        | 0.774  |
| 糖尿病                     | 11(20.75)        | 20(18.69)        | 0.097        | 0.756  |
| 冠心病                     | 7(13.21)         | 12(11.21)        | 0.134        | 0.714  |
| FEV1% 预计值(%)            | 27.14 $\pm$ 2.59 | 32.57 $\pm$ 3.11 | 10.962       | <0.001 |
| AECOPD发生次数(次/年)         | 2.73 $\pm$ 0.34  | 2.64 $\pm$ 0.30  | 1.708        | 0.090  |

### 2.3 AECOPD患者并发RF的多因素Logistic回归分析

以AECOPD患者并发RF为因变量,赋值是=1,否=0。以外周血NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT、Treg/Th17及FEV1%预计值为自变量,赋值如表3所示。经多因素Logistic回归分析证实:NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT升高均是AECOPD患者并发RF的危险因素,而Treg/Th17升高、FEV1%预计值升高均为保护性因素(均 $P<0.05$ )。见表4。

表3 自变量赋值表

| 自变量 | 变量类型 | 变量名称          | 赋值        |
|-----|------|---------------|-----------|
| X1  | 连续变量 | NE            | 升高=1,降低=0 |
| X2  | 连续变量 | IFN- $\gamma$ | 升高=1,降低=0 |
| X3  | 连续变量 | $\alpha$ 1-AT | 升高=1,降低=0 |
| X4  | 连续变量 | Treg/Th17     | 升高=0,降低=1 |
| X5  | 连续变量 | FEV1% 预计值     | 升高=0,降低=1 |

表4 AECOPD患者并发RF的多因素Logistic回归分析

| 影响因素             | $\beta$ 值 | SE值   | Wald $\chi^2$ 值 | OR值   | 95%CI       | P值     |
|------------------|-----------|-------|-----------------|-------|-------------|--------|
| NE升高             | 0.713     | 0.372 | 9.580           | 2.041 | 1.235~3.581 | <0.001 |
| IFN- $\gamma$ 升高 | 0.520     | 0.355 | 9.375           | 1.682 | 1.039~3.112 | <0.001 |
| $\alpha$ 1-AT升高  | 0.628     | 0.219 | 12.374          | 1.873 | 1.149~4.023 | <0.001 |
| Treg/Th17升高      | -0.341    | 0.253 | 10.452          | 0.711 | 0.456~0.876 | <0.001 |
| FEV1% 预计值升高      | -0.443    | 0.479 | 7.157           | 0.642 | 0.411~0.821 | 0.002  |

### 2.4 NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT及Treg/Th17预测AECOPD患者并发RF的效能

经ROC曲线分析发现,NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT及Treg/Th17联合预测AECOPD患者并发RF的效能优于上述四项指标单独预测(均 $P<0.05$ )。见表5。

表5 NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT及Treg/Th17预测AECOPD患者并发RF的效能

| 指标            | AUC   | 灵敏度   | 特异度   | 约登指数  | 阈值               | 95%CI       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------------|
| NE            | 0.782 | 0.736 | 0.648 | 0.384 | 246.17 $\mu$ g/L | 0.697~0.865 |
| IFN- $\gamma$ | 0.828 | 0.755 | 0.722 | 0.457 | 46.21 pg/mL      | 0.753~0.903 |
| $\alpha$ 1-AT | 0.803 | 0.736 | 0.648 | 0.384 | 10.39 mg/L       | 0.723~0.883 |
| Treg/Th17     | 0.824 | 0.755 | 0.704 | 0.459 | 0.38             | 0.747~0.900 |
| 四项联合          | 0.978 | 0.981 | 0.833 | 0.796 |                  | 0.956~1.000 |

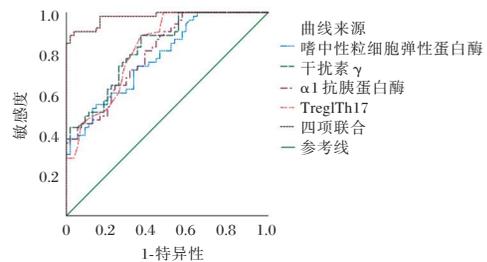


图1 NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT及Treg/Th17预测AECOPD患者并发RF的ROC曲线

## 3 讨论

AECOPD会导致患者气体交换异常,从而诱发RF,对患者预后转归产生负面影响。关于AECOPD并发RF的具体发病机制尚且存在一定的争议,然而多种细胞因子异常表达引发的气道或肺组织结构、功能受损,在该病发生、发展过程中的作用已得到广泛认可。NE主要是由中性粒细胞合成,并表达于嗜天青颗粒中,可能在细胞因子或(和)趋化物的影响下大量释放进入血液,与气道和肺组织炎症密切相关<sup>[8]</sup>。IFN- $\gamma$ 是炎症细胞因子之一,在COPD患者中异常表达,可能和COPD病情进展有关<sup>[9]</sup>。 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶( $\alpha$ 1-AT)可能受急性炎症或感染等因素的影响异常高表达,可能在AECOPD患者并发RF中存在明显变

化<sup>[10]</sup>。Treg 细胞主要是通过表达抗炎因子实现对自身免疫应答的抑制,促使机体获得免疫耐受,Th17 细胞则是通过表达促炎因子,进而介导自身免疫应答,故而 Treg/Th17 动态平衡在免疫反应过程中起着关键性作用,从而参与了 COPD 的发生、发展<sup>[11]</sup>。

本文结果显示:RF 组外周血 NE、IFN- $\gamma$  及  $\alpha$ 1-AT 水平均高于无 RF 组,而 Treg/Th17 低于无 RF 组。且经多因素 Logistic 回归分析证实:NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT 升高均是 AECOPD 患者并发 RF 的危险因素,而 Treg/Th17 升高为保护性因素。这与董新颖<sup>[12]</sup>等的研究报道相符,提示 NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT 水平升高及 Treg/Th17 表达均会增加 AECOPD 患者并发 RF 风险。考虑原因,NE 对细胞间黏附分子-1 等多种细胞因子表达均有一定的正向调控作用,可刺激中性粒细胞发生浸润与黏附,促进内皮细胞大量分泌炎症介质,引起炎症反应的级联放大,最终对肺组织造成损害,增加 RF 发生几率<sup>[13]</sup>。IFN- $\gamma$  异常高表达则会加重 AECOPD 患者炎症反应,加剧气道壁黏膜充血水肿等临床症状,易引发气道阻塞,进而出现气道重塑与气道壁增厚,导致二氧化碳潴留,增加 RF 的风险。 $\alpha$ 1-AT 可通过调控大量炎症细胞因子的表达,进而导致肺组织损伤加剧,促进 AECOPD 病情进展,并发 RF<sup>[14]</sup>。Treg/Th17 表达可能促进大量促炎因子的合成释放,抑制抗炎因子的表达,促进了 AECOPD 病情进展,加剧肺组织损伤,最终诱发 RF。此外,FEV1% 预计值是 AECOPD 患者并发 RF 的保护性因素,这与既往相关研究报道吻合<sup>[15]</sup>。分析原因,FEV1% 预计值反映了机体肺功能,该值越小预示肺功能越差,肺组织损伤程度越严重,并发 RF 的风险高。进一步经 ROC 曲线分析发现,NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT 及 Treg/Th17 联合预测 AECOPD 患者并发 RF 的效能优于上述四项指标单独预测,说明临床工作中可通过对上述四项指标进行联合检测,实现对 AECOPD 患者并发 RF 的有效预测。究其原因,可能是联合检测四项指标水平可提供更为全面的依据,从而达到提高预测效能的目的。

综上所述,NE、IFN- $\gamma$ 、 $\alpha$ 1-AT 水平升高及 Treg/Th17 下降均是 AECOPD 患者并发 RF 的危险因素,四项指标联合检测可能在 RF 的预测中具有较高的价值。

## 参考文献

- [1] Huang L, Wang J, Gu X, et al. Procalcitonin-guided initiation of antibiotics in AECOPD inpatients: study protocol for a multicenter randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(8):e049515.
- [2] Pépin JL, Degano B, Tamisier R, et al. Remote Monitoring for Prediction and Management of Acute Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD) [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(4):499.
- [3] 兰静,徐劲松,阮春花,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期大鼠血清中性粒细胞弹性蛋白酶与肺功能的相关性分析[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(3):388-393.
- [4] 赵方建,刘唯,陈键. IL-6、IL-10 及 IFN- $\gamma$  联合检测在 AECOPD 合并铜绿假单胞菌感染中的应用价值[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2022, 19(6):54-58.
- [5] 宫帅,秦克,李同林,等.乙酰半胱氨酸泡腾片治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺气肿对患者  $\alpha$ 1-抗胰蛋白、内皮素-1、炎症因子水平的影响[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2021, 24(2):179-183.
- [6] 黄林林,张楠.老年 COPD 患者 Treg/Th17 免疫失衡与急性加重发作的关系及预测预后价值分析[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2023, 18(1):94-97+105.
- [7] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11):856-870.
- [8] 贾盼红,李琪,熊晓嫒,等.基于中性粒细胞弹力蛋白酶介导的通路研究地胆头干预慢性阻塞性肺病患者气道黏液高分泌及疗效观察[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(2):101-104+110.
- [9] 唐平平,洪永青,朱蓉,等.血清辅助性 T 淋巴细胞因子水平变化与 COPD 患者肺功能的关系[J]. *山东医药*, 2022, 62(31):11-14.
- [10] 董新颖,李振军,李永库,等.嗜中性粒细胞弹性蛋白酶和  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的动态变化及临床价值[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(5):485-487.
- [11] 张婧,龙瀛,郑相如,等.慢性阻塞性肺病患者外周血及肺组织中高迁移率族蛋白 1 和 Th17/Treg 的变化及意义[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(10):1039-1044.
- [12] 董新颖,李振军,李永库,等.嗜中性粒细胞弹性蛋白酶和  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的动态变化及临床价值[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(5):485-487.
- [13] 黄平,李玉红.  $\alpha$ 1-AT 及 NE 在慢性阻塞性肺疾病发病及治疗中作用的研究进展[J]. *老年医学研究*, 2021, 2(2):57-60.
- [14] 杨继雷,姚秀叶,袁晓飞,等.慢性阻塞性肺病患者血清 NE、 $\alpha$ 1-AT、CRP、PCT 的表达及与肺功能的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(15):2966-2969+2957.
- [15] 张晖,徐从景.血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6 与老年 AECOPD 患者继发性呼吸衰竭间的关系分析[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(9):1352-1356.

# EndoPredict(EP)检测在ER+/HER2-乳腺癌患者中的应用进展

徐渐飞<sup>1</sup> 周广林<sup>2</sup> 魏凤香<sup>1,2\*</sup>

**[摘要]** 乳腺癌的发生与多种基因相关,包括原癌基因、抑癌基因等多种基因,因此针对乳腺癌的多基因检测就变得必不可少。就目前国内外指南来分析,多基因检测(MGA)主要区分为两代。第二代MGA主要有检测12基因的EndoPredict(EP)、检测50基因的Prosigna Prediction Analysis of Microarray 50 (PAM50)。Endopredict检测是一种基于RNA的多基因检测,用于评估ER+/HER2-乳腺癌患者复发的风险。现针对二代多基因检测技术EndoPredict的概述、临床应用、检测癌基因复发风险评估等方面进行综述,希望能有助于了解EndoPredict。

**[关键词]** 乳腺癌; EndoPredict; 辅助治疗; 预后

## Application progress of EndoPredict (EP) assay in ER+/HER2- breast cancer patients

XU Jianfei<sup>1</sup>, ZHOU Guanglin<sup>2</sup>, WEI Fengxiang<sup>1,2\*</sup>

(1. Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang, China, 154007; Longgang District Maternity and Child Healthcare Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518174)

**[ABSTRACT]** The occurrence of breast cancer is associated with a variety of genes, including proto-oncogenes, oncogenes and other genes, making multi-gene testing for breast cancer essential. According to current domestic and international guidelines, multi-gene assays (MGAs) are mainly divided into two generations. The second generation MGA consists of EndoPredict (EP) for detecting 12 genes and Prosigna Prediction Analysis of Microarray 50 (PAM50) for detecting 50 genes. The EndoPredict test is an RNA-based multigene test used to assess the risk of recurrence in patients with ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> breast cancer. This test provides valuable information on the likelihood of cancer recurrence based on the expression of specific genes. An overview of the second-generation multigene test technology EndoPredict, its clinical applications, and the assessment of the risk of recurrence of detected oncogenes are reviewed in the hope of contributing to the understanding of EndoPredict.

**[KEY WORDS]** Breast cancer; EndoPredict; Adjuvant therapy; Prognosis

乳腺癌是一种高度异质性疾病,传统的临床病理特征只能部分解释这种异质性<sup>[1]</sup>。并且人们普遍认为,传统的乳腺癌分析方法在乳腺癌的预测和预后的准确性和标准化方面有待提高<sup>[2]</sup>。在ER+/HER2-患者中,如何判断哪些患者需要辅助化疗是临床治疗面临的一个重要问题<sup>[3]</sup>。第一代基因表达检测在很大程度上不适合预测晚期转移<sup>[4]</sup>。Endopredict作为第二代多基因检测技术是应用

RT-PCR检测的8个预后基因和3个内参基因,范围在0~15之间,临界值为5,将患者分为低高危组。临床应用的EndoPredict-clin(EPclin)是将分子EP评分与肿瘤大小和结节状态结合在一起,根据EPclin的临界值3.3,将患者分为低高危两组。与单独使用EP评分相比,EPclin的预测能力更强<sup>[5]</sup>。EP和EPclin在ABCSG-6和ABCSG-8试验以及TransATAC中得到验证。

基金项目:深圳市龙岗区科技局(LGKCYLWS2022008)

作者单位:1. 佳木斯大学,黑龙江,佳木斯 154007

2. 深圳市龙岗区妇幼保健院,广东,深圳 518174

\*通信作者:魏凤香, E-mail: haowei727499@163.com

EPclin 的评估结果或许能够为远处复发风险提供独立于临床病理参数以外更多的预后信息,给予患者更为明确的治疗意见,从而避免不必要的化疗,提高患者的长期生活质量,高危患者可以更多的从辅助化疗中获益<sup>[6]</sup>。基于基因表达特征(gene expression signatures, GES)的研究提供了超越标准临床病理特征的预后和预测信息。在医疗成本不断上升,人们对毒性和生活质量问题的认识日益提高的时代,GES 将会成为推动治疗降级策略的宝贵工具<sup>[1]</sup>。

## 1 EndoPredict 检测技术的概述

### 1.1 EndoPredict 检测技术

EndoPredict/EPclin 由 Myriad 公司推出的一种应用 qRT-PCR 技术进行多基因检测的方法,同时检测 8 个癌基因和 3 个管家基因的表达,预测仅接受辅助内分泌治疗的 ER+/HER2-乳腺癌患者远处复发的可能性<sup>[7]</sup>。EndoPredict 基因标记最初是在一项基于微阵列的大型高通量筛选研究中建立的<sup>[3]</sup>。EP 提供了乳腺癌患者远处复发风险的额外预后信息,独立于临床病理参数。在多基因表达谱中,EP 是最后一代预后基因特征分析方法,使用基因表达来计算乳腺癌最初诊断后 10 年内转移的风险<sup>[6]</sup>,这个测试是专门为 Luminal 型(ER 阳性、HER2 阴性)乳腺癌患者开发的。在 ER+/HER2-患者中为了采取更精确的内分泌-化疗治疗措施,需要对 Luminal 型乳腺癌患者进行分层,但决定分层的关键指标 Ki67 具有很强的主观性,EP 的引入可以增加患者的预后信息<sup>[5]</sup>。与几乎所有其他商业上可用的多基因检测相比,它适合联合患者临床特征使用,而不是单一的参考实验室检查结果,并允许在一个单一的集成诊断算法中关联分子数据和临床病理参数,对临床决策有帮助作用<sup>[6]</sup>。

### 1.2 EndoPredict 的适用人群

这个测试是专门为 Luminal 型乳腺癌患者开发的<sup>[6]</sup>。2022 版美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南更新中认为,在绝经后且淋巴结阴性或有 1~3 个淋巴结阳性的乳腺癌患者可以使用 EP 测试来指导辅助内分泌治疗和化疗<sup>[8]</sup>。对于处于绝经前的淋巴结阴性患者或有淋巴结 1~3 个阳性的乳腺癌患者,则不推荐使用 EP 测试检测指导内分泌治疗和化疗<sup>[9]</sup>。

### 1.3 临床应用效果评价

EP 的开发是专门为了对 ER+/HER2-乳腺癌进行风险分层,在当前的临床实验室标准下,Endo-Predict 可以稳定而精确地测定基因表达水平和较好的重现的性能特征,具有精度高和可忽略实验室差异的优势<sup>[10]</sup>,并且 EP 可以很好的弥补免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)固有的局限性,特别是关于单抗 Ki-67 测定细胞增殖的准确性和重复性的问题,EP 测试是比传统临床病理参数更好地对 ER+/HER2-乳腺癌患者进行风险分层的有用工具,从而帮助患者获得更加个性化的治疗方案<sup>[2]</sup>。EP/EPclin 是首个在常规的病理参数中增加大量预后信息的测试<sup>[6]</sup>,并有研究表明 EP 可以在常规的分子病理实验室中进行<sup>[11]</sup>。EndoPredict 与 MammaPrint 和 Oncotype DX 相比,可以在当地实验室进行可靠的检测,这可以降低成本和减少物流问题。此外,EndoPredict 可以对术前活检和具有良好相关系数的手术标本进行检测<sup>[9]</sup>。P.Dubsky 等<sup>[5]</sup>研究分别根据临床指南和 EPclin 对 1 702 例 ER+/HER2-绝经后乳腺癌患者进行风险分层。EPclin 将 58%~61% 被临床指南归类为高/中风险的女性重新分配到低风险。重新分类为低风险的女性在 5 年时远处转移率仅为 10%。与广泛使用的治疗建议相比,这表明 EPclin 对预后的估计更准确,并将改善对 ER+/HER2-乳腺癌进行个体化辅助治疗的选择<sup>[5]</sup>。

## 2 EndoPredict 技术的回顾性研究

### 2.1 EndoPredict 目前在国内外权威性和有效性

2011 年,ABCSCG-6/8 研究证实了 EP 在预测接受辅助内分泌治疗的 ER+/HER2-乳腺癌患者远处复发的可能性<sup>[6]</sup>。两项试验均显示 EP 分类的低风险和高风险患者的远处复发率有显著差异。此外,在 ABCSCG-6 和 ABCSCG-8 队列中也验证了 EPclin 评分,并证实 EPclin 是 5 年或 10 年远处复发的持续预测因子。GEICAM/9906 试验对 ER+/HER2-且淋巴结阳性的乳腺癌患者进行了 EP 的前瞻性和回顾性临床验证,并首次证明 EP 是淋巴结阳性、ER+ 和 HER2-乳腺癌患者无转移生存期(Metastasis-free survive, MFS)和总生存期(Overall survive, OS)的独立预后参数<sup>[12]</sup>。年初, Breast Care 杂志发布了关于 EndoPredict 亚洲人群真实世界随访数据,研究表明无论欧美人群还是亚洲人群,均

可以做到精准预后评估<sup>[13]</sup>。

## 2.2 Endpredict 检验的质量保证

EP 测试不需要特殊的组织准备、储存和运输,且绝大多数样本都可用于基因表达的评估,该方法使用容易获得的福尔马林固定的石蜡包埋组织(formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE),是被期望与乳腺癌患者护理的标准临床工作流程兼容的原因<sup>[6]</sup>。Berit Maria Müller 等<sup>[14]</sup>研究认为无论是核心活检还是相应的手术标本,EP 的检测结果都表现出高度的一致性。有研究表明使用单变量 COX 比例风险模型进行初步分析,连续的 EPclin 评分与诊断后 10 年内远处复发的风险密切相关,且 EPclin 评分无论对结节阳性还是阴性患者的预后均具有预测作用<sup>[7]</sup>。

## 2.3 EP 对临床治疗策略的影响

多基因 EP 风险评分为乳腺癌患者远端复发风险提供了额外的预后信息,独立于临床病理参数。EPclin 评分在评估 ER+ 和 HER2-乳腺癌患者远处复发风险方面优于所有常规临床病理危险因素<sup>[6]</sup>。夏里特大学医院的研究中对 167 例乳腺癌患者应用 EP 测试前后的治疗策略进行对比后发现,全部患者中有 37.7% 改变了辅助治疗方案,其中 12.3% 改为额外的化疗,25.4% 的患者改为单独的内分泌治疗<sup>[15]</sup>。此外有研究结果表明<sup>[7]</sup>,接受卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)治疗的低风险 EPclin 评分患者的 10 年远距离无复发生存期(Distant recurrence-free survival, DRFS)似乎无明显差异。因此,人们可能会推测,低风险 EPclin 评分的患者不会从 OFS 中受益。另有研究表明 EP 能够辅助绝经前患者的临床治疗决策,在应用 EP 后显著减少了化疗的使用且患者的治疗依从性高,总体决策发生了显著的变化<sup>[16]</sup>。

## 3 EndoPredict 与 Oncotype DX 检测癌基因复发风险对比

Richard Buus 等<sup>[17]</sup>研究分别对 Oncotype DX (RS) 和 EPclin 在 ER+/HER2- 患者中提供的 10 年远处复发风险的预后信息进行对比,使用  $\chi^2$  似然比检验和 Kaplan-Meier 生存分析比较 928 名接受 5 年阿那曲唑或三苯氧胺治疗的 ER+/HER2- 患者的 EP、EPclin、RS 提供的预后信息和临床治疗评分,并根据淋巴结状态比较早期远处复发(0~5 年)或晚期远处复发(5~10 年),结果表明相比于 RS, EP

和 EPclin 提供了更多的预后信息。在调整 RS 因素后,EP 评分和 EPclin 依然在预后分析中占有明显优势( $\Delta LR\chi^2$ : EP+RS vs RS = 20.2;  $\Delta LR\chi^2$ : EPclin+RS vs RS = 113.8)<sup>[17]</sup>。使用预先定义的临界值,EPclin 和 RS 分别将 58.8% 和 61.7% 的患者识别为低风险,在 EPclin 判定为低风险的患者中有 5.8% 出现远处转移,而在 Oncotype DX 判定的低风险患者中远处转移率则高达 10.1%;在 EndoPredict 评分认为转移风险低的患者中只有 0.5% 在 10 年后出现转移,而在 RS 检测中判断为低风险的患者这一数字则高达 7%。EPclin 在晚期远处复发和结节阳性患者中优势更加明显<sup>[18]</sup>。总的来说 EP 和 EPclin 对内分泌治疗的 ER+/HER2- 疾病患者的远处复发有很高的预后价值<sup>[19]</sup>,且 EPclin 比 RS 能提供更多的预后信息,从而帮助更多的 ER+/HER2- 乳腺癌低风险患者豁免术后化疗。

## 4 Endpredict 的局限性

Endpredict 在关键的 GES 研究中,组织学亚型的结果未被区分且罕见的组织学在这些试验中代表性不足<sup>[1]</sup>。Oncotype Dx 和 Mammprint 已被美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和 ASCO 指南推荐用于化疗的预测和预后,而 EndoPredict 目前只能提供预后价值<sup>[20]</sup>,并且无足够的证据用以支持其预测化疗疗效的能力。EndoPredict 是一种最后一代预后基因标记分析方法,它使用基因表达来计算乳腺癌首次诊断后 10 年内转移的风险<sup>[6]</sup>,并有研究表明与不使用 MGA 相比,使用 EP 增加了患者的治疗花费<sup>[21]</sup>。2022 版 ASCO 指南更新认为该检测技术尚未在前瞻性随机试验中有针对绝经前和有 4 个以上淋巴结阳性患者进行评估的数据,因此不建议常规使用 EndoPredict 来指导该患者群体的辅助内分泌和化疗决策<sup>[9]</sup>。另有研究表明在高度异质性肿瘤患者中,单一核心的基因检测技术评估复发评分可能会低估或高估预后风险<sup>[22]</sup>。

综上所述,EndoPredict 为乳腺癌患者远处复发风险提供的额外预后信息,独立于临床病理参数并有助于 ER+/HER- 乳腺癌患者的治疗决策。经典的 ABCSG-6/8 研究证明 EPclin 的长期预后价值,同时 EndoPredict 表现出与传统实验室的高度兼容性和强大的预后性能,但只能提供预后价值

缺乏用以支持其预测化疗疗效能力的证据。目前国内针对 Endopredict 的研究甚少,缺乏针对该技术的随访和评估,同时随着精准医学时代的到来,相信多基因检测技术的研究也会更加深入。

### 参考文献

- [1] Oliveira LJC, Amorim LC, Megid TBC, et al. Gene expression signatures in early breast cancer: Better together with clinicopathological features[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 175: 103708.
- [2] Pelliccia C, Caselli E, Mandarano M, et al. The implementation of a commercially available multi-gene profile test for breast cancer characterization in a department of pathology: what have we learned from the first 100 cases?[J]. *Virchows Arch*, 2021, 478(6): 1079-1087.
- [3] Brase JC, Kronenwett R, Petry C, et al. From High-Throughput Microarray-Based Screening to Clinical Application: The Development of a Second Generation Multigene Test for Breast Cancer Prognosis [J]. *Microarrays (Basel)*, 2013, 2(3): 243-264.
- [4] Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Abstract S1-9: Comparative Performance of Breast Cancer Index (BCI) vs. Oncotype Dx and IHC4 in the Prediction of Late Recurrence in Hormonal Receptor-Positive Lymph Node-Negative Breast Cancer Patients: A TransATAC Study [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(24\_Supplement): S1-9-S1-9.
- [5] Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3): 640-647.
- [6] Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(18): 6012-6020.
- [7] Constantinidou A, Marcou Y, Toss MS, et al. Clinical Validation of EndoPredict in Pre-Menopausal Women with ER-Positive, HER2-Negative Primary Breast Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(20): 4435-4443.
- [8] 李诗, 刘月平. 早期乳腺癌多基因检测 2022 版 ASCO 指南解读 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(7): 769-775.
- [9] Andre F, Ismaila N, Allison KH, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16): 1816-1837.
- [10] Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J, et al. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the Endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 456.
- [11] Denkert C, Kronenwett R, Schlake W, et al. Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay [J]. *Virchows Arch*, 2012, 460(3): 251-259.
- [12] Martin M, Brase JC, Calvo L, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(2): R38.
- [13] Jung W, Kim K, Moon BI. Treatment Outcomes according to the EndoPredict Score in ER-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer [J]. *Breast Care (Basel)*, 2022, 17(6): 561-566.
- [14] Muller BM, Brase JC, Haufe F, et al. Comparison of the RNA-based EndoPredict multigene test between core biopsies and corresponding surgical breast cancer sections [J]. *J Clin Pathol*, 2012, 65(7): 660-662.
- [15] Muller BM, Keil E, Lehmann A, et al. The EndoPredict Gene-Expression Assay in Clinical Practice-Performance and Impact on Clinical Decisions [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e68252.
- [16] Villarreal-Garza C, Lopez-Martinez EA, Deneken-Hernandez Z, et al. Change in therapeutic management after the EndoPredict assay in a prospective decision impact study of Mexican premenopausal breast cancer patients [J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0228884.
- [17] Buus R, Sestak I, Kronenwett R, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(11).
- [18] Buus R, Sestak I, Kronenwett R, et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(2): 126-135.
- [19] Varga Z, Sinn P, Seidman AD. Summary of head-to-head comparisons of patient risk classifications by the 21-gene Recurrence Score (R) (RS) assay and other genomic assays for early breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(4): 882-893.
- [20] Zeng C, Zhang J. A narrative review of five multigenetic assays in breast cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(4): 897-907.
- [21] Hochheiser L, Hornberger J, Turner M, et al. Multi-gene assays: effect on chemotherapy use, toxicity and cost in estrogen receptor-positive early stage breast cancer [J]. *J Comp Eff Res*, 2019, 8(5): 289-304.
- [22] Gyanchandani R, Lin Y, Lin HM, et al. Intratumor Heterogeneity Affects Gene Expression Profile Test Prognostic Risk Stratification in Early Breast Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(21): 5362-5369.

### 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。

