

胡波



1970年12月出生,2004年毕业于中山大学,医学博士学位,美国北卡州立大学博士后。

主任技师,博士研究生导师,博士后合作导师,现任中山大学附属第三医院临床检验中心主任、检验科主任。担任《中华检验医学杂志》和《中华肿瘤防治杂志》青年编委,中国中西医结合学会检验医学专委会肝脏疾病专家委员会副主任委员,中国老年医学会检验医学分会委员,中国医学装备协会POCT装备技术分会委员,中国医疗保健国际交流促进会基层检验技术标准化分会委员,中国医检整合联盟

常务理事,广东省食品药品监督管理局医疗器械注册评审专家,白求恩精神研究会分子诊断专委会主任委员,广东省肝病学会检验诊断专业委员会主任委员,广东省传染病诊断试剂联盟副主任委员,广东省医学会检验分会常委,广东省医师学会检验分会常委,广东省医疗行业协会医学检验管理分会副主任委员,广东省胸部疾病学会医学检验专业委员会副主任委员等。

胡波主任主要从事基因诊断、感染性疾病、肝脏疾病及肿瘤的相关研究以及体外诊断试剂的研发、诊断试剂性能的评估,采用可视化纳米棒技术结合胶体金技术以及微流控等其他新的方法开发快速、简便的临床检验试剂。培养和招收博士后、博士及硕士研究生11名;以第一完成人获广东省科学技术进步三等奖一项(EB病毒抗原表位重组及新一代鼻咽癌诊断试剂的研制);发明专利2项;主编及参编专著4部;在国家级杂志上发表科研论文125篇;以第一作者或通讯作者发表SCI论文45篇,分别发表在signal transduction and targeted therapy, Clinical Infectious Diseases, Briefings in Bioinformatics, Science of the Total Environment, Immunology等国际著名期刊,其中IF>10的文章10篇,单篇文章被引频次超过400次;获广东省科技进步奖一项;主持并参与20多项国家、省级重大科研项目。

分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2023 年 5 月 第 15 卷 第 5 期 总第 105 期 Monthly Volume 15 Number 5 May 2023

主管	中山大学
主办	《中国家庭医生》杂志社有限公司
承办	广州达安基因股份有限公司
总编辑	张翼鹏
顾问	申子瑜
主编	李明
编辑部主任	刘悦
编辑部	《分子诊断与治疗杂志》编辑部
编辑	李晓兰 李彩珍 莫源浩
出版	《中国家庭医生》杂志社有限公司
地址	广州市天河区天河北路 179 号祥龙大厦 11 楼 (510620)
电话	(020) 32290789-206, 32290789-201
电子邮箱	jmdt@vip.163.com
刊号	ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R
邮发代号	46-283
发行单位	广东省报刊发行局
发行范围	国内外公开发售
广告发布登记通知书	440100190057
印刷	天意有福科技股份有限公司
出版日期	2023 年 5 月 18 日
定价	RMB 15.00 元
Responsible Institution	<i>Sun Yat-sen University</i>
Sponsor	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Organizer	<i>Daan Gene Co., Ltd.</i>
Editor in Chief	<i>ZHANG Yipeng</i>
Consultant	<i>SHEN Ziyu</i>
Editor in Chief	<i>LI Ming</i>
Managing Director	<i>LIU Yue</i>
Editorial Office	<i><JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY> Editorial Office</i>
Editors	<i>LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao</i>
Editing	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Add	<i>11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620</i>
Tel	<i>(020) 32290789-206, 32290789-201</i>
E-mail	<i>jmdt@vip.163.com</i>
CSSN	<i>ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R</i>
Printing	<i>TianYi Yofus Technology Co., Ltd.</i>
Publish Date	<i>2023.5.18</i>
Price	<i>RMB 15.00</i>



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

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

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038 www.istic.ac.cn

2022年12月



分子诊断与治疗杂志

月刊 2023年5月 第15卷 第5期

目次

述评

大肠癌组织及外周血相关分子诊断标志物研究现状概述 张治宽 王雅楠 屈莲平等(725)

论著

*BCR-ABL*融合基因检测试剂盒(荧光PCR法)的评价 张文新 曲守方 李丽莉等(729)

NAG/UCr、CRP及补体C3、C4与过敏性紫癜患儿并发肾炎的关系 柯瑞娟 邓芳 董扬(733)

血清IL-17A、*miR-342-3p*与2型糖尿病肾病严重程度及预后的关系
..... 周健飞 陈泰起 龙尚丽等(737)

广东地区汉族人群*GP3a*、*PEAR1*、*PTGS1*和*GSTP1*基因多态性分析及相关性研究
..... 管文华 吕琳 陈晴等(742)

血清IGF-1、TNF- α 及*miR-29b*联合检测对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值
..... 高成云 尚旭亚 张志凌等(746)

灯盏花素联合低分子肝素钙治疗对进展性脑梗死ET-1、sTM及CEC水平变化的影响
..... 张建丽 张霞(751)

内镜下套扎治疗对肝硬化伴食管胃底静脉曲张患者GAS-17、MTL及SS的影响
..... 陆均 高杨 张莉(755)

腹腔镜术后辅助地屈孕酮治疗子宫内膜异位症对血清E-cadherin、CA125、HE4的影响
..... 赵庆 唐萍 李爽(759)

血清ESR、CRP及IL-6与慢性骨髓炎患者负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗效果的关系
..... 贺兵芳 李志红 王开强等(764)

SAA、hs-CRP、IL-6对儿童过敏性紫癜的联合诊断价值 周春荣 张宝辉 任磊(768)

CHF患者血小板参数及凝血功能水平与心功能指标的关系 李冬雪 藏学峰 高梦琦等(772)

糖尿病患者并发肛周脓肿的临床特点及与HbA1C、WBC、ACTA、MMP-2的相关性
..... 靳玉洁 王勇 李爱然等(776)

妊娠期高危型HPV感染及阴道微生态失调对母儿结局的影响 马俊凤 孟颖 焦明远(780)

EZH2介导NLRP3炎症小体在高糖诱导心肌细胞损伤中的作用及机制
..... 代路 高世龙 周彦文等(784)

经鼻高流量湿化氧疗对支气管扩张症合并感染患者HIF-1 α 、IL-17及TGF- β 1的影响
..... 杨智晖 赵宇博 许倩等(789)

血小板HLA-I类抗体与输注效果的相关性 彭丹 黎欢 彭涛等(793)

鸟嘴形切口整形保乳术对乳腺癌术后美观效果及血清VEGF、MMP-9及T淋巴细胞亚群的影响
..... 王绪麟 刘新梅 孟娟等(797)

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
..... 杨建美 王芳 王秀云等(801)

NLR与CAR在大肠癌围术期感染患者中的表达及其检测价值 王勇 何能 刘佳等(805)

左乙拉西坦对癫痫患者肝功能及血脂的影响	鲍勇 李克煌 张越(809)
EOS、IL-5、IL-5Ra 及鼻窦 CT 评分预测 CRSw NP 患者术后复发的可行性	李文杰 王亮 马庆林(813)
血清 TBIL、GGT、HCY、LP(a) 等指标在 PCAD 和 LCAD 风险评估中的价值	叶丹 赵阳 张春婷 等(817)
不同剂量的马来酸麦角新碱联合缩宫素对剖宫产术后 NO、NOS 及 D-二聚体水平的影响	王立敏 左志洪 刘晓伟(822)
防城港市 2 711 例耳聋基因筛查结果分析	蓝家富(826)
广东阳江地区地中海贫血基因突变谱分析	梁伟敏 谢文光 刘莉莉 等(829)
血清总胆红素、NLR、动脉血乳酸水平变化与 ECMO 辅助治疗患者预后生存的关系	邢学勇 郭浩 张保全 等(834)
Cor、FT3 评价 HBV 感染相关慢加急性肝衰竭患者病情进展的应用价值	朱江 董海英 张英(838)
腰交感神经射频对慢性盆腔痛患者炎症因子及 TGF-β/Smads 通路蛋白的影响	王莉 王家松 汝占魁 (842)
关节液 AD-1、CRP 及 sTREM-1 在全髋关节置换术后假体周围感染中的诊断价值	邓怀利 雷碧涛 张颖(846)
早期心脏康复对慢性心力衰竭患者心功能、BNP 和神经激素水平的影响	康翠霞 程方兵 张伟珍(850)
多发性骨髓瘤患者血清 miR-451、miR145-3p 变化及临床意义	杨超 梁淑新 齐霖 等(854)
基于生物信息学分析 MTMR2 基因在 HCC 中的表达及临床意义	李东旭 柳家翠 段怡平等(858)
产前超声结合 NGS 在一例 MCPH5 型胎儿产前诊断中的应用	曾玉坤 刘渊 余丽华 等(863)
奥美拉唑、伊托必利结合阿卡波糖治疗老年慢性胃炎合并血糖异常的疗效及其对 HDL-C、HbA1c 水平的影响	孔玲玲 张中唐 任婷婷(867)
Xpert MTB/RIF Ultra 在快速检测结核分枝杆菌和利福平耐药中的应用	王垚 林珍丽 陈新朝 等(871)
昆明部分地区女性 HPV 感染情况的调查研究	唐海先 洪颖 周力 等(876)
心电图复极参数结合 hs-CRP、MYO、cTnT 检测对老年急性心肌梗死的早期诊断效果	丁佩芳 张钰婕 万标(880)
CysC、SAA 及 IgM 在川崎病患儿冠状动脉损伤中的预测价值	金敏欣 孙胜涛 潘筱(884)
白藜芦醇调控 ROS/NLRP3/Caspase1 通路介导的细胞焦亡对重症肺炎大鼠肺损伤的保护作用	卢晶 苑萌 冯学辉 等(888)
正压通气联合氨溴索治疗重型新生儿肺炎临床效果研究	李勤英 唐斌 殷艳(892)
恩度联合信迪利单抗注射液治疗晚期结直肠癌的效果及其对血清 CA199、CEA、CYFRA21-1 水平的影响	田洁 付文华 张媛 等(897)
重症急性胰腺炎患者 D-二聚体及凝血指标变化与 Ranson 评分、APACHE II 评分的关系	王琦 苗孟君 董佳宜(901)

综 述

体外诊断试剂临床试验存在的问题与分析	吴丹 李平 鄢峰(905)
--------------------	---------------

专家风采

胡波	(封二)
----	------

实验室巡礼

中山大学附属第三医院检验科	(封三)
---------------	------

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 15 Number 5 May 2023

CONTENTS

COMMENTS

Overview of research status of molecular diagnostic markers related to colorectal cancer tissue and peripheral blood
ZHANG Zhikuan, WANG Yanan, QU Lianping, ZHANG Xiaofeng, SHI Caidong, LI Zhaohuan, ZOU Min, GAO Feng..... (725)

ORIGINAL ARTICLES

- Evaluation of *BCR-ABL* fusion gene detection kit by fluorescent PCR method
ZHANG Wenxin, QU Shoufang, LI Lili, SUN Nan, HUANG Chuanfeng, HUANG Jie..... (729)
- Relationship between NAG/UCr, CRP, C3, C4 and nephritis in children with Henoch-schonlein purpura
KE Ruijuan, DENG Fang, DONG Yang..... (733)
- Relationship between serum IL-17A, *miR-342-3p* and the illness severity and prognosis of type 2 diabetic nephropathy
ZHOU Jianfei, CHEN Taiqi, LONG Shangli, LIU Xiaoying..... (737)
- Genetic polymorphism analysis and correlation study of *GPIII a*, *PEAR1*, *PTGS1* and *GSTP1* in Han Chinese in Guangdong area
GUAN Wenhua, LV Lin, CHEN Qing, LI Zhihao, LI Tang..... (742)
- The delayed fracture healing predictive value of serum IGF-1, TNF- α combined with *miR-29b* in elderly patients with traumatic fracture
GAO Chengyun, SHANG Xuya, ZHANG Zhiling, XIAO Ping..... (746)
- Effect of breviscapine combined with low molecular weight heparin calcium therapy on the changes of ET-1, sTM and CEC levels in patients with progressive cerebral infarction
ZHANG Jianli, ZHANG Xia..... (751)
- Effect of endoscopic band ligation on GAS-17, MTL and somatostatin in patients with liver cirrhosis and esophageal and gastric varices
LU Di, GAO Yang, ZHANG Li..... (755)
- Effects of adjuvant treatment with didroxyprogesterone on serum E-cadherin, CA125 and HE4 in patients with endometriosis after laparoscopic surgery
ZHAO Qing, TANG Ping, LI Shuang..... (759)
- Relationship between serum ESR, CRP and IL-6 and the therapeutic effect of vacuum sealing drainage combined with vancomycin bead chain implantation in patients with chronic osteomyelitis
HE Bingfang, LI Zhihong, WANG Kaiqiang, YANG Weiwei..... (764)
- The combined diagnostic value of SAA, hs CRP and IL-6 in children with henoch schonlein purpura
ZHOU Chunrong, ZHANG Baohui, REN Lei..... (768)
- Relationship of platelet parameters and coagulation function and cardiac function indicators in patients with CHF
LI Dongxue, ZANG Xuefeng, GAO Mengqi, MA Wei..... (772)
- Clinical characteristics of patients with diabetes mellitus complicated with perianal abscess and the correlation with HbA1C, WBC, ACTA and MMP-2
JIN Yujie, WANG Yong, LI Airan, JING Yan, GENG Lei..... (776)
- Effects of high-risk HPV infection and vaginal dysbiosis on maternal and neonatal outcomes during pregnancy
MA Junfeng, MENG Ying, JIAO Mingyuan..... (780)
- Role and mechanism of NLRP3 inflammasome mediated by EZH2 in high glucose-induced cardiomyocyte injury
DAI Lu, GAO Shilong, ZHOU Yanwen, YANG Qingxia, MENG Fufen..... (784)
- Effect of nasal high-flow humidified oxygen therapy on HIF-1 α , IL-17 and TGF- β 1 in patients with bronchiectasis complicated with infection
YANG Zhihui, ZHAO Yubo, XU Qian, PAN Jie, CHANG Xingfang, LU Kang, XU Ning..... (789)
- Correlation between platelet HLA-I class antibody and infusion efficacy
PENG Dan, LI Huan, PENG Tao, GAN Xinyu, YANG Junlong, LIU Liping, LI Heng, ZHOU Qianyu..... (793)
- Effect of plastic and breast conserving surgery with beak shaped incision on postoperative beauty and serum VEGF, MMP-9 and T lymphocyte subsets in breast cancer patients
WANG Xulin, LIU Xinmei, MENG Juan, LI Huixuan..... (797)
- The value of serum SF, VEGF combined with CEA detection in the diagnosis and prediction of recurrence and metastasis of breast cancer
YANG Jianmei, WANG Fang, WANG Xiuyun, YANG Sanhua, NIE Yaoyao..... (801)

Expression and detection value of NLR and CAR in patients with colorectal cancer perioperative infection <i>WANG Yong, HE Neng, LIU Jia, LIU Wei, ZHENG Zuwen</i>	(805)
Effect of levetiracetam on liver function and blood lipid in epileptic patients <i>BAO Yong, LI Kehuang, ZHANG Yue</i>	(809)
Feasibility of EOS, IL-5, IL-5R α in nasal polyp tissue and sinus CT score in predicting postoperative recurrence in patients with CRSw NP <i>LI Wenjie, WANG Liang, MA Qinglin</i>	(813)
The value of serum TBIL, GGT, HCY, LP (a) and other indicators in risk assessment of PCAD and LCAD <i>YE Dan, ZHAO Yang, ZHANG Chunting, MAO Xingxing, FENG Lei</i>	(817)
Effect of different doses of ergonovine maleate combined with oxytocin on NO, NOS, and D-dimer levels after cesarean delivery <i>WANG Limin, ZUO Zhihong, LIU Xiaowei</i>	(822)
Analysis of genetic screening results of 2 711 cases of deafness in Fangchenggang City <i>LAN Jiafu</i>	(826)
Analysis of gene mutation spectrum of thalassemia in Yangjiang area, Guangdong Province <i>LIANG Weiming, XIE Wenguang, LIU Lili, YANG Liye</i>	(829)
Relationship between changes in serum bilirubin, NLR and arterial blood lactate levels and the prognosis and survival in patients receiving ECMO adjuvant therapy <i>XING Xueyong, GUO Hao, ZHANG Baoquan, YUAN Shuaiwei, CUI Xingbin, ZHANG Keji</i>	(834)
Application value of Cor and FT3 in evaluating the progression of HBV infection related to chronic and acute liver failure patients <i>ZHU Jiang, DONG Haiying, ZHANG Ying</i>	(838)
Effects of lumbar sympathetic nerve radiofrequency treatment on inflammatory factors and TGF- β /Smads pathway proteins in patients with chronic pelvic pain <i>WANG Li, WANG Jiasong, RU Zhankui</i>	(842)
Diagnostic value of Synovial fluid AD-1, CRP and sICAM-1 in periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty <i>DENG Huaili, LEI Bitao, ZHANG Ying</i>	(846)
Effects of early cardiac rehabilitation on cardiac function, BNP and neurohormone levels in patients with chronic heart failure <i>KANG Cuixia, CHENG Fangbin, ZHANG Weizhen</i>	(850)
Changes and clinical significance of serum miR-451 and miR145-3p in patients with multiple myeloma <i>YANG Chao, LIANG Shuxin, QI Ji, RAN Jingping, ZHU Shanshan, ZHONG Liying, LI Tiemin</i>	(854)
Analysis of the expression and clinical significance of MTMR2 in HCC based on bioinformatics <i>LI Dongxu, LIU Jiayu, DUAN Yiping, CHEN Liangyue, MA Tiantian, ZHU Cuiwen, ZHANG Xiaoyang, YU Mingxia, TANG Yan</i>	(858)
Application of prenatal ultrasound combined with NGS in the prenatal diagnosis of a MCPH5 fetus <i>ZENG Yukun, LIU Yuan, YU Lihua, LIU Ling, DING Hongke</i>	(863)
Efficacy of omeprazole, itopride and acarbose in the treatment of elderly chronic gastritis with abnormal blood glucose and their effects on HDL-C and HbA1c levels <i>KONG Lingling, ZHANG Zhongtang, REN Tingting</i>	(867)
Application of Xpert MTB/RIF Ultra in rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance <i>WANG Yao, LIN Zhenli, CHEN Xinchao, HUANG Mingxiang</i>	(871)
Investigation of HPV infection in women in some areas of Kunming <i>TANG Haixian, HONG Ying, ZHOU Li, MAN Baohua</i>	(876)
Effects of electrocardiogram repolarization parameters combined with hs-CRP, MYO and cTnT detection on the early diagnosis of elderly patients with acute myocardial infarction <i>DING Peifang, ZHANG Yujie, WAN Biao</i>	(880)
The value of CysC, SAA and IgM in the prediction of coronary artery injury in children with Kawasaki disease <i>JIN Minxin, SUN Shengtao, PAN Xiao</i>	(884)
Protective effect of resveratrol on ROS/NLRP3/Caspase1 pathway-mediated pyroptosis on lung injury in rats with severe pneumonia <i>LU Jing, YUAN Meng, FENG Xuehui, LIU Jiali</i>	(888)
Clinical effect of positive pressure ventilation combined with ambroxol in the treatment of severe neonatal pneumonia <i>LI Qinying, TANG Bin, YIN Yan</i>	(892)
Effect of Endu combined with Sindiglimab injection in the treatment of advanced colorectal cancer and its influence on serum CA199, CEA, CYFRA21-1 levels <i>TIAN Jie, FU Wenhua, ZHANG Yuan, ZHANG Zhi</i>	(897)
Correlation between plasma D-dimer, coagulation function changes and Ranson score and APACHE II score in patients with severe acute pancreatitis <i>WANG Qi, MIAO Mengjun, DONG Jiayi</i>	(901)

REVIEWS

Problems and analysis of clinical trials of in vitro diagnostic reagents <i>WU Dan, LI Ping, YAN Feng</i>	(905)
--	-------

大肠癌组织及外周血相关分子诊断标志物研究现状概述

张治宽¹ 王雅楠¹ 屈莲平¹ 张小凤¹ 石彩冬² 李兆桓¹ 邹敏³ 高峰*

[摘要] 大肠癌(CRC)是胃肠道最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着人类的健康。研究发现,对肿瘤标志物的检测是临床发现CRC无症状患者的重要线索之一,随着生物化学、免疫和分子生物学等技术的快速发展,肿瘤标志物的研究已在肿瘤早期诊断、疗效监测、预后评估等方面得到了广泛的应用。本文旨在对CRC相关肿瘤标志物,包括酶类标志物、糖蛋白抗原类标志物等作一综述,以期对CRC的诊疗提供新的思路和方向。

[关键词] 肿瘤标志物; 大肠癌; 综述

Overview of research status of molecular diagnostic markers related to colorectal cancer tissue and peripheral blood

ZHANG Zhikuan¹, WANG Yanan¹, QU Lianping¹, ZHANG Xiaofeng¹, SHI Caidong², LI Zhaohuan¹, ZOU Min³, GAO Feng^{3*}

(1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu, China, 730000; 2. Gansu Provincial Key Laboratory of Stem Cells and Gene Medicine, Lanzhou, Gansu, China, 730050; 3. Colorectal and Anal Surgery, No.940 Hospital, Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu, China, 730050)

[ABSTRACT] Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors in the gastrointestinal tract, which seriously threatens human health. Studies have found that the detection of tumor markers is one of the important clues to clinically discover asymptomatic patients with CRC. With the rapid development of technologies such as biochemistry, immunity and molecular biology, the study of tumor markers has played an important role in the early diagnosis and curative effect of tumors. It has been widely used in monitoring and prognosis assessment. This article aims to review CRC-related tumor markers, including enzyme markers and glycoprotein antigen markers, in order to provide new ideas and directions for the diagnosis and treatment of CRC.

[KEY WORDS] Tumor markers; Colorectal cancer; Review

近年来,大肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率和病死率呈逐年上升的趋势,其发病率位居全球恶性肿瘤的第三位,死亡率位居第二位^[1]。据报道,早筛早诊可以将CRC患者五年生存率提高

到90%以上^[2]。因此,早期筛查及诊治对提高CRC患者的临床治愈率,以及改善CRC患者的预后意义重大。目前,对于CRC诊断主要依赖直肠指检、内镜、影像学以及肿瘤标志物等血清学检

基金项目:甘肃省科技计划项目(重点研发计划)(20YF8FA098)

作者单位:1. 甘肃中医药大学中医临床学院,甘肃,兰州 730000

2. 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室,甘肃,兰州 730050

3. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院结直肠肛门外科,甘肃,兰州 730050

*通信作者:高峰, E-mail: gaofeng994512@163.com

查。其中,肿瘤标志物(Tumor Marker, TM)是能够反映肿瘤存在和生长的物质,其主要来源为肿瘤细胞代谢产物、分化紊乱的细胞基因产物以及肿瘤宿主细胞的细胞反应性产物等^[3]。研究发现, TM检测对于辅助诊断CRC以及判断CRC的治疗效果具有重要意义。因此,探究可靠的TM有助于在早期阶段诊断疾病,提高患者生存率。目前,已有研究发现多种与CRC发生发展相关的新型TM,为CRC的早期诊断检测提供了更多检测靶标。本文就近几年有关TM在CRC诊疗和预后中的研究作一综述,旨在为CRC的早期筛查和诊断提供理论基础和研究思路。

1 CRC肿瘤标志物

1.1 胚胎抗原类CRC标志物

癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)是由黏膜上皮细胞分泌的酸性糖蛋白,其最初发现于结肠癌及胎儿肠组织中,是CRC最常见的TM之一。Kang等^[4]研究发现,新确诊的CRC患者中,术后CEA水平若未能恢复正常,可能提示着肿瘤未清除彻底。但是,一项荟萃分析显示CEA对CRC的敏感性仅为46%,特异性为89%^[5]。CEA水平的升高也可能是肠息肉、炎症等良性病变所引起^[6]。Uzunoglu等^[7]发现术前CEA水平高和低的患者TNM分期相似($P=0.174$),但术后CEA水平均明显降低。这提示CEA对于CRC治疗后随访和复发监测意义更为重要。因此,CEA虽特异性很高,但对于早期CRC诊断灵敏性不高,具有一定的局限性。而随着基因治疗技术的发展,可以考虑利用CEA特异性高的优势,通过CEA进行肿瘤定位,从而导向化疗药物在肿瘤部位的特异性杀伤作用。

1.2 酶类CRC标志物

颗粒酶(Granzymes, GZMs)是外源性丝氨酸蛋白酶,主要由自然杀伤细胞及细胞毒性T淋巴细胞分泌,其可诱导细胞凋亡。Paćzek等^[8]研究发现,GZMs具有抗炎特性,且GZMB在CRC转移患者中表达较低,提示其水平升高可能与CRC良好的预后相关。丝氨酸/苏氨酸激酶-31(Serine-threonine kinase-31, STK31)属于中心体蛋白激酶,参与调控细胞周期时相。Watany等^[9]通过研究120名受试者(CRC49例、良性结肠息肉29例、健康者45名)发现,STK31筛查CRC的敏感性为93%,特异性达到95.9%;而STK31鉴别CRC与良性息肉的

敏感性为93.9%,特异性为84.6%;STK31在敏感性与特异性方面均优于CEA,且这项研究表明STK31联合CEA对于鉴别CRC和良性结肠息肉的特异性和敏感性达到100%。其他酶类TM见表一,酶类TM的敏感性虽较高,但是由于机体炎症及功能改变都会引起酶的异常,因此大部分酶类TM的特异性不高。

1.3 糖蛋白抗原类CRC标志物

糖类抗原19-9(Carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)是细胞膜上的一种糖脂质,在血清中主要以唾液黏蛋白的形式存在。Tan等^[10]通过对186例CRC患者及15例良性疾病患者的腹腔液进行细胞学检测发现,与pCEA、pCA125、pCA724相比,pCA19-9的曲线下面积最高,其敏感性为84.62%,特异性为85.19%,提示pCA19-9对CRC腹膜转移有诊断价值,且诊断价值最高。Liang等^[11]研究发现,血清CA242表达水平与CRC的部位、TNM分期、转移均密切相关,而CRC患者术前血清CYFRA21-1的表达水平与M分期密切相关^[12],提示CA19-9、CA242及CYFRA21-1与CRC预后均具有显著相关性。肝肠钙黏蛋白(Liver-intestine cadherin, CDH17)主要表达于胚胎、成人肠上皮细胞和部分胰腺导管上皮细胞。Han等^[13]研究发现CDH17表达与CRC的TNM分期、分化程度及淋巴结转移密切相关,但CDH17的表达与CRC患者的生存率无显著相关性^[14],其他糖蛋白抗原类TM见表一。综上,糖蛋白抗原类TM主要作为肿瘤转移和复发指标,对于CRC的预后可采取组织及血清标志物联合监测。临床上,炎症及良性疾病均可引起糖蛋白抗原的改变,也可将这一类TM推荐为健康人群定期筛查项目。

1.4 癌基因类CRC标志物

RNA作为生物学中心法则一环,运载基因的同时调控信息并反映细胞状态。研究表明,外泌体RNA(Exosomes RNAs, exRNAs)能够作为早期癌症诊断、预测治疗反应的无创生物标志物^[15]。叶红军等^[16]研究发现,在早期结肠癌诊断中,血清miR-183水平的AUC(AUC=0.883 0)值较CEA和CA-724高,且miR-183表达水平与肿瘤的侵袭和扩散明显相关。另一项研究发现,CRC组织及癌旁组织miR-411-5p的表达水平具有显著差异,miR-411-5p在癌组织中的表达显著下调,且其敏感性和特异性分别为70%和65%,miR-411-5p可

能作为CRC的一种TM用于早期诊断及预防^[17]。*CircMBOAT2*是一种源自*MBOAT2*基因的CircRNA, Tang等^[18]研究发现,*CircMBOAT2*在CRC组织和血清标本中均有高表达,并与肿瘤分期有关,单因素和多因素分析均提示,组织中*CircMBOAT2*水平是判断CRC预后的独立指标。其他癌基因蛋

白类TM见表1。癌基因类TM对于早期CRC诊断具有较高的意义,理论上,临床治疗中可以应用基因敲除或外源基因导入,直接修复及纠正肿瘤相关基因结构和功能缺陷,达到抑制肿瘤目的,但是目前基因治疗对于机体的伤害未完全明确。

表1 肿瘤标志物与大肠癌

Table 1 Tumor markers and colorectal cancer

肿瘤标志物	简称	分类	来源/组成	影响	文献
激肽酶相关肽酶	KLKs	酶类	分泌型丝氨酸蛋白酶	KLKs与较差的OS及DFS显著相关,监测CRC预后和进展	[19]
丙酮酸激酶M2型同工酶	M2-PK	酶类	脑/肝脏	鉴别CRC与CRP,特异性为100%,可判断1cm以上CRC腺瘤的进展情况	[20]
神经特异性烯醇化酶	NSE	酶类	神经元和神经内分泌细胞	敏感性为62.0%,特异性为86.0%;AUC提示血清NSE水平与T、N、M分期显著相关	[21]
肿瘤内皮标志物8	TEM8	糖蛋白类	肿瘤血管内皮/胚胎组织血管内皮	组织和血清中TEM8水平均升高,且与CRC的TNM分期,侵袭程度显著相关;敏感性为90.5%,特异性为96.7%;CRC预后不良的预测指标	[22]
还原型谷胱甘肽	GSH	酶类	谷氨酸/半胱氨酸/甘氨酸	GSH具有高特异性和PPV,敏感性为78.8%;GSSG/GSH%在所有诊断试验中均在90%以上,GSSG/GSH可诊断监测CRC	[23]
中期因子	MK	糖蛋白类	分泌型肝素结合因子	敏感性为84.3%,特异性为75.4%,且AUC值为0.868,为筛查及监测CRC预后的指标	[24]
凝集素	CLU	糖蛋白类	异源二聚体硫酸化糖蛋白	与DFS和OS及TNM分期显著相关,为CRC独立的预后不良TM	[25]
循环肿瘤DNA	ctDNA	癌基因类	血液/滑膜液/脑脊液等	监测I~III期CRC的术后复发情况,血浆ctDNA可作为免疫治疗反应的动态标志物	[26]
SEPT9基因甲基化	mSEPT9	癌基因类	真核细胞/肿瘤细胞	血浆mSEPT9表达水平与肿瘤大小及TNM分期相关,作为反映CRC进展和预后的TM	[27]
透明质酸结合蛋白4	HABP4	糖蛋白类	透明质酸黏素家族	体内/外均调节CRC细胞的增殖,为肿瘤抑制蛋白,用于结肠癌的诊断和治疗	[28]
高尔基体磷蛋白3	GOLPH3	糖蛋白类	高尔基体基质蛋白	血清GOLPH3表达水平与TNM分期相关,且AUC值高于CEA及CA19-9	[29]
蛋白磷酸酶2A催化亚基Ca基因	PPP2CA	癌基因类	线粒体/胞浆等	PPP2CA表达水平与CRC的TNM分期显著相关,并与CRC预后不良有关,可作为CRC治疗靶点和新的预后TM	[30]

注 OS:总生存期;DFS:无病生存期;CRP:结直肠息肉;AUC:曲线下面积;mCRC:转移性结直肠癌;PFS:无进展生存期;GSSG:氧化型谷胱甘肽;PPV:阳性预测值;CRP:C-反应蛋白。

2 CRC 肿瘤标志物的联合检测

单一的TM检测对于肿瘤的诊断主要存在阳性率不高和特异性不强的问题。目前,对特定肿瘤的诊断,临床上常采用多种TM联合检测,应用多变量分析方法提高阳性诊断的准确性和特异性。另一方面,多种TM联合监测不仅可以早期发现和诊断临床上无症状微灶肿瘤,评估肿瘤术后、放化疗效果、判断复发转移及预后,还可以同时对全身多个器官进行筛查。Negm等^[31]通过蛋白芯片技术,筛选出6个具有代表性的自身抗体(AFP、p53、K-Ras、NYCO-16、RAF1、Annexin),并发现与单一指标检测相比,这6个自身抗体联合检测可将灵敏度提高34%~57%。郭雅惠等^[32]研究发现,血

浆CLIP4基因甲基化诊断CRC的AUC值为0.826,高于CEA、CA125、CA19-9联合诊断能力,而血浆CLIP4基因甲基化联合血清肿瘤标志物(CEA、CA125、CA19-9)诊断CRC的AUC值可达0.871,灵敏性和特异性也更高,能够更有效筛查CRC。mSEPT9作为反映肿瘤进展和预后的TM,其与CEA联合诊断CRC具有更高的灵敏度、准确度以及阴性预测值^[27,33]。当富亮氨酸a2-糖蛋白1(Leucine-Rich Alpha-2-Glycoprotein 1,LRG1)和干细胞因子(Stem cell factors,SCF)联合诊断CRC时,AUC值均比单一检测高,两者联合检测可以作为诊断和随访的TM^[34]。多种TM联合检测具有灵敏度高,特异性强,适应性广的优点,从而能更好达到精准医学的目标。

3 总结与展望

综上, CRC患者组织及外周血TM的主要作用为CRC的辅助诊断,可用于检/监测CRC的发生、转移和复发,观察疗效、判断预后及鉴别诊断。但单个TM水平的升高需排除炎症、损伤等其他疾病。因此,针对近几年发现的新的TM,需选择高灵敏性和特异性的酶类、糖蛋白抗原类、癌基因类TM联合检/监测CRC,如高特异性的CEA(89%)与高敏感性的STK31(93%)联合检测,可以进行CRC早筛,联合检测也是CRC动态监测一种量化指标,为精准医学提供了一定的依据。

目前应用于临床的TM检测主要为多指标联合检测,主要检测被检者的组织或血液,未来可以借助现代分子生物技术(蛋白质组学、基因组学、肠道菌群等)从无痛、无创的角度进行早筛早诊,比如检测被检者尿液、唾液、粪便等,以期提高CRC诊断的准确性及筛查的多样性,为CRC的临床治疗提供更为有效地参考。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer [EB/OL]. (2017-02-07) [2021-08-27].
- [3] Chanvorachote P, Luanpitpong S, Chunhacha P, et al. Expression of CA125 and cisplatin susceptibility of pleural effusion-derived human lung cancer cells from a Thai patient [J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(2): 252-256.
- [4] Kang S. Carcinoembryonic Antigen, the Most Accessible Test for Predicting Colorectal Cancer Prognosis: Exploring Alternative Roles [J]. *Ann Coloproctol*, 2021, 37(3): 129-130.
- [5] Liu Z, Zhang Y, Niu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103910-e103910.
- [6] Tong J, Wang Y, Chang B et al. Associations between tumor markers and the risk of colorectal polyp recurrence in Chinese people [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 6397-6405.
- [7] Uzunoglu H, Gul MO, Kina U, et al. Use of the Systemic Immune Inflammation Index, TNM classification, and CEA in pre- and post- prognostic evaluation of sporadic colorectal cancer [J]. *Ann Ital Chir*, 2022, 92: 319-324.
- [8] Pączek S, Łukasiewicz-Zajac M, Mroczo B. Granzymes - Their Role in Colorectal Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5277-5290.
- [9] Watany MM, Elmashad NM, Badawi R, et al. Serum FBLN1 and STK31 as biomarkers of colorectal cancer and their ability to noninvasively differentiate colorectal cancer from benign polyps [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 483: 151-155.
- [10] Tan Y, Zhu Y, Wang F, et al. Diagnostic Value of Tumor Markers in Peritoneal Lavage Fluid for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(1): 195-100.
- [11] Liang H, Yang X. Correlation of Serum CA242, CA724, and TPA Levels with Clinicopathological Features and Prognosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Complicated with Rectal Cancer [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 7742760.
- [12] 颜兵, 刘辉, 游俊浩, 等. 肠癌患者 Cyfra21-1 与临床病理参数关系回顾性分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(7): 472-476.
- [13] Han Z, Huang X, Liu M, et al. Knock-down of cadherin17 inhibits proliferation and promote apoptosis in noscapineresistant human SW480 colon cancer cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 33(5): 606-610.
- [14] Takamura M, Ichida T, Matsuda Y, et al. Reduced expression of liver-intestine cadherin is associated with progression and lymph node metastasis of human colorectal carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2004, 212(2): 253-259.
- [15] Lu YX, Tong ZD, Wu ZH, et al. Multiple exosome RNA analysis methods for lung cancer diagnosis through integrated on-chip microfluidic system [J]. *Chin Chem Lett*, 2022, 33(6): 3188-3192.
- [16] 叶进军, 辛乐, 刘继东, 等. 血清微小RNA-183 在结肠癌诊断中的价值 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(10): 1937-1939.
- [17] Alavieh F, Mohammad A, Reza S, et al. Importance of mir-411-5p in colorectal cancer [J]. *J Biol Chem*, 2018, 90(2).
- [18] Tang X, Sun G, He Q, et al. Circular noncoding RNA circ-MBOAT2 is a novel tumor marker and regulates proliferation/migration by sponging miR-519d-3p in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 625-640.
- [19] Peng QL, Shen Y, Zhao P, et al. Biomarker implication of kallikrein-related peptidases as prognostic tissue substrates of poor survival in colorectal cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(15): 260-271.
- [20] Dabbous HK, Mohamed YAE, El-Folly RF, et al. Evaluation of Fecal M2PK as a Diagnostic Marker in Colorectal Cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50(3): 442-450.
- [21] Luo H, Shen K, Sun H, et al. Correlation study between serum neuro-specific enolase and gastric and colorectal cancers [J]. *Medicine*, 2020, 99(16): e19796-e19796.
- [22] Pietrzyk Ł, Korolczuk A, Matysek M, et al. Clinical Value of Detecting Tumor Endothelial Marker 8 (ANTXR1) as a Biomarker in the Diagnosis and Prognosis of Colorectal Cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 3113-3122.

BCR-ABL融合基因检测试剂盒(荧光PCR法)的评价

张文新 曲守方 李丽莉 孙楠 黄传峰* 黄杰*

[摘要] 目的 评价不同公司的BCR-ABL融合基因检测试剂盒(荧光PCR法)的性能。方法 提取BCR-ABL定量标准品WS1~WS4的RNA,分别加入BCR-ABL反应液和ABL反应液,然后使用荧光定量PCR仪进行检测。通过软件分析获得标准品的BCR-ABL融合基因检测结果。结果 准确度标准品WS2和WS3的融合比例绝对偏差均不超过 ± 0.5 个对数数量级,检测限标准品WS4能检出BCR-ABL融合突变阳性,重复性标准品WS1和WS4的Ct值变异系数(CV,%)均 $< 5.0\%$,WS1~WS4标准品的线性相关系数 $|r|$ 不低于0.980 0。结论 BCR-ABL融合基因检测试剂盒(荧光PCR法)能够准确检出BCR-ABL定量标准品,符合断裂点簇集区-艾贝尔逊白血病毒(BCR-ABL)融合基因检测试剂盒标准的准确度、检出限、重复性和线性要求。

[关键词] 慢性髓性白血病;断裂点簇集区-艾贝尔逊白血病毒融合基因;酪氨酸激酶抑制剂;国际标准化;准确度

Evaluation of BCR-ABL fusion gene detection kit by fluorescent PCR method

ZHANG Wenxin, QU Shoufang, LI Lili, SUN Nan, HUANG Chuanfeng*, HUANG Jie*

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the quality of BCR-ABL fusion gene testing kits based on fluorescent PCR method from different companies. **Methods** The RNA of the standard samples WS1~WS4 was extracted and added into BCR-ABL reaction solution and ABL reaction solution respectively, then detected by the fluorescence quantitative PCR instrument. The BCR-ABL fusion gene results of standards were obtained through software analysis. **Results** The absolute deviations of the fusion ratios of accuracy standards WS2 and WS3 are no more than ± 0.5 logarithmic order of magnitude. The detection limit standard WS4 can detect positive BCR-ABL fusion mutations. The Ct coefficient value of variation (CV%) of the repeatability standards WS1 and WS4 were less than 5.0%. The linear correlation coefficient $|r|$ of WS1~WS4 standards was not less than 0.980 0. **Conclusion** The BCR-ABL fusion gene detection kit (fluorescence PCR method) can accurately detect the BCR-ABL quantitative standard, which meets the accuracy of the breakpoint cluster region-Abelson leukemia virus (BCR-ABL) fusion gene detection kit standard, detection limit, repeatability and linearity requirements.

[KEY WORDS] Chronic myelogenous leukemia; Breakpoint cluster region-Abelson leukemia virus fusion gene; Tyrosine kinase inhibitors; International scale; Accuracy

慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)具有标志性的细胞遗传学异常t(9;22)(q34;q11)形成的费城染色体(Philadelphia, Ph),在分子水平形成BCR-ABL融合基因^[1]。BCR

基因有多种断裂方式,其中主断裂区称为M-bcr,结合ABL基因后能够形成BCR-ABL P210型融合基因,主要包含b3a2(e13a2)和b3a2(e14a2)两种拼接方式^[2]。BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂(tyro-

基金项目:国家药品监督管理局医疗器械推荐性行业标准制修订计划项目(I2022114-T-zjy)

作者单位:中国食品药品检定研究院,北京 100050

*通信作者:黄传峰, E-mail: huangchf@nifdc.org.cn;黄杰, E-mail: jhuang5522@126.com

注:张文新和曲守方共为第一作者

sine kinase inhibitors, TKI)如伊马替尼、尼洛替尼和普纳替尼等已经成为慢性髓性白血病患者的一线治疗药物,提高了CML患者的生存期^[3]。

*BCR-ABL*融合基因的检测技术包括荧光原位杂交法(fluorescent in situ hybridization, FISH)、荧光逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)和数字聚合酶链反应(digital polymerase chain reaction, dPCR)法^[4-6]等。虽然国内已经有多家公司开发了*BCR-ABL*融合基因定量检测试剂盒(荧光PCR法),但是国家药品监督管理局尚未批准该类试剂盒上市。本研究使用本院提供的*BCR-ABL*定量标准品,评价*BCR-ABL*融合基因定量检测试剂盒准确度、检出限、重复性和线性等项目的性能。

1 材料与方法

1.1 研究对象

*BCR-ABL*定量标准品:WS1、WS2、WS3、WS4,融合比例分别为:12.359%、1.692%、0.177%和0.015%,由中国食品药品检定研究院提供。

1.2 主要试剂

*BCR-ABL1*融合基因核酸定量检测试剂盒(PCR-荧光探针法)(简称试剂盒A)和核酸提取或纯化试剂,广州达安基因股份有限公司;*BCR-ABL1 P210*型融合基因测定试剂盒(荧光RT-PCR法)(简称试剂盒B)和TRIzol Reagent,北京旌准医疗科技有限公司;人*BCR-ABL*融合基因检测试剂盒(荧光PCR法)(简称试剂盒C)和RNeasy mini kit,迈杰转化医学研究(苏州)有限公司;*BCR-ABL P210*融合基因定量检测试剂盒(荧光RT-PCR法)(简称试剂盒D)和TRIzol Reagent,苏州云泰生物医药科技有限公司。

1.3 主要仪器

荧光定量PCR仪,型号:ABI 7500,美国赛默飞世尔科技公司;荧光PCR检测仪,型号:Bio-Rad CFX96,美国伯乐公司。

1.4 方法

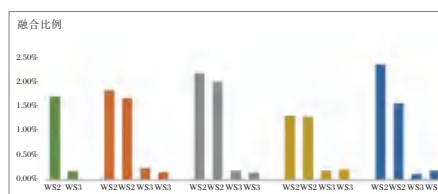
各*BCR-ABL*融合基因检测试剂盒按照说明书要求对*BCR-ABL*定量标准品进行RNA提取,并测定浓度和纯度。将样本RNA和试剂盒的定量标准品分别加入*BCR-ABL*反应液和*ABL*反应液,使用荧光定量PCR仪进行检测。然后根据试剂盒定量标准品的标准曲线,对*BCR-ABL*定量标准品

(WS1~WS4)进行*BCR-ABL*和*ABL*拷贝数的定量及*BCR-ABL*与*ABL*拷贝数融合比例的计算分析,获得标准品的*BCR-ABL*融合基因检测结果。对准确度标准品重复检测2次,标准品的标示融合比例和检测融合比例的值分别取对数值,然后计算绝对偏差,标准要求绝对偏差不超过 ± 0.5 个对数数量级(log)。对于0.01%融合比例的*BCR-ABL*(P210)融合基因检测限标准品重复检测10次,标准要求应能检测出阳性。对重复性标准品检测,标准要求*BCR-ABL*反应通道*Ct*值的变异系数(CV,%)应 $\leq 5.0\%$ 。按照试剂盒说明书进行操作,将每一浓度标准品进行2次检测,计算每一标准品的检测浓度对数值的均值,以理论浓度对数值为 x_i ,检测的浓度对数值的均值为 y_i ,进行线性拟合,计算其线性相关系数 r ,标准要求线性相关系数 $|r| \geq 0.9800$ 。

2 结果

2.1 准确度

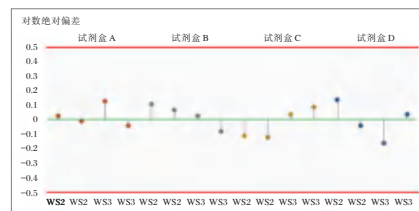
准确度标准品WS2和WS3的标示融合比例分别为1.692%和0.177%,各试剂盒对WS2和WS3的融合比例结果的绝对偏差在-0.16~0.14 log内,满足-0.5~0.5 log的标准要求。见图1、2。



注:WS2和WS3独立检测2次。

图1 WS2和WS3融合比例的结果

Figure 1 Results of fusion ratio of WS2 and WS3



注:WS2和WS3独立检测2次。

图2 WS2和WS3融合比例对数的绝对偏差

Figure 2 Absolute deviation for logarithm of fusion ratio of WS2 and WS3

2.2 检出限

按照各个试剂盒说明书的阳性判断值进行判读,结果显示各试剂盒对检测限标准品WS4,均能检出*BCR-ABL*融合突变阳性,试剂盒A中WS4融

合比例检测结果平均值为0.027% (BCR-ABL通道 Ct值≤38为阳性), 试剂盒B中WS4融合比例检测结果平均值为0.017% (BCR-ABL通道 Ct值≤40为阳性), 试剂盒C中WS4融合比例检测结果平均值为0.013% (融合比例≥0.003 2%为阳性), 试剂盒D中WS4融合比例检测结果平均值为0.022% (BCR-ABL通道 Ct值≤36为阳性)。WS4的10次重复的融合比例结果见图3。

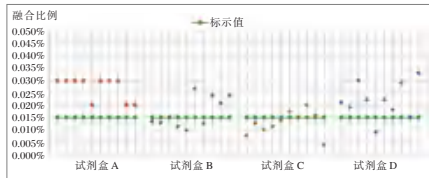


图3 WS4融合比例的结果

Figure 3 Results of fusion ratio of WS4

2.3 重复性

结果显示对于重复性标准品WS1和WS4, 各试剂盒BCR-ABL通道检测Ct值的变异系数(CV, %)在0.2%~2.5%范围内, 符合CV不高于5.0%的要求。见图4。

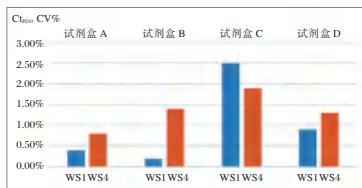


图4 重复性结果

Figure 4 Results of repeatability

2.4 线性

结果显示各试剂盒的线性相关系数|r|在0.9899~1.000范围内, 符合线性的要求。线性拟合曲线见图5。

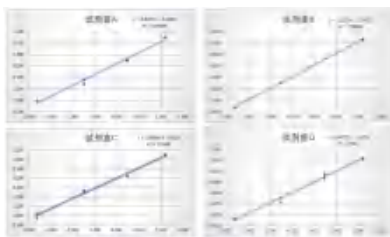


图5 线性拟合曲线

Figure 5 Linear fitting curve

3 讨论

BCR-ABL的定量检测必须准确和稳定, 才能保证CML患者疗效的准确评价。不同实验室由

于内参基因的选择、试剂及仪器等各种影响因素, 检测同一样本BCR-ABL融合基因转录本水平可能会有差异。2005年, 在国际CML共识会议上专家们提出了国际标准(international scale, IS)的建议, 即通过转换系数(conversion factor, CF), 将各实验室的BCR-ABL融合基因检测值均转换为国际标准值BCR-ABL^{IS}[7]。我国北京大学人民医院组织了用于转换国际标准的慢性髓性白血病的BCR-ABL (P210)转录本水平的转换系数(CF)的有效性研究工作, 对国内BCR-ABL融合基因的检测进行规范[8-9]。BCR-ABL^{IS}是CML分子检测国际通用语言, 能够指导临床医师根据国内外CML治疗指南并参考相关临床数据对CML患者进行正确的治疗。

2009年, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提供了“第一代BCR-ABL mRNA的国际遗传定量标准品”(NIBSC code: 09/138), 由冻干的K562和HL-60细胞混合制成, 用于BCR-ABL主要型(e13a2和e14a2)的国际标准(IS)校准[10-11]。BCR-ABL融合基因定量检测试剂盒(荧光PCR法), 具有灵敏、特异以及准确定量的特点, 通过分别检测BCR-ABL和ABL基因, 然后利用试剂盒工作标准品的标准曲线定量各自的拷贝数, 计算出样本的BCR-ABL mRNA水平: (BCR-ABL copies/ABL copies) × 100%, 并获得样本的BCR-ABL^{IS}=(BCR-ABL拷贝数/ABL拷贝数) × 100 × 转化系数(CF)。本研究使用的4个BCR-ABL融合基因定量检测试剂盒(荧光PCR法), 只有1个试剂盒提供了转化系数(CF), 说明BCR-ABL融合基因的标准化检测还需要规范。

中国食品药品检定研究院提供的BCR-ABL定量标准品溯源至WHO国际定量标准品(NIBSC code: 09/138), WS1~WS4的融合比例分别为12.359%、1.692%、0.177%和0.015%, 在定量检测试剂盒的线性区间内, 用于评价定量试剂盒的准确度、检出限和重复性的性能。MR4.0 [BCR-ABL ≤ 0.01% (IS)]和MR4.5 [BCR-ABL ≤ 0.003 2% (IS)]是在主要分子学反应(major molecular response, MMR)基础上所追求的深层分子学反应(deep molecular response, DMR), 是实现无治疗缓解的前提。根据我国BCR-ABL融合基因定量检测试剂盒的产品特点和临床应用需要, 本研究将融合比例不高于0.01%的样品作为试剂盒的检出限, 要求应能检测相应的融合基因阳性。体外诊断试剂产品

标准的要求应不低于行业标准的要求,为了推动 *BCR-ABL* 融合基因检测技术的发展,鼓励生产企业提高产品的检出限要求,可将融合比例提高至不高于 0.003 2%。研究结果表明对 *BCR-ABL* 定量标准品,各试剂盒均能准确检出相应的融合基因突变,且融合比例满足了定量标准品的准确度和检出限要求,*BCR-ABL* 检测通道 *C_t* 值的变异系数 (CV, %) 均不高于 5.0%,各试剂盒的线性相关系数 *|r|* 均不低于 0.980 0。本研究评价的 *BCR-ABL* 融合基因定量检测试剂盒(荧光 PCR 法),其性能不仅满足了《断裂点簇集区艾贝尔逊白血病病毒(*BCR-ABL*)融合基因检测试剂盒》行业标准的相关要求,也为临床检测提供了有力的技术支撑作用,为产品的注册上市和监督评价工作提供技术指导作用^[11]。

参考文献

- [1] Abdulmawjood B, Costa B, Roma-Rodrigues C, et al. Genetic Biomarkers in Chronic Myeloid Leukemia: What Have We Learned So Far? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12516.
- [2] Cruz SSD, Seabra AD, Macambira LHR, et al. Chronic Myelogenous Leukemia with Double Philadelphia Chromosome and Coexpression of p210 and p190 Fusion Transcripts [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(4):580.
- [3] Roskoski R Jr. Targeting BCR-Abl in the treatment of Philadelphia-chromosome positive chronic myelogenous leukemia [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 178:106156.
- [4] Haidary AM, Azma RZ, Ithnin A, et al. FISH versus real-time quantitative PCR for monitoring of minimal residual disease in chronic myeloid leukaemia patients on tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *Malays J Pathol*, 2019, 41(2):149-160.
- [5] 白园园,杨慧洁,余坚,等. 反转录实时荧光定量 PCR 用于检测白血病相关融合基因型的性能及应用评价 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(1):4-8.
- [6] Smitalova D, Dvorakova D, Racil Z, et al. Digital PCR can provide improved BCR - ABL1 detection in chronic myeloid leukemia patients in deep molecular response and sensitivity of standard quantitative methods using EAC assays [J]. *Pract Lab Med*, 2021, 25:e00210.
- [7] 秦亚溱. 慢性髓性白血病分子学监测国际化的意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(2):102-103.
- [8] 秦亚溱,林振兴,岑建农,等. 用于转换国际标准的 *BCR-ABL (P210)* 转录本水平的转换系数多中心确认研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(2):134-137.
- [9] 秦亚溱. 慢性髓性白血病患者 *BCR-ABL* 融合基因的规范化检测及临床应用 [J]. *临床荟萃*, 2021, (10):884-888.
- [10] White HE, Matejtschuk P, Rigsby P, et al. Establishment of the first World Health Organization International Genetic Reference Panel for quantitation of BCR - ABL mRNA [J]. *Blood*, 2010, 116(22):e111-117.
- [11] Yoshida C, Nakamae H, Fletcher L, et al. Validation of a rapid one-step high sensitivity real-time quantitative PCR system for detecting major *BCR-ABL1* mRNA on an International Scale [J]. *Springerplus*, 2016, 5:569.
- [23] Acevedo-León D, Monzó-Beltrán L, Gómez-Abril SÁ, et al. The Effectiveness of Glutathione Redox Status as a Possible Tumor Marker in Colorectal Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6183-6198.
- [24] Kemper M, Hentschel W, Graß JK, et al. Serum Midkine is a clinical significant biomarker for colorectal cancer and associated with poor survival [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(6): 2010-2018.
- [25] Artemaki PI, Sklirou AD, Kontos CK, et al. High clusterin mRNA expression levels in tumors of colorectal cancer patients predict a poor prognostic outcome [J]. *Clin Biochem*, 2020, 75(C): 62-69.
- [26] Gong J, Aguirre F, Hazelett D, et al. Circulating tumor DNA dynamics and response to immunotherapy in colorectal cancer [J]. *Mol Clin Oncol*, 2022, 16(5): 100-106.
- [27] Jiang H, Yu Q, Chen X, et al. Role of blood mSEPT9 in evaluating tumor burden and disease monitoring in colorectal cancer patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(11): e24030-e24030.
- [28] Melo-Hanchuk TD, Colleti C, Saito Â, et al. Intracellular hyaluronic acid-binding protein 4 (HABP4): a candidate tumor suppressor in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2020, 11(46): 4325-4337.
- [29] Wang CX, Zhuang HB, Shi ZS, et al. Golgi Phosphoprotein 3 Represents a Novel Tumor Marker for Gastric and Colorectal Cancers [J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 8880282.
- [30] Yong L, YuFeng Z, Guang B. Association between PPP2CA expression and colorectal cancer prognosis Tumour Marker Prognostic Study [J]. *Int J Surg*, 2018, 59: 80-89.
- [31] Negm OH, Hamed MR, Schoen RE, et al. Human blood-autoantibodies in the detection of colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0156971-e0156971.
- [32] 郭雅慧,费素娟. 血浆 CLIP4 基因甲基化检测与 3 种血清肿瘤标志物对结直肠癌诊断效果的对比性研究 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(5): 338-345.
- [33] 吴秀方,南琼,张晓红,等. 血浆 SEPT9 甲基化检测对结直肠癌诊断价值的临床研究 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(15): 1915-1919.
- [34] Fouda MS, Aljarwani RM, Aboul-Enein K, et al. Diagnostic performances of leucine-rich α -2-glycoprotein 1 and stem cell factor for diagnosis and follow-up of colorectal cancer [J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2021, 19(1): 17-23.

(上接第 728 页)

NAG/UCr、CRP 及补体 C3、C4 与过敏性紫癜患儿并发肾炎的关系

柯瑞娟 邓芳* 董扬

[摘要] 目的 探讨 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶/尿肌酐(NAG/UCr)、C-反应蛋白(CRP)及补体 C3、C4 与过敏性紫癜(HSP)患儿并发肾炎的关系。方法 纳入 2020 年 7 月至 2021 年 4 月就诊于安徽儿童医院的 HSP 患儿 142 例,根据患儿是否并发肾炎分成 HSP 组($n=97$)和过敏性紫癜性肾炎组(HSPN, $n=45$)。比较两组患儿的临床资料和 NAG/UCr、CRP 及补体 C3、C4 水平,采用多因素 Logistic 回归分析 HSP 患儿并发肾炎的影响因素,受试者工作特性曲线(ROC)分析 D-二聚体、UA 联合补体 C3、C4 水平对 HSP 患儿并发肾炎的预测价值。结果 HSP 和 HSPN 组患儿的年龄、紫癜反复次数、皮疹持续时间、PLT、WBC、RDW、NEU、DD、尿蛋白量、NAG/UCr、CRP 及补体 C3、C4 等比较,差异均有统计学意义($t=15.431, 2.828, 3.199, 2.644, 7.747, 27.408, 15.806, 7.992, 3.133, 4.609, 3.118, \chi^2=9.988, 8.715, P<0.05$);多因素 Logistic 回归显示,年龄、紫癜反复次数、皮疹持续时间、NAG/UCr、CRP 及补体 C3、C4 是 HSP 患儿并发肾炎的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线显示,NAG/UCr、CRP 与补体 C3、C4 及四者联合检测曲线下面积为 0.793、0.701、0.784、0.713、0.896。结论 NAG/UCr、CRP 及补体 C3、C4 与 HSP 患儿并发肾炎密切相关,NAG/UCr、CRP 及补体 C3、C4 联合检测对 HSP 患儿并发肾炎有良好的预测价值。

[关键词] N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶/尿肌酐; C-反应蛋白; 补体 C3、C4; 过敏性紫癜; 肾炎

Relationship between NAG/UCr, CRP, C3, C4 and nephritis in children with Henoch-schonlein purpura

KE Ruijuan, DENG Fang*, DONG Yang

(Department of Nephrology, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, China, 230000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between n-acetyl-β-D-glucosaminidase/urinary creatinine (NAG/UCr), C-reactive protein (CRP) and complement C3, C4 and nephritis in children with Henoch-schonlein purpura (HSP). **Methods** A total of 142 children with HSP admitted to Anhui Children's Hospital from July 2020 to April 2021 were included, and they were divided into the HSP ($n=97$) group and HSPN ($n=45$) group according to whether the children were complicated with nephritis. The clinical data and the levels of NAG/UCr, CRP and complement C3 and C4 were compared between the two groups. Multiple Logistic regression was used to analyze the influencing factors of nephritis in children with HSP. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of D-dimer, UA combined with complement C3 and C4 in children with HSP complicated nephritis. **Results** There were statistically significant differences between HSP and HSPN groups in age, repeated times of purpura, rash duration, PLT, WBC, RDW, NEU, DD, urine protein, NAG/UCr, CRP, and complement C3 and C4 ($t=15.431, 2.828, 3.199, 2.644, 7.747, 27.408, 15.806, 7.992, 3.133, 4.609, 3.118, \chi^2=9.988, 8.715, P<0.05$). Multiple Logistic regression showed that age, frequency of purpura recurrence, duration of rash, NAG/UCr, CRP and complement C3 and C4 were independent risk factors for patients with HSP complicated nephritis ($P<0.05$). The ROC curve showed that the

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2108085MH262)

作者单位:安徽省儿童医院肾脏科,安徽,合肥 230000

*通信作者:邓芳, E-mail: dengfang@ahmu.edu.cn

areas under the curve of NAG/UCr, CRP and complement C3, C4 and the four combined detection curves were 0.793, 0.701, 0.784, 0.713 and 0.896. **Conclusion** NAG/UCr, CRP and complement C3 and C4 are closely related to nephritis in children with HSP, and the combined detection of NAG/UCr, CRP and complement C3 and C4 has a good predictive value for children with HSP complicated nephritis.

[KEY WORDS] N-acetyl-B-D-glucosaminidase/Creatinine; C-reactionprotein; Complement C3 and C4; Henoch-schonlein purpura; Nephritis

过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)是临床儿科常见的一种血管炎症,其主要是由于病原体感染或某些药物作用等因素引发,促使人体微小血管壁等发生炎症反应,从而累及患儿胃肠道、肾脏、关节、皮肤等系统^[1]。一般情况下, HSP 患儿预后良好,但仍存在并发症的发生情况。过敏性紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN)是 HSP 一种严重的并发症,其在 HSP 中的发生率高达 30%以上,严重影响患儿的身心健康^[2]。研究显示^[3],早期有效地评估 HSP 患儿并发肾炎的情况,对患儿的治疗及预后均有积极意义。紫癜性肾炎的病理损伤包括肾小管损伤,而 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶/尿酸酐(N-acetyl-B-D-glucosaminidase/Creatinine, NAG/UCr)可反应肾小管的损伤程度^[4]。另有研究发现^[5],炎症及免疫反应可能参与 HSP 的发生与发展,其中补体 C3、C4 是机体免疫的重要参与者,而 C 反应蛋白(C-reactionprotein, CRP)在机体受损或发生炎症时其水平会快速上升。因此,本研究就 NAG/UCr、CRP 及补体 C3、C4 与 HSP 患儿并发肾炎的关系进行探析,旨在临床探索 HSP 患儿发生肾炎的早期灵敏指标,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2020 年 7 月至 2021 年 4 月就诊于安徽儿童医院的 HSP 患儿 142 例,按照尿常规结果将患儿是否并发肾炎分成 HSP 组和 HSPN 组。纳入标准:①HSP 患儿符合《诸福棠实用儿科学》^[6]中 HSP 的相关诊断标准,且 HSPN 患儿符合《中国肾脏病学》^[7]中 HSPN 的诊断标准;②年龄<13 岁;③首次发病。排除标准:①患儿发病前已确诊存在胃炎、肾炎、慢性肾病、炎症性肠病、肾病综合症、心血管疾病等疾病;②入院时伴有显著的白细胞下降或血小板降低等情况;③合并其他自身免疫系统疾病者;④既往存在过敏疾病史;⑤合并乙型肝炎、

肺结核等传染性疾病者;⑥近 15 d 内使用糖皮质激素与免疫抑制剂者;⑦存在精神类疾病者。所有患儿监护人均知情同意,本研究已通过医院伦理委员会批准。

1.2 资料收集

从病历资料中获取患儿的基线资料、临床表现及实验室指标,其中基线资料包括患儿的年龄、性别、病程;临床表现包括紫癜反复次数、皮疹持续时间;实验室指标包括血小板(platelets, PLT)、白细胞(white blood cell, WBC)、红细胞分布宽度(Red Cell volume Distribution Width, RDW)、中性粒细胞(neutrophil, NEU)、D-二聚体(D-Dimer, DD)、三酰甘油、胆固醇、尿蛋白量、NAG/UCr、CRP 及补体 C3、C4。

1.3 标本收集及检测

①血清检测:于患儿入院第二日清晨空腹采集外周静脉血 5 mL 至 EDTA 抗凝管中并及时标记标本,另将血液标本以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min,离心后取上清液后于-80℃保存,待测。采用 HA-360 型全自动血细胞分析仪(艾康生物技术(杭州)有限公司)及配套试剂检测患儿的 PLT、WBC、RDW、NEU 水平;采用胶乳免疫比浊法测定 DD 水平,试剂盒来源于日本积水医疗株式会社;采用日立 7600 全自动生化分析仪检测三酰甘油、胆固醇,试剂盒来源于上海科华生物科技股份有限公司;采用酶联免疫吸附法检测 CRP,试剂盒来源于美国 R&D 公司;采用液相免疫散射速率比浊法检测补体 C3、C4,试剂盒来源于四川省迈克科技有限责任公司。②尿液检测:用特定仪器收集患儿清晨空腹的中段尿液 10 mL,将收集的尿标本于 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min,选取上清液,在 4 h 内完成对尿液的检测。采用速率散射法检测尿蛋白量、NAG/UCr,试剂盒来源于浙江夸克生物科技有限公司。以上检验工作均由专业检验人员严格按照规定完成检测。

1.4 统计学方法

应用SPSS 23.0统计学软件进行数据的分析处理,计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;计量资料符合正态分布的以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间比较行独立样本 t 检验。多因素Logistic分析HSP患儿并发肾炎的危险因素;绘制受试者工作曲线(ROC)分析NAG/UCr、CRP及补体C3、C4对HSP患儿并发肾炎的预测价值。当 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的临床资料比较

142例HSP患儿中,并发肾炎有45例,占比31.69%。HSP组和HSPN组患儿的年龄、紫癜反复次数、皮疹持续时间、PLT、WBC、RDW、NEU、DD、尿蛋白量、NAG/UCr、CRP及补体C3、C4等比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 HSP患儿并发肾炎的多因素Logistic回归分析

以HSP患儿中是否并发肾炎为因变量,将年龄、紫癜反复次数、皮疹持续时间、PLT、WBC、RDW、NEU、DD、尿蛋白量、NAG/UCr、CRP及补体C3、C4为自变量行多因素Logistic回归分析。多因素Logistic回归分析显示,年龄、紫癜反复次数、皮疹持续时间、NAG/UCr、CRP及补体C3、C4均是HSP患儿并发肾炎的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

2.3 NAG/UCr、CRP及补体C3、C4对HSP患儿并发肾炎的预测价值

ROC曲线显示,NAG/UCr、CRP与补体C3、C4及三者联合检测曲线下面积为0.793、0.701、0.784、0.713、0.896,其中联合检测的预测价值高于单一检测指标,敏感度0.844、特异度0.907。见表3、图1。

表1 两组患儿的临床资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

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

项目	HSP组 ($n=97$)	HSPN组 ($n=45$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	6.03±1.04	9.15±1.28	15.431	<0.001
性别			0.025	0.635
男	54(55.67)	27(60.00)		
女	43(44.33)	18(40.00)		
病程(d)	14.87±3.86	14.22±2.67	1.021	0.309
紫癜反复次数(次)			9.988	0.002
<3	62(63.92)	16(35.56)		
≥3	35(36.08)	29(64.44)		
皮疹持续时间(周)			8.715	0.003
<2	56(57.73)	14(31.11)		
≥2	41(42.27)	31(68.89)		
PLT($\times 10^9/L$)	244.54±65.89	279.23±72.43	2.828	0.005
WBC($\times 10^9/L$)	7.88±2.13	9.32±3.15	3.199	0.002
RDW(%)	11.87±1.25	12.48±1.34	2.644	0.009
NEU($\times 10^9/L$)	4.88±1.26	6.93±1.84	7.747	<0.001
DD(mg/L)	0.88±0.15	2.32±0.47	27.408	<0.001
三酰甘油(mmol/L)	1.14±0.84	1.32±0.56	1.308	0.193
胆固醇(mmol/L)	3.77±0.76	4.03±0.81	1.857	0.065
尿蛋白量(g)	0.75±0.11	1.24±0.26	15.806	<0.001
NAG/UCr(U/mmol)	1.25±0.23	1.65±0.36	7.992	<0.001
CRP($\mu\text{g/mL}$)	5.02±1.16	5.69±1.24	3.133	0.002
补体C3(g/L)	1.02±0.26	0.79±0.31	4.609	<0.001
补体C4(g/L)	0.27±0.05	0.24±0.06	3.118	0.002

3 讨论

临床多采取对症治疗可暂时缓解HSP患儿的临床症状,但该疾病反复性较强,容易并发各种并发症,而肾炎是HSP最严重的并发症之一,严重威胁患儿的身体健康。早期发现HSP患儿并发肾炎并尽早予以干预,可有效改善患儿的预后情况,提高生存治疗,同时减轻家庭经济负担。实验室检测指标因操作简便、重复性高、安全、精确等优点

表2 HSP患儿并发肾炎的多因素Logistic回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of patients with HSP complicated with nephritis

因素	赋值说明	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P 值
年龄(岁)	连续变量	0.547	0.227	5.807	1.728	1.107~1.958	0.016
紫癜反复次数(次)	<3=0, ≥3=1	0.712	0.294	5.865	2.038	1.146~3.626	0.015
皮疹持续时间(周)	<2=0, ≥2=1	0.684	0.203	11.353	1.595	1.331~2.951	0.001
PLT($\times 10^9/L$)	连续变量	0.225	0.136	2.737	1.252	1.043~1.636	0.098
WBC($\times 10^9/L$)	连续变量	0.809	0.415	3.800	2.246	1.006~5.063	0.051
RDW(%)	连续变量	0.484	0.334	2.100	1.623	0.843~3.124	0.147
NEU($\times 10^9/L$)	连续变量	0.567	0.373	2.311	1.763	0.849~3.662	0.128
DD(mg/L)	连续变量	0.658	0.346	3.617	1.931	1.020~3.804	0.057
尿蛋白量(g)	连续变量	0.742	0.482	3.194	2.100	0.816~5.403	0.074
NAG/UCr(U/mmol)	连续变量	0.879	0.255	13.518	2.409	1.461~3.971	0.000
CRP($\mu\text{g/mL}$)	连续变量	0.467	0.143	10.665	1.595	1.179~2.111	0.001
补体C3(g/L)	连续变量	0.633	0.239	7.015	1.883	1.302~3.007	0.008
补体C4(g/L)	连续变量	0.642	0.251	6.542	1.900	1.162~3.108	0.011

表3 NAG/UCr、CRP及补体C3、C4对HSP患儿并发肾炎的预测价值

Table 3 Predictive value of NAG/UCr, CRP and complement C3 and C4 in patients with HSP complicated nephritis

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
NAG/UCr (U/mmol)	1.45	0.793	0.603~0.905	0.800	0.773	<0.001
CRP(μg/mL)	5.36	0.701	0.552~0.884	0.689	0.711	<0.001
补体C3(g/L)	0.91	0.784	0.595~0.893	0.778	0.763	<0.001
补体C4(g/L)	0.26	0.713	0.567~0.887	0.711	0.701	<0.001
联合检测		0.896	0.767~0.983	0.844	0.907	<0.001

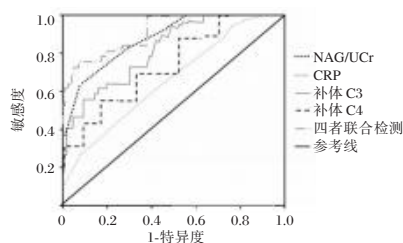


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve

被广泛应用于临床诊断中,但目前还缺乏早期诊断HSP患儿并发肾炎的灵敏指标。

本研究结果显示,142例HSP患儿中,并发肾炎有45例,发生率为31.69%,与既往研究成果相符^[8],提示HSP患儿并发肾炎具有较高的发生率,临床需尽早干预降低肾炎的发生。HSP组和HSPN组两组临床资料比较,患儿的年龄、紫癜反复次数、皮疹持续时间、PLT、WBC、RDW、NEU、DD、尿蛋白量、NAG/UCr、CRP及补体C3、C4等均有显著差异,提示以上指标可能是HSP患儿并发肾炎的影响因素。本研究多因素Logistic回归分析进一步证实,年龄、紫癜反复次数、皮疹持续时间、NAG/UCr、CRP及补体C3、C4均是HSP患儿并发肾炎的独立危险因素。原因分析如下:年龄越大的患儿,其机体免疫反应越强,HSPN的发病率则越高,因此,年龄越大的HSP患儿更容易并发肾炎,与Shi等^[9]研究成果一致。紫癜反复次数越多、皮疹持续时间越长表明过敏性紫癜感染灶未得到有效清除或患儿长时间反复接触过敏原,致使病情未得到控制,造成机体免疫功能紊乱、炎症反应持续存在,最终导致HSP患儿并发肾炎^[10]。

NAG是肾小管上皮细胞的酸性水解酶,正常情况下在肾脏中含量表达比较稳定,而当肾小管上皮细胞被损害时,细胞内容酶体膜破裂,大量的

NAG被释放入血,提示肾小管受到损伤,故对于肾小管的损伤具有较高的敏感性和特异性^[11]。研究表明^[12],UCr通常定位于肾小球功能分析,而尿NAG常定位于肾小管功能诊断,而NAG/UCr排除了年龄、性别等影响因素,故能更准确的反映肾小管损害程度。补体系统是免疫防御病原体的重要组成部分,陈祺等^[13]研究发现,机体发生免疫紊乱使,补体水平存在降低情况。储腊萍等^[14]研究表明,发生肾损伤时补体C3、C4会显著下降,且对疾病的预后情况具有一定的预测价值。CRP是一种急性时相反应蛋白,其水平的变化与炎症的发生密切相关^[15]。既往研究证实^[16],CRP可能参与HSP的发病进程,其可激活补体和增加吞噬细胞的吞噬而起到调理作用。此外,CRP水平与炎症反应程度具有相关性,其可能与HSP的疾病程度密切相关。本研究亦证实,HSPN组患儿的CRP水平高于HSP组,因此对于CRP水平的异常升高需警惕肾炎的发生。进一步分析NAG/UCr、CRP及补体C3、C4对HSP患儿并发肾炎的预测价值,结果显示,NAG/UCr、CRP与补体C3、C4及四者联合检测曲线下面积为0.793、0.701、0.784、0.713、0.896,以上指标对HSP患儿并发肾炎的发生具有良好的预测价值,且其中联合检测的预测价值高与上述观点相符。

综上所述,NAG/UCr、CRP与补体C3、C4与HSP患儿并发肾炎密切相关,且联合检测具有更高的预测价值。

参考文献

- [1] Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Henoch-Schönlein Purpura in Children: An Updated Review [J]. *Curr Pediatr Rev*, 2020, 16(4):265-276.
- [2] Delbetj D, Geslalin G, Auger M, et al. Histological prognostic factors in children with Henoch-Schonleinpurpura nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(2):313-320.
- [3] 张书锋,刘翠华,刘玉洁,等. 过敏性紫癜患儿血清miR-374b表达水平及其与并发肾炎的相关性[J]. *中国循证儿科杂志*, 2022, 17(1):61-65.
- [4] Jang S, Ahn YH, Ko JM, et al. Case report: Focal segmental glomerulosclerosis in a pediatric atypical progeroid syndrome [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10(7):1032653.
- [5] 董磊,臧磊,王娇娇. 过敏性紫癜患儿免疫球蛋白、补体水平及抗核抗体检测分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(3):467-470.
- [6] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2012:408.

血清 IL-17A、miR-342-3p 与 2 型糖尿病肾病严重程度及预后的关系

周健飞* 陈泰起 龙尚丽 刘晓英

[摘要] **目的** 探讨血清 IL-17A、miR-342-3p 与 2 型糖尿病肾病严重程度及预后的关系。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月东方市人民医院内分泌科收治的 119 例 2 型糖尿病患者为研究对象。根据糖尿病肾病发生情况将患者分为对照组(单纯 2 型糖尿病, $n=49$)和糖尿病肾病组(发生糖尿病肾病, $n=70$),并根据白蛋白尿分期和 CKD 分期并将糖尿病肾病组患者分为 G1A2 组($n=12$)、G2A2 组($n=14$)、G3A3 组($n=17$)、G4A3 组($n=16$)和 G5A3 组($n=11$)等 5 个亚组。检测比较六组血清 IL-17A、miR-342-3p 水平,分析血清 IL-17A、miR-342-3p 水平与 UACR 和肾小球滤过率的关系。糖尿病肾病组患者均随访至 2022 年 11 月 30 日,统计患者随访期间肾存活情况,并将患者分为肾存活组($n=49$)和肾非存活组($n=21$)。分析血清 IL-17A、miR-342-3p 水平对 2 型糖尿病肾病预后的影响及其对 2 型糖尿病肾病预后的预测效能。**结果** 不同糖尿病肾病病情患者血清 IL-17A、miR-342-3p 水平比较:G5A3 组 < G4A3 组 < G3A3 组 < G2A2 组 < G1A2 组 < 对照组,差异有统计学意义($F=9.158, 38.244$, 均 $P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,患者血清 IL-17A、miR-342-3p 水平与 UACR 均呈负相关($r=-0.879, -0.883$, 均 $P<0.001$),但与其肾小球滤过率相关性不明显($r=0.338, 0.286$, $P=0.592, 0.704$)。肾非存活组血清 IL-17A、miR-342-3p 水平均低于肾存活组,差异有统计学意义($t=5.997, 5.194$, 均 $P<0.001$)。Logistics 回归模型分析结果显示,血清 IL-17A 和 miR-342-3p 水平均可明显影响患者预后[OR(95%CI)=(0.2300.111~0.478), 0.212(0.096~0.470)]。ROC 曲线分析结果显示,2 型糖尿病肾病组患者血清 IL-17A 和 miR-342-3p 水平的预后预测效能均良好,两者联合预测预后效能最佳。**结论** 2 型糖尿病肾病组患者 IL-17A 和 miR-342-3p 表达水平均下调且均与病情严重程度和预后相关,可能作为其病情和预后早期评估参考指标。

[关键词] IL-17A; miR-342-3p; 2 型糖尿病肾病; 疾病严重程度

Relationship between serum IL-17A, miR-342-3p and the illness severity and prognosis of type 2 diabetic nephropathy

ZHOU Jianfei*, CHEN Taiqi, LONG Shangli, LIU Xiaoying

(Department of Endocrinology, Dongfang People's Hospital, Dongfang, Hainan, China, 572600)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum IL-17A, miR-342-3p with the illness severity and prognosis of type 2 diabetes nephropathy. **Methods** 119 patients with type 2 diabetes who were admitted to the Department of Endocrinology of Dongfang People's Hospital from January 2019 to December 2021 were selected. According to the occurrence of diabetes nephropathy, the patients were divided into the control group (simple type 2 diabetes, $n=49$) and the diabetes nephropathy group (diabetes nephropathy, $n=70$), and according to the albumin urine stage and CKD stage, the patients in the diabetes nephropathy group were divided into five subgroups: G1A2 group ($n=12$), G2A2 group ($n=14$), G3A3 group ($n=17$), G4A3 group ($n=16$) and G5A3 group ($n=11$). The levels of serum IL-17A, miR-342-3p in the 6 groups were detected and compared, and the relationship between the levels of serum IL-17A, miR-342-3p with

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200372)

作者单位:东方市人民医院内分泌科,海南,东方 572600

*通信作者:周健飞, E-mail:zhoujianfei1370@163.com

UACR and glomerular filtration rate were analyzed. All patients with diabetes nephropathy were followed up until November 30, 2022. The renal survival of the patients during the follow-up period was counted, and the patients were divided into renal survival group ($n=49$) and renal non survival group ($n=21$). The influence of serum IL-17A and *miR-342-3p* levels on the prognosis of type 2 diabetes nephropathy and their predictive efficacy on the prognosis of type 2 diabetes nephropathy were analyzed. **Results** Comparison of serum IL-17A and *miR-342-3p* levels in patients with different conditions of diabetes nephropathy, G5A3 group <G4A3 group <G3A3 group <G2A2 group <G1A2 group <control group ($F=9.158, 38.244, P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum IL-17A, *miR-342-3p* levels were negatively correlated with UACR ($r=-0.879, -0.883, P<0.001$), but they had no significant correlation with glomerular filtration rate ($r=0.338, 0.286, P=0.592, 0.704$). The levels of serum IL-17A and *miR-342-3p* in the renal non survival group were lower than those in the renal survival group, and the differences were statistically significant ($t=5.997, 5.194, P<0.001$). Logistic regression model analysis results showed that serum IL-17A and *miR-342-3p* levels were protective factors for their prognosis [$OR(95\% CI)=0.230 (0.111\sim 0.478), 0.212 (0.096\sim 0.470)$]. The ROC curve results showed that serum IL-17A and *miR-342-3p* levels in type 2 diabetes nephropathy patients have good prognostic prediction efficacy, and the combination of the two has the best prognostic efficacy. **Conclusion** The expression level of IL-17A and *miR-342-3p* are down-regulated in patients with type 2 diabetes nephropathy, and are related to the illness severity and prognosis of the disease, which may be used as reference indicators for early evaluation of the illness severity and prognosis.

[**KEY WORDS**] IL-17A; *miR-342-3p*; Type 2 diabetes nephropathy; Illness severity

糖尿病肾病是糖尿病常见并发症,患者肾小球高滤过和高灌注,引发肾小球滤过率降低、蛋白尿和血压升高,可进一步发展为终末期肾病或增加心血管疾病发生风险,严重影响患者病情和预后^[1-2]。早期确定2型糖尿病肾病病情加重和不良预后风险对其有效治疗干预具有重要指导意义。白细胞介素(Interleukin, IL)-17A为炎症密切相关因子,已有研究表明其参与糖尿病肾病发生发展^[3]。而微小核糖核酸(Micro Ribonucleic Acid, miR)-342-3p在糖尿病肾病中的表达水平下调,且参与肾小管上皮细胞凋亡、肾间质细胞外基质累及以及纤维化过程^[4]。因此,IL-17A、*miR-342-3p*均可能与2型糖尿病肾病密切相关。本研究通过对119例2型糖尿病患者进行研究,进一步确定2型糖尿病患者血清IL-17A、*miR-342-3p*与其肾病严重程度及预后指标的关系,并首次分析血清IL-17A和*miR-342-3p*水平联合检测的预测早期预测效能,可优化2型糖尿病肾病病情和不良预后风险评估方案,指导临床有效治疗和预后改善,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年12月东方市人民医院内分泌科收治的119例2型糖尿病患者为研究对象。根据糖尿病肾病发生情况将患者分为对

照组(单纯2型糖尿病, $n=49$)和糖尿病肾病组(发生糖尿病肾病, $n=70$),并根据白蛋白尿分期和CKD分期并将糖尿病肾病组患者分为G1A2组($n=12$)、G2A2组($n=14$)、G3A3组($n=17$)、G4A3组($n=16$)和G5A3组($n=11$)等5个亚组。对照组中男性33例(67.35%),女性16例(32.65%);平均年龄(52.87 ± 11.73)岁,平均身体质量指数(24.86 ± 3.27) kg/m^2 ;平均糖尿病病程(107.58 ± 9.46)个月。糖尿病肾病组中男性45例(%),女性25例(%);平均年龄(52.87 ± 11.46)岁,平均身体质量指数(24.78 ± 3.26) kg/m^2 ;平均糖尿病病程(107.85 ± 11.46)个月。两组性别、平均年龄、平均身体质量指数均糖尿病病程等基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),两组具可比性。

纳入标准:①符合中华医学会糖尿病学分会制定的《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》诊断标准^[5];②成年患者,性别不限;③所有患者均知情同意,本实验经医院伦理委员会批准。排除标准:①合并原发性肾脏疾病患者;②合并先天性肾脏畸形者;③合并恶性肿瘤者;④合并自身免疫性疾病者;⑤合并急慢性感染者;⑥合并肺、肝脏或纵隔等纤维化疾病者;⑦同时参与其他研究者。

1.2 方法

三组患者入组24h内均取空腹肘静脉血3 mL,以5 000 rpm、3 cm半径、4℃进行离心10 min取上

层血清常规冷藏待测。采用东芝40型全自动生化分析仪检测血肌酐和血清IL-17A水平,试剂盒、质控品及标准品均购自武汉菲恩生物科技有限公司,由同一检验人员完成相关检测操作。并采用RT-PCR法检测血清miR-342-3p水平,常规采用Trizol法提取总RNA,通过实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法合成cDNA,以U6为内参,引物序列如下:miR-342-3p上游引物:5'-ACACTCCAGCTGGGAGGGGGTGCTATCTGTGAT-3',miR-342-3p下游引物:5'-CTCAACTGGTGTCTGGA-3';U6上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',U6下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。采用10 μL反应体系(包括5 μL的2×SYBR Premix,1 μL的cDNA模板,0.5 μL上游引物,0.5 μL下游引物,3 μL的ddH₂O)反应条件如下:95℃ 30 s,95℃ 30 s,65℃ 20 s,72℃ 30 s,共40个循环。根据RT-PCR循环阈值(Ct),将目的miR-342-3p与U6基因相比,以2^{-ΔΔCt}法对所得数据进行分析。

三组患者入组24 h内均取尿液标本,由同一检验人员通过特种蛋白检测仪采用散射比浊法检测尿白蛋白水平,并结合血肌酐水平,计算尿白蛋白/肌酐比率(UACR),同时根据患者血肌酐水平结合年龄、性别、身高、体重等计算肾小球滤过率。糖尿病肾病均随访至2022年11月30日,每3个月随访一次,通过到院门诊随访,统计患者随访期间终末期肾病(Scr≥6 mg/dL、GFR <10 mL/min或需要进行持续3个月以上的维持性肾脏替代治疗)发生状况,从而确定肾存活(无终末期肾病发生)情况,并根据随访期间肾存活情况将患者分为肾存活组(n=49)和肾非存活组(n=21)。

1.3 统计学方法

采用IBM Statistics SPSS 21软件进行数据统计学分析。计数资料以n(%)表示,用χ²检验。计量资料均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,两独立样本均数t检验的,多组间比较采用F分析并通过SNK-q检验进行进一步两两比较。采用Pearson相关法分析血清IL-17A、miR-342-3p水平与UACR和肾小球滤过率的关系。采用Logistics回归模型分析血清IL-17A、miR-342-3p水平对2型糖尿病肾病预后的影响。绘制ROC曲线分析血清IL-17A、miR-342-3p水平对2型糖尿病肾病预后的预测效能。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同糖尿病肾病病情患者血清IL-17A、miR-342-3p水平比较

不同糖尿病肾病病情患者血清IL-17A、miR-342-3p水平比较:G5A3组<G4A3组<G3A3组<G2A2组<G1A2组<对照组(P<0.05),差异有统计学意义。见表1。

表1 不同糖尿病肾病病情患者血清IL-17A、miR-342-3p水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum IL-17A and miR-342-3p levels in patients with different diabetes nephropathy severity ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-17A (pg/mL)	miR-342-3p (2 ^{-ΔΔCt})
G5A3组	11	312.48±21.14 ^{abcde}	1.43±0.16 ^{abcde}
G4A3组	16	328.79±29.48 ^{abcd}	1.60±0.18 ^{abcd}
G3A3组	17	344.87±30.81 ^{abc}	1.72±0.27 ^{abc}
G2A2组	14	357.44±33.48 ^{ab}	1.87±0.43 ^{ab}
G1A2组	12	368.29±36.52 ^a	2.35±0.51 ^a
对照组	49	388.79±62.14	2.83±0.62
F值		9.158	38.244
P值		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^aP<0.05;与G1A2组比较,^bP<0.05;与G2A2组比较,^cP<0.05;与G3A4组比较,^dP<0.05;与G4A3组比较,^eP<0.05。

2.2 血清IL-17A、miR-342-3p水平与UACR和肾小球滤过率的关系分析

Pearson相关分析结果显示,患者血清IL-17A、miR-342-3p水平与UACR均呈负相关($r=-0.879, -0.883$,均P<0.001),但与其肾小球滤过率相关关系不明显($r=0.338, 0.286, P=0.592, 0.704$)。

2.3 肾存活组和肾非存活组基本资料、血清IL-17A、miR-342-3p水平比较

肾存活组和肾非存活组性别、年龄、身体质量指数、糖尿病病程等比较差异均无统计学意义(均P>0.05)。肾非存活组的血清IL-17A、miR-342-3p水平均低于肾存活组,差异有统计学意义(P<0.001)。见表2。

2.4 血清IL-17A、miR-342-3p水平对2型糖尿病肾病预后的影响分析

Logistics回归模型分析结果显示,血清IL-17A和miR-342-3p水平均可影响患者预后(均P<0.001)。见表3。

2.5 血清IL-17A、miR-342-3p水平对2型糖尿病肾病预后的预测效能分析

ROC曲线分析结果显示,2型糖尿病肾病患者的血清IL-17A和miR-342-3p水平的预后预测效能较

表2 肾存活组和肾非存活组基本资料、血清IL-17A、miR-342-3p水平比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 Comparison of basic data, serum IL-17A, miR-342-3p levels between survival group and non survival group [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	n	男性	年龄(岁)	身体质量指数(kg/m ²)	糖尿病病程(月)	IL-17A(pg/mL)	miR-342-3p(2 ^{-ΔΔCt})
肾非存活组	21	14(66.67)	53.02±8.76	24.93±3.15	107.44±10.39	318.89±41.57	2.05±0.28
肾存活组	49	31(63.27)	52.82±10.43	23.89±2.89	106.51±9.87	411.76±65.38	2.56±0.41
χ ² /t值		0.074	0.077	1.343	0.356	5.997	5.194
P值		0.786	0.939	0.184	0.723	<0.001	<0.001

表3 血清IL-17A、miR-342-3p水平对2型糖尿病肾病预后的影响分析

Table 3 Impact of serum IL-17A and miR-342-3p levels on the prognosis of type 2 diabetes nephropathy

变量	赋值	β值	SE值	WALD值	OR值	95% CI	P值
IL-17A(pg/mL)	≤318.89=0, >318.89=1	0.027	0.009	8.528	1.027	1.009~1.046	0.003
miR-342-3p(2 ^{-ΔΔCt})	≤2.05=0, >2.05=1	3.891	1.392	7.817	48.960	3.198~749.435	0.005
常量		-17.675	4.785	13.646	0.000	0.000~0.000	<0.001

好,其中以两者联合预测2型糖尿病肾病患者预后效能最佳。见表4、图1。

表4 血清IL-17A、miR-342-3p水平对2型糖尿病肾病预后的预测效能

Table 4 Predictive efficacy of serum IL-17A and miR-342-3p levels on the prognosis of type 2 diabetes nephropathy

变量	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
IL-17A(pg/mL)	0.880	0.800~0.961	0.898	0.762	<0.001
miR-342-3p(2 ^{-ΔΔCt})	0.845	0.752~0.939	0.878	0.571	<0.001
IL-17A+miR-342-3p	0.926	0.858~0.994	0.980	0.810	<0.001

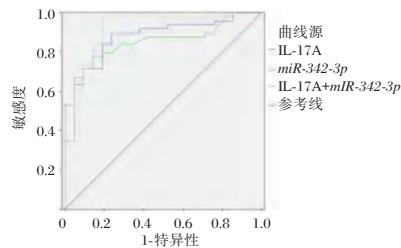


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

由于糖尿病肾病早期的症状隐匿,常无法及时发现而延误治疗时机,患者疗效和预后情况均不理想^[6-8]。本研究中,2型糖尿病患者的UACR存在不同程度的升高,其中糖尿病肾病患者超过一半,提示2型糖尿病患者肾损伤明显,病情较为严重,而在随访1~4年期间,有30%的患者发展为终末期肾病,提示2型糖尿病肾病患者病情和预后均不太理想,急需改善。对2型糖尿病肾病患者病情和预后进行准确评估在其治疗干预中具有重要指导意义。

糖尿病肾病的发生发展涉及多种病理机制,其中糖脂代谢紊乱引发的炎症反应是糖尿病肾病的重要机制^[9]。IL-17A是IL-17细胞因子家族成员,主要由Th17细胞产生,是炎症密切相关因子,可通过上调粘附分子、趋化因子和细胞因子表达、募集白细胞、调节中性粒细胞、抗感染等,多数研究认为其通过促炎作用参与疾病发生发展,但也有研究认为其水平降低在糖尿病肾病中具有保护作用^[10-11]。本研究结果显示,出现肾损伤患者具有更低水平的血清IL-17A,且肾损伤严重患者的血清IL-17A水平明显更低,且出现终末期肾病的2型糖尿病肾病患者具有更低的血清IL-17A水平,提示IL-17A参与了2型糖尿病肾病的发生发展,与2型糖尿病肾病病情和预后均密切相关,其预测2型糖尿病肾病患者肾脏预后的曲线下面积高达0.880,敏感度和特异度均较高,可作为其预后评估参考指标。

微小RNA(miRNA)稳定性强且目前其检测技术成熟,其相关检测已成为疾病生物标志物研究的前沿热点^[12]。miR-342-3p属于miR-342家族,其定位于14号染色体14q32上,其既往研究多数集中于肿瘤疾病中^[13]。龚化等^[14]的研究中,LncRNANEAT1通过互补结合miR-342-3p上调CADM1基因从而抑制细胞的增殖和侵袭。Jiang等^[15]的研究发现miR-342-3p可靶向SOX6抑制糖尿病肾病的肾间质纤维化进程。韩敬等^[4]认为miR-342-3p可能作为糖尿病肾病辅助诊断标志物。本研究检测了2型糖尿病不同肾损伤患者的血清miR-342-3p相对表达量,结果显示,随着病情严重程度的加重,患者的血清miR-342-3p相对表

达量有不同程度的降低, Pearson 相关分析证实了患者血清 *miR-342-3p* 相对表达量与 2 型糖尿病肾病严重程度为负相关关系。本研究中, 出现终末期肾病的 2 型糖尿病肾病患者血清 *miR-342-3p* 相对表达量更低, 血清 *miR-342-3p* 可明显影响其肾脏预后, 用于其肾脏预后判断的 ROC 曲线下面积高达 0.845, 可作为其预后评估参考指标。且本研究中, 血清 IL-17A、*miR-342-3p* 水平两者联合检测具有更高的 2 型糖尿病肾病预后效能, 对于血清 IL-17A、*miR-342-3p* 水平明显降低的 2 型糖尿病患者需进一步确定其肾损伤情况, 对于 IL-17A 水平低于 333.005 pg/mL、血清 *miR-342-3p* 水平低于 2.100 的 2 型糖尿病肾病患者, 需警惕其肾脏不良预后风险, 加强病情监测和及时调整有效治疗方案, 以期改善疾病疗效和预后。

综上所述, 血清 IL-17A、*miR-342-3p* 水平均可用于 2 型糖尿病肾病病情和预后评估, 从而指导其临床有效干预以改善疗效和患者预后。

参考文献

- [1] 张玉花, 赵良存. 血清炎症因子水平与糖尿病肾病疾病进展相关性研究[J]. 华南预防医学, 2021, 47(9): 1228-1230.
- [2] Wang C, Feng S, Wang M, et al. The Mitochondria-Targeted Metabolic Tubular Injury in Diabetic Kidney Disease[J]. Cell Physiol Biochem, 2019, 52(2): 156-171.
- [3] 於文丽, 陈小奇, 邓浩华, 等. 糖尿病患者血浆与尿液白细胞介素 17 A 水平及其与糖尿病肾病的关系[J]. 广西医学, 2019, 41(17): 2153-2156.
- [4] 韩敬, 顾津伊, 聂君旭, 等. 2 型糖尿病肾病患者血清 *miR-27b-3p*、*miR-342-3p* 表达特点及临床意义[J]. 天津医药, 2022, 50(10): 1077-1082.
- [5] Chinese Diabetes Society. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [6] 张秀云, 侯凤英, 刘美, 等. 糖尿病肾病患者外周血 lncRNA PACER 表达与炎症反应及肾功能进展的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7): 1229-1232.
- [7] Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease[J]. Diabetologia, 2018, 61(5): 996-1011.
- [8] Niewczas MA, Pavkov ME, Skupien J, et al. A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes[J]. Nat Med, 2019, 25(5): 805-813.
- [9] 刘东欣, 江琴. 2 型糖尿病肾病患者血清 NF- κ B、MDA、FFA、visfatin 水平变化及肾功能状况分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(9): 827-829.
- [10] Ma J, Li YJ, Chen X, et al. Interleukin 17A promotes diabetic kidney injury[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2264.
- [11] 宋昱佳. 2 型糖尿病肾病患者血清 IL-17A、IL-17F 水平变化及临床意义[D]. 桂林: 桂林医学院, 2017: 24-27.
- [12] Kaur P, Kotru S, Singh S, et al. miRNA signatures in diabetic retinopathy and nephropathy: delineating underlying mechanisms[J]. J Physiol Biochem, 2022, 78(1): 19-37.
- [13] 张霞军, 胡孟谋, 袁红萍, 等. 基于生物信息学分析肾透明细胞癌组织中差异过表达 miRNAs 及其临床意义[J]. 生物技术, 2020, 30(5): 457-464.
- [14] 龚化, 周治军, 卢童, 等. 长链非编码 RNA NEAT1 对肾癌细胞增殖和侵袭能力影响的机制研究[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(3): 356-359+363.
- [15] Jiang ZH, Tang YZ, Song HN, et al. miRNA-342 suppresses renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy by targeting SOX6[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(1): 45-52.
- [7] 叶媛, 孙涛, 沈思. 基于机器学习的儿童过敏性紫癜肾损害预测研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(6): 526-530.
- [8] Dyga K, Szczepańska M. IgA vasculitis with nephritis in children[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(4): 513-519.
- [9] Shi D, Chan H, Yang X, et al. Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch-Schönlein purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: A meta-analysis[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223218.
- [10] 宋均亚, 闫旭, 裘雷鸣, 等. 儿童紫癜性肾炎危险因素分析及风险预测模型的初步建立[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(8): 706-708.
- [11] 田晓怡, 刘颖, 任娜, 等. 尿液肾损伤标志物联合检测对儿童紫癜性肾炎的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(7): 732-737.
- [12] 张静怡, 唐映梅, 杨娟, 等. 尿 α 1-微球蛋白及 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶/尿肌酐在慢性 HBV 感染相关肝病患者早期肾损伤中的检测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 322-327.
- [13] 陈祺, 张贝, 唐长玖. 过敏性紫癜患儿血清 APRIL、25(OH)D、补体 C3 的表达及与体液免疫的关系[J]. 现代免疫学, 2022, 42(2): 133-138.
- [14] 储腊萍, 俞娅芬, 郭黎晨, 等. 补体及凝血指标对脓毒症并发急性肾损伤的预测价值[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(11): 854-859.
- [15] 张玉花, 赵良存. 血清炎症因子水平与糖尿病肾病疾病进展相关性研究[J]. 华南预防医学, 2021, 47(9): 1228-1230.
- [16] 曾泽英, 刘焯, 陈智荷, 等. 过敏性紫癜患儿发生并发症预测指标[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(11): 1847-1850.

(上接第 736 页)

广东地区汉族人群 *GP III a*、*PEAR1*、*PTGS1* 和 *GSTP1* 基因多态性分析及相关性研究

管文华* 吕琳* 陈晴 黎志浩 李唐

[摘要] **目的** 研究广东地区汉族人群血小板膜糖蛋白 III a (*GP III a*)、血小板内皮聚集受体 1 (*PEAR1*)、前列腺素内过氧化物合酶 1 (*PTGS1*)、谷胱甘肽 S 转移酶 P1 (*GSTP1*) 基因多态性分布情况并进行相关性分析。**方法** 收集 2019 年 1 月至 2022 年 4 月于广州达安临床检验中心实验室检测的患者样本,共 2 985 例。对患者的 *GP III a* 基因 rs5918 位点、*PEAR1* 基因 rs12041331 位点、*PTGS1* 基因 rs10306114 位点、*GSTP1* 基因 rs1695 位点进行基因检测。应用统计学方法比较四个基因位点变异情况在广东汉族人群中的分布差异,分析其与性别、年龄的相关性。**结果** rs5918 位点、rs12041331 位点、rs10306114 位点、rs1695 位点在广东汉族人群中的人群频率分别为 0.39%、42.55%、0.05%、17.52%。rs1695 位点的基因型和等位基因频率在不同年龄组间的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其他三个基因位点在不同年龄组之间的分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。广东地区汉族人群四个基因位点基因型和等位基因频率的分布与我国汉族人群差异无统计学意义 ($P > 0.05$),与南亚、非洲、欧洲、拉丁美洲人群差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 广东地区汉族人群 rs1695 位点 (*GSTP1*) 年龄 <60 岁组携带 G 等位基因的比例增加,存在地区和年龄的差异性,可为指导广东地区汉族人群阿司匹林个性化用药提供依据。

[关键词] *GP III a*; *PEAR1*; *PTGS1*; *GSTP1*; 基因多态性

Genetic polymorphism analysis and correlation study of *GP III a*, *PEAR1*, *PTGS1* and *GSTP1* in Han Chinese in Guangdong area

GUAN Wenhua*, LV Lin*, CHEN Qing, LI Zhihao, LI Tang

(Guangzhou Daan Clinical Laboratory Center, Guangzhou, Guangdong, China, 510000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the distribution of platelet glycoprotein III a (*GP III a*), platelet endothelial aggregation receptor-1 (*PEAR1*), prostaglandin-endoperoxide synthase 1 (*PTGS1*), glutathione S transferase P1 (*GSTP1*) gene polymorphisms in Guangdong Han Chinese. **Methods** A total of 2 985 patient samples were collected in Guangzhou Daan Clinical Laboratory Center from January 2019 to April 2022, the patients' *GP III a* gene rs5918 locus, *PEAR1* gene rs12041331 locus, *PTGS1* gene rs10306114 locus and *GSTP1* gene rs1695 locus were detected. Statistical methods were used to compare the distribution differences of the four gene loci variants in Guangdong Han Chinese population and analyzed their correlation with gender and age. **Results** The population frequencies of rs5918, rs12041331, rs10306114 and rs1695 in Guangdong Han Chinese population were 0.39%, 42.55%, 0.05% and 17.52%. The distribution of genotype and allele frequency of rs1695 locus between different age groups was statistically different ($P < 0.05$). The distribution of genotypes and allele frequencies of other three locus among different age groups were not statistically different ($P > 0.05$). The distribution of genotypes and allele frequencies of four gene locus among Guangdong Han Chinese population were not statistically different from Chinese Han population ($P > 0.05$), but were statistically different from South Asian, African, European, and Latin American populations ($P < 0.05$). **Conclusion** The

基金项目:“广东健康医疗大数据分级协同诊疗创新体系建设与示范”项目(发改办高技[2018]5号)

作者单位:广州达安临床检验中心,广东,广州 510000

*通信作者:管文华, E-mail:guanwenhua@yunkanghealth.com; 吕琳, E-mail:lvlin@yunkanghealth.com

proportion of carrying the G alleles at rs1695 locus (*GSTP1*) in Guangdong Han Chinese population was increased in the age group <60 years old, and there were regional and age differences, which can provide a basis for guiding personalized use aspirin in the Han Chinese population in Guangdong.

[KEY WORDS] *GP III a*; *PEAR1*; *PTGS1*; *GSTP1*; Genetic polymorphism

阿司匹林为预防不稳定心绞痛及多种不良心血管事件的经典抗血小板药物,大量研究表明阿司匹林抗血小板作用存在个体化差异,一部分服用阿司匹林的患者依然发生复发性血栓等不良心血管事件,专业术语称之为阿司匹林抵抗(Aspirin resistance, AR)^[1]。王林等^[2]研究表明血小板膜糖蛋白 IIIa (Platelet glycoprotein IIIa, *GP III a*) 突变增加阿司匹林抵抗风险。血小板内皮聚集受体 1 (Platelet endothelial aggregation receptor-1, *PEAR1*) 的 rs1204133 基因位点已被确定为阿司匹林抗血小板治疗响应的血小板聚集的遗传决定因素^[3]。研究表明前列腺素内过氧化物合酶 1 (Prostaglandin - endoperoxide synthase1, *PTGS1*) rs10306114 位点以及谷胱甘肽 S 转移酶 P1 (Glutathione S transferase P1, *GSTP1*) rs1695 基因位点与服用阿司匹林后上消化道出血 (Upper gastrointestinal bleeding, UGIB) 风险增加有关^[4-5]。通过检测与阿司匹林抵抗密切相关基因的基因多态性,辅助阿司匹林合理用药,能够有效降低不良反应的发生。本研究对广东地区 2 985 例汉族样本阿司匹林抵抗相关基因的单核苷酸多态性位点 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 进行基因分型及相关性分析,以期揭示阿司匹林抵抗相关基因位点在广东汉族人群中的变异情况,助力阿司匹林个性化用药与治疗监测,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析 2019 年 1 月至 2022 年 4 月于广州达安临床检验中心实验室进行 *GP III a*、*PEAR1*、*PTGS1*、*GSTP1* 基因检测的样本,选取符合纳入标准且资料完整的样本共 2 985 例。纳入标准:①来自广东各个地区且久居广东;②均为汉族人群;③基本信息完整。排除标准:①近期有外科大手术史、活动性出血者;②有严重消化性溃疡或消化系统疾病者;③有严重肝肾功能损害者④有恶性肿瘤、血液系统疾病者。本研究通过本机构伦理委员会批准,在患者或家属签署相关知情同意书的情况下进行。

1.2 主要试剂和仪器

血液基因组提取试剂,购自广州达安基因股份有限公司。*GP III a*、*PEAR1*、*PTGS1*、*GSTP1* 基因检测试剂盒,购自武汉思瑞贝斯生物科技有限公司。台式高速冷冻离心机(型号:D3024R)购自北京大龙兴创实验仪器有限公司,超微量核酸分析仪(型号:NANO-300)购自杭州奥盛仪器有限公司,实时荧光定量 PCR 仪(型号:ABI7500)购自美国赛默飞世尔科技公司。

1.3 方法

1.3.1 *GP III a*、*PEAR1*、*PTGS1* 和 *GSTP1* 基因检测

采集患者静脉血 2 mL (EDTA 抗凝,4℃保存),使用血液基因组 DNA 提取试剂盒提取血液 DNA,采用荧光定量 PCR 技术对 *GP III a*、*PEAR1*、*PTGS1* 和 *GSTP1* 基因的 SNP 位点进行基因分型。参考 GnomAD 数据库^[6]和 WBBC 数据库^[7]的基因型分布信息和人群频率信息,比较不同地区人群基因多态性。参考徐海宁等^[8]的研究,年龄以 60 岁为分界点,分成两组,比较不同年龄之间等位基因分布情况。

1.3.2 统计学分析

采用 Pearson Chi-Square 方法验证基因型,所有统计分析均利用 python (v3.8.10) 完成,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,卡方检验不同组别等位基因分布情况,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

纳入数据共 2 985 例,年龄分布在 16~96 岁之间,平均年龄 (62.5 ± 10.9) 岁,年龄 <60 岁人群共 1 158 例,年龄 ≥ 60 岁人群共 1 827 例;其中男 2 050 例 (68.7%),平均年龄 (61.6 ± 10.8) 岁,女 935 例 (31.3%),平均年龄 (64.4 ± 10.8) 岁。

2.2 *GP III a*、*PEAR1*、*PTGS1*、*GSTP1* 基因多态性

2.2.1 *GP III a*、*PEAR1*、*PTGS1*、*GSTP1* 基因型及等位基因频率分布情况

统计 2 985 例样本, *GP III a* 基因 rs5918 位点、*PEAR1* 基因 rs12041331 位点、*PTGS1* 基因 rs10306114 位点、*GSTP1* 基因 rs1695 位点的基因型

分布和等位基因频率均通过 Hardy-Weinberg 平衡验证 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 基因位点的基因型分布 [$n(\%)$]

Table 1 The genotype distribution of different gene sites [$n(\%)$]

基因	SNPs	基因型	基因型频率	MAF (%)	χ^2 值	P 值
GP III a	rs5918 (T>C)	PLA1/A1	2 963(99.26)	0.39	1.091	0.580
		PLA1/A2	21(0.70)			
		PLA2/A2	1(0.03)			
PEAR1	rs12041331 (G>A)	GG	972(32.56)	42.55	0.492	0.782
		GA	1 486(49.78)			
		AA	527(17.65)			
PTGS1	rs10306114 (A>G)	AA	2 982(99.90)	0.05	0.000	1.000
		AG	3(0.10)			
		GG	0(0.00)			
GSTP1	rs1695 (A>G)	AA	2 031(68.04)	17.52	0.000	1.000
		AG	862(28.88)			
		GG	92(3.08)			

注:MAF为次等位基因频率(minor allele frequency)。

2.2.2 不同地区人群 GP III a、PEAR1、PTGS1、GSTP1 基因多态性比较

比较中国人群与其他地区人群 GP III a、PEAR1、PTGS1 和 GSTP1 基因的遗传差异,rs5918 位点、rs12041331 位点、rs10306114 位点、rs1695 位点等位基因频率在不同地区(中国、欧洲、非洲、南亚、拉丁美洲、东亚)人群中的分布差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同地区人群基因型分布频率

Table 2 The genotype distribution of frequency in different regions

地区	rs5918(%)			rs12041331(%)			rs10306114(%)			rs1695(%)		
	PLA1 /A1	PLA1 /A2	PLA2 /A2	GG	GA	AA	AA	AG	GG	AA	AG	GG
欧洲	76.5	15.9	7.5	86.9	9.4	3.7	90.5	6.4	3.1	50.1	33.2	16.7
非洲	84.7	9.9	5.4	44.1	37.5	18.4	81.8	12.3	5.9	32.9	44.6	22.5
南亚	86.7	7.2	6.1							57.6	27.4	15.0
拉丁美洲	89.0	6.5	4.5	65.0	27.3	7.7	93.4	6.6	0.0	22.9	50.7	26.4
东亚	99.4	0.6	0.0	36.8	42.0	21.2				74.5	15.6	9.9
中国	99.3	0.7	0.0	33.4	48.1	18.5	99.96	0.04	0.0	66.7	30.3	2.9
χ^2 值	25.453			64.388			24.488			66.573		
P 值	0.001			0.000			0.000			0.000		

注:原始数据来自于 GnomAD 数据库和 WBBC 数据库。

表 3 不同性别之间等位基因分布情况 [$n(\%)$]

Table 3 The allele distribution between different sex groups [$n(\%)$]

组别	n	Gp III a		PEAR1		PTGS1		GSTP1	
		PLA1/A2+PLA2/A2	PLA1/A1	GA+AA	GG	GA+GG	AA	GA+GG	AA
男	2 050	17(0.8)	2 033(99.2)	1 363(66.5)	687(33.5)	2(0.1)	2 048(99.9)	656(32.0)	1 394(68.0)
女	935	5(0.5)	930(99.5)	650(69.5)	285(30.5)	1(0.1)	934(99.9)	298(31.9)	637(68.1)
χ^2 值		0.412		2.550		0.000		0.001	
P 值		0.521		0.110		1.000		0.978	

2.2.3 GP III a、PEAR1、PTGS1、GSTP1 基因多态性与性别的相关性分析

不同性别 rs5918 位点 PLA2 等位基因携带比例、rs12041331 位点 A 等位基因携带比例以及 rs10306114 位点、rs1695 位点 G 等位基因携带比例,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.2.4 GP III a、PEAR1、PTGS1、GSTP1 基因多态性与年龄的相关性分析

在年龄<60 岁组和年龄≥60 岁组之间,GP III a、PEAR1、PTGS1 基因型和等位基因频率的分布差异无统计学意义 ($P>0.05$),GSTP1 基因 rs1695 位点年龄<60 岁组的 G 等位基因频率显著高于年龄≥60 岁组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

多项药物遗传学研究表明,阿司匹林反应与遗传因素息息相关,存在个体差异性,可能导致不良心脑血管事件的发生^[1]。然而国内外对阿司匹林抵抗相关基因的研究仅有少量报道,例如申利娜等^[9]的研究结果表明 PEAR1 基因纯合突变增加服用阿司匹林后缺血性脑卒中复发的风险,且不同民族、不同地区人群的基因多态性情况并不一致^[10]。因此,本研究选取与阿司匹林抵抗密切相关的基因变异位点,分析 rs5918(GP III a)位点、rs12041331(PEAR1)位点、rs10306114(PTGS1)位

表4 不同年龄之间等位基因分布情况 [n(%)]
Table 4 The allele distribution between different age groups [n(%)]

组别	n	<i>GpIIIa</i>		<i>PEAR1</i>		<i>PTGSI</i>		<i>GSTPI</i>	
		PLA1/A2+PLA2/A2	PLA1/A1	GA+AA	GG	GA+GG	AA	GA+GG	AA
年龄<60岁	1 158	9(0.8)	1 149(99.2)	772(66.7)	386(33.3)	2(0.2)	1 156(99.8)	395(34.1)	763(65.9)
年龄≥60岁	1 827	13(0.7)	1 814(99.3)	1 241(71.9)	586(32.1)	1(0.1)	1 826(99.9)	559(30.6)	1 268(69.4)
χ^2 值		0.000		0.456		0.159		3.865	
P值		1.000		0.500		0.690		0.049	

点、rs1695(*GSTPI*)位点在广东地区汉族人群中的分布情况并进行相关性研究,旨在更全面评估阿司匹林用药情况,有效预防不良药物反应的发生。

研究结果通过 Hardy-Weinberg 平衡验证,说明所选样本具有群体代表性。结合本研究分析数据,与 GnomAD 数据库^[6]、WBBC 数据库^[7]的等位基因分布信息以及国内外研究比较,rs5918 位点在南亚、欧洲^[11]和非洲、拉丁美洲人群中属于正常突变(MAF≥0.05)^[12],在东亚人群中属于低频突变(0.005≤MAF≤0.05),rs5918(*GP III a*)位点 PLA2 等位基因频率为 0.39%,与马国重等^[13]的研究极为相似,说明该位点突变频率在汉族人群中普遍偏低且不同地区差异明显,可能受不同地区人群免疫反应、气候(紫外线辐射等)和饮食等因素驱动。rs12041331(*PEAR1*)位点 A 等位基因频率为 42.55%,略高于上海地区(38.25%)^[14]和厦门地区(40.76%)^[15]、河南地区(35.22%)^[16],表明该基因突变在中国华东地区、华中地区人群中更为少见。rs10306114(*PTGSI*)位点在岭南人群^[7]中没有检测到个体携带,本研究检测到 3 个携带 GA 基因型的个体,G 等位基因频率是 0.05%,更新了广东地区汉族人群 rs10306114(*PTGSI*)位点变异检测结果,此外该位点突变在非洲、欧洲、拉丁美洲人群中较为常见^[6]。rs1695(*GSTPI*)位点 G 等位基因发生频率为 17.52%,略低于北京地区(18.7%)^[17]和新疆地区(25%)^[18],非洲(44.77%)、拉丁美洲(51.75%)人群携带频率明显增加。总而言之,广东省处于亚热带地区,位于中国最南部,汉族人口占全省人口的绝大多数,汉族人口分布与中国其他地区相似,由此广东地区汉族人群 *GP III a*、*PEAR1*、*PTGSI*、*GSTPI* 基因多态性分布结果与中国其他地区的研究报告基本一致,与南亚、欧洲和非洲、拉丁美洲人群差异均有统计学意义,且 *GP III a* 基因位点不同地区分布情况差异十分明显,表现出人群地域差异,暗示其有可能是高度分化、地区适应强的基因位点。不同

性别之间 rs5918 位点、rs12041331 位点、rs10306114 位点、rs1695 位点的等位基因携带比例差异无统计学意义,表明阿司匹林抵抗相关基因的基因多态性不受性别因素的影响。rs1695 位点年龄<60 岁组的基因阳性率(34.11%)显著高于年龄≥60 岁组(30.60%),携带 G 等位基因与阿司匹林抵抗显著相关且增加服用阿司匹林后消化道出血风险^[5],其他三个位点在不同年龄组之间差异没有统计学意义。对于 rs1695 位点,年龄可能是影响广东地区汉族人群阿司匹林药效反应性的风险因素。

综上所述,本研究比较了广东地区人群和其他地区人群阿司匹林抵抗相关基因的基因变异情况,并进行了年龄、性别相关性分析,有效地补充了广东地区汉族人群阿司匹林药物基因组学的遗传性研究,对阿司匹林抗血小板精准用药有一定的参考价值。

参考文献

- [1] Goodman T, Sharma P, Ferro A. The genetics of aspirin resistance[J]. Int J Clin Pract, 2007, 61(5):826-834.
- [2] 王林, 黄永高, 张意仲, 等. 环氧合酶 1、*P2Y1*、*GP I a* 及 *GP III a* 基因多态性与阿司匹林抵抗的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(15):1832-1835.
- [3] Lewis JP, Riaz M, Xie S, et al. Genetic Variation in *PEAR1*, Cardiovascular Outcomes and Effects of Aspirin in a Healthy Elderly Population[J]. Clin Pharmacol Ther, 2020, 108(6):1289-1298.
- [4] Forgerini M, Urbano G, de Nadai TR, et al. Genetic Variants in *PTGSI* and *NOS3* Genes Increase the Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding: A Case-Control Study[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:671835.
- [5] Handa Y, Fukushima S, Yo S, et al. A Novel Gene Associated with Small Bowel Bleeding in Patients Taking Low-dose Aspirin[J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(7):841-845.
- [6] Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The Mutational Constraint Spectrum Quantified from Variation in 141, 456 Humans[J]. Nature, 2020, 581: 434-443.

血清 IGF-1、TNF- α 及 miR-29b 联合检测对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值

高成云¹ 尚旭亚^{1*} 张志凌¹ 肖平²

[摘要] 目的 探讨血清胰岛素样生长因子(IGF)-1、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及微小核糖核酸(miR)-29b联合检测对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值。方法 选取2019年6月至2022年6月南部战区海军第二医院关节创伤骨科收治的老年创伤性骨折延迟愈合患者66例为延迟组,并以同期收治的老年创伤性骨折正常愈合患者60例为正常组。统计比较两组骨折1周、6周和12周的血清IGF-1、TNF- α 及miR-29b水平,分析血清IGF-1、TNF- α 及miR-29b水平对老年创伤性骨折患者延迟愈合的影响以及三者的老年创伤性骨折患者延迟愈合预测效能。结果 两组组内血清IGF-1水平比较,骨折1周>6周>12周,两组组内血清TNF- α 及miR-29b水平比较,骨折1周<6周<12周(延迟组: $F=873.772, 117.644, 180.857$;正常组: $F=961.553, 99.598, 315.154$;均 $P<0.001$);延迟组骨折1周、6周和12周血清IGF-1水平均低于正常组($t=13.666, 20.820, 13.973$,均 $P<0.001$);而其同期血清TNF- α 及miR-29b水平则均高于正常组(TNF- α : $t=8.634, 8.757, 7.057$;miR-29b: $t=7.681, 10.583, 7.949$;均 $P<0.001$)。Logistics回归模型分析结果显示,骨折1周血清IGF-1水平为老年创伤性骨折延迟愈合的保护因素,而同期血清TNF- α 及miR-29b水平为其老年创伤性延迟愈合的危险因素(均 $P<0.01$)。ROC曲线分析结果显示,骨折1周血清IGF-1、TNF- α 及miR-29b预测老年创伤性骨折患者延迟愈合效能良好,其中以三者联合预测效能最佳。结论 血清IGF-1、TNF- α 及miR-29b水平与老年创伤性骨折患者延迟愈合均密切相关,骨折1周三者联合检测可用于老年创伤性骨折患者延迟愈合风险早期评估。

[关键词] 胰岛素样生长因子-1;肿瘤坏死因子- α ;微小核糖核酸-29b;创伤性骨折;骨折延迟愈合

The delayed fracture healing predictive value of serum IGF-1, TNF- α combined with miR-29b in elderly patients with traumatic fracture

GAO Chengyun¹, SHANG Xuya^{1*}, ZHANG Zhiling¹, XIAO Ping²

(1. Department of Joint Trauma and Orthopedics, the Second Naval Hospital of the Southern Theater, Sanya, Hainan, China, 572000; 2. Department of Orthopedics, Haikou Third People's Hospital, Haikou, Hainan, China, 571199)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the delayed fracture healing predictive value of serum insulin like growth factor (IGF) - 1, tumor necrosis factor (TNF)- α combined with microribonucleic acid (miR)-29b in elderly patients with traumatic fracture. **Methods** From June 2019 to June 2022, 66 elderly patients with delayed fracture healing of traumatic fractures admitted to the Department of Joint Trauma and Orthopedics of the Second Naval Hospital of the Southern Warfare Zone were selected as the delayed group. And 60 elderly patients with normal fracture healing of traumatic fractures admitted at the same time were selected as the normal group. The serum IGF-1, TNF- α and miR-29b levels at 1 week, 6 weeks and 12 weeks of fracture between the two groups were compared. The influence of serum IGF-1, TNF- α and miR-29b levels on delayed

基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(19A200087)

作者单位:1.南部战区海军第二医院关节创伤骨科,海南,三亚 572000

2.海口市第三人民医院骨科,海南,海口 571199

*通信作者:尚旭亚, E-mail:13876073839@163.com

healing in elderly patients with traumatic fracture and the value of the 3 factors in predicting the delayed fracture healing of traumatic fractures were analyzed. **Results** Comparison of serum IGF-1 levels of the same groups showed that after fracture 1 week > 6 weeks > 12 weeks, while the comparison of serum TNF- α and *miR-29b* level of the same groups showed that after fracture 1 week < 6 weeks < 12 weeks (delayed group: $F=873.772, 117.644, 180.857$; normal group: $F=961.553, 99.598, 315.154$; $P<0.001$). The serum IGF-1 levels in the delayed group after 1 week, 6 weeks, and 12 weeks of fracture were lower than those in the normal group ($t=13.666, 20.820, 13.973, P<0.001$). And its serum TNF- α and *miR-29b* levels in the same time were higher than those in the normal group (TNF- α : $t=8.634, 8.757, 7.057$; *miR-29b*: $t=7.681, 10.583, 7.949$; $P<0.001$). The results of logistic regression model analysis showed that the serum IGF-1 level at the first week of fracture was a protective factor for delayed healing of traumatic fracture in the elderly, while the serum TNF- α and *miR-29b* level at the same time were risk factors for delayed healing of elderly trauma healing in elderly patients ($P<0.01$). The ROC curve analysis results showed that the serum IGF-1, TNF- α and *miR-29b* levels at 1 week after fracture had high value in predicting delayed healing in elderly traumatic fracture patients, among which the combination of the three had the best predictive value. **Conclusion** Serum IGF-1, TNF- α and *miR-29b* levels are closely related to delayed healing in elderly patients with traumatic fractures. Combined detection of the 3 factors can be used for early assessment of the risk of delayed healing in elderly patients with traumatic fractures.

[**KEY WORD**] Insulin like growth factor-1; Tumor necrosis factor- α ; Microribonucleic acid-29b; Traumatic fracture; Delayed fracture healing

随着人口老龄化的加速发展,老年创伤性骨折患者也日益增多,而老年创伤性骨折患者生理机能老化及各系统功能减退,临床治疗更需慎重,患者病情防控难度更大^[1-2]。骨折延迟愈合是骨折外科治疗中的棘手问题^[3],早期预判老年创伤性骨折患者延迟愈合对其治疗和预后改善均具有重要意义。胰岛素生长因子1(Insulin like growth factor 1, IGF-1)为骨生长刺激因子,在骨组织修复和骨折愈合中具有重要促进作用^[4];炎症反应可影响骨再生和骨折愈合,而肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)- α 是炎症密切相关因子,其高表达可导致骨折愈合减慢^[5];微小核糖核酸(Microribonucleic acid, MicroRNA, miR)-29b在骨折延迟愈合中具有较高水平并可作为预测骨折延迟愈合的指标^[6]。因此,IGF-1、TNF- α 、*miR-29b*均可能用于对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测,且三者联合检测可能取得更理想的效果。本研究分析老年创伤性骨折患者血清IGF-1、TNF- α 及*miR-29b*水平的变化及其对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2022年6月南部战区海军第二医院关节创伤骨科收治的老年创伤性骨折延

迟愈合患者66例为延迟组,并以同期收治的老年创伤性骨折正常愈合患者60例为正常组。本研究经院医学伦理委员批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①明确诊断为创伤性骨折^[7],且经系统治疗;②无其他部位严重创伤;③延迟组均符合骨折延迟愈合诊断标准^[8],骨折损伤后3个月无明显愈合倾向,X线检查显示无骨痂或极少骨痂形成,断端骨质出现间隙或硬化;年龄 ≥ 60 岁;④具有完整病史和临床资料。排除标准:①创伤前3个月内服用过激素患者;②合并糖尿病患者;③骨折前合并骨质疏松患者;④合并先天性骨骼疾病患者;⑤合并代谢性骨病患者;⑥存在肿瘤骨转移患者、合并心肝肾等重要脏器功能异常者。

1.2 观察指标和检测方法

根据患者病历和影像学资料,收集两组患者的性别、年龄、骨折原因、骨折部位、骨折类型、骨折分型等基本资料。

两组均于骨折1、6和12周的于清晨空腹状态下抽取外周静脉血5 mL,3 500 r/min、3 cm半径离心10 min取上清液冷藏于 -80°C 中并行批量检测。血清IGF-1、TNF- α 水平均采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验,检测仪器为瑞士Tecan Infinite F50全自动酶标仪,检测试剂盒、质控品和标准品

均购自上海华大基因科技公司,检测由专业人员严格按照试剂盒说明书进行操作。血清 *miR-29b* 水平的检测采用实时荧光定量聚合酶链反应(Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)法,通过 RNA 提取试剂盒常规提取总 RNA 并逆转录为 cDNA,进行 qRT-PCR 反应。引物序列为:*miR-29b*:正向 5'-TGGCCCTCG-TAGCCTTGAGGAC-3';反向 5'-CCAGTGCTG-CAGGGTCCGAGGT-3'。U6;正向 5'-CTCGCTTC-GGCAGCAC-3';反向 5'-AACGCTTCACGAATTT-GCGT-3'。qRT-PCR 反应体系为 10 μL 体系,包括 SYBR Premix Ex Taq 5 μL、正向引物 0.3 μL、反向引物 0.3 μL、cDNA 1 μL、双蒸水 3.4 μL。qRT-PCR 反应条件为:95℃ 3 min,95℃ 10 s,60℃ 20 s,72℃ 20 s,共 40 个循环。实验重复 3 次,以 U6 基因为内参,通过 2^{-ΔΔCt}法计算 *miR-29b* 的相对表达量。

1.3 统计学方法

采用 IBM Statistics SPSS 21 软件。计数资料以 *n*(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间用 *t* 检验,多组间用 *F* 检验。采用 Logistics 回归模型分析血清 IGF-1、TNF- α 及 *miR-29b* 水平对老年创伤性骨折患者延迟愈合的影响。采用受试者操作特性曲线(ROC)分析血清 IGF-1、TNF- α 及 *miR-29b* 水平的老年创伤性骨折患者延迟愈合预测效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料及血清 IGF-1、TNF- α 及 *miR-29b* 水平比较

延迟组年龄高于正常组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。两组性别、骨折原因、骨折部位、骨折类型、骨折分型等基本资料比较差异则均无统计学意义(*P*>0.05)。两组组内血清 IGF-1 水平比较,骨折 1 周>6 周>12 周,两组组内血清 TNF- α 及 *miR-29b* 水平比较,骨折 1 周<6 周<12 周(*P*<0.001);延迟组骨折 1 周、6 周和 12 周血清 IGF-1 水平均低于正常组(*P*<0.001);同期血清 TNF- α 及 *miR-29b* 水平则均高于正常组(*P*<0.001)。见表 1。

2.2 老年创伤性骨折延迟愈合的影响因素分析

Logistics 回归模型分析结果显示,骨折 1 周血清 IGF-1 水平为老年创伤性骨折延迟愈合的保护因素,而同期血清 TNF- α 及 *miR-29b* 水平为其老年创伤性延迟愈合的危险因素(均 *P*<0.01)。见表 2。

表 1 两组基本资料及血清 IGF-1、TNF- α 及 *miR-29b* 水平比较 [*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of basic data and serum IGF-1 and TNF- α and *miR-29b* level of the two groups [*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

基本资料	延迟组(<i>n</i> =66)	正常组(<i>n</i> =60)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别			0.007	0.931
男	39(59.09)	35(58.33)		
女	27(40.91)	25(41.67)		
年龄(岁)	70.85±4.73	65.23±5.41	6.221	<0.001
骨折原因			0.041	0.998
车祸伤	16(24.24)	15(25.00)		
摔伤	37(56.06)	34(56.67)		
坠落伤	6(9.09)	5(8.33)		
砸伤	7(10.61)	6(10.00)		
骨折部位			0.268	0.875
上肢	21(31.82)	19(31.67)		
下肢	39(59.09)	37(61.67)		
脊柱	6(9.09)	4(6.67)		
骨折类型			0.112	0.737
闭合性骨折	41(62.12)	39(65.00)		
开放性骨折	25(37.88)	21(35.00)		
骨折 AO 分型			0.188	0.910
A 型	17(25.76)	15(25.00)		
B 型	34(51.52)	33(55.00)		
C 型	15(22.73)	12(20.00)		
骨折 1 周 IGF-1 (ng/mL)	205.71±12.91	238.86±14.32	13.666	<0.001
骨折 6 周 IGF-1 (ng/mL)	313.85±18.78 ^a	388.42±21.42 ^a	20.820	<0.001
骨折 12 周 IGF-1 (ng/mL)	342.17±25.61 ^{ab}	413.68±31.74 ^{ab}	13.973	<0.001
<i>F</i> 值	873.772	961.553		
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05		
骨折 1 周 TNF- α (ng/mL)	23.46±5.66	15.98±3.78	8.634	<0.001
骨折 6 周 TNF- α (ng/mL)	16.13±4.13 ^a	10.48±2.95 ^a	8.757	<0.001
骨折 12 周 TNF- α (ng/mL)	11.76±3.12 ^{ab}	8.25±2.37 ^{ab}	7.057	<0.001
<i>F</i> 值	117.644	99.598		
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05		
骨折 1 周 <i>miR-29b</i> (2 ^{-ΔΔCt})	0.91±0.09	0.78±0.10	7.681	<0.001
骨折 6 周 <i>miR-29b</i> (2 ^{-ΔΔCt})	0.79±0.17 ^a	0.51±0.12 ^a	10.583	<0.001
骨折 12 周 <i>miR-29b</i> (2 ^{-ΔΔCt})	0.48±0.13 ^{ab}	0.33±0.07 ^{ab}	7.949	<0.001
<i>F</i> 值	180.857	315.154		
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05		

注:与同组骨折 1 周比较,^a*P*<0.05;与同组骨折 6 周比较,^b*P*<0.05。

2.3 骨折 1 周血清 IGF-1、TNF- α 及 *miR-29b* 预测老年创伤性骨折患者延迟愈合效能分析

ROC 曲线分析结果显示,骨折 1 周血清 IGF-1、TNF- α 及 *miR-29b* 预测老年创伤性骨折患者延迟愈合效能良好,其中以三者联合预测效能最佳。见表 3、图 1。

表2 老年创伤性骨折延迟愈合的影响因素分析

Table 2 Analysis of influencing factors of delayed healing of traumatic fracture in the elderly

自变量	赋值	β 值	SE值	WALD值	OR值	95% CI	P值
年龄(岁)	<65.23=0, ≥65.23=1	0.122	0.229	0.284	1.130	0.721~1.770	0.302
骨折1周 IGF-1 (ng/mL)	<238.86=0, ≥238.86=1	-1.641	0.589	7.762	0.194	0.061~0.615	0.003
骨折6周 IGF-1 (ng/mL)	<388.42=0, ≥388.42=1	-0.456	0.278	2.691	0.634	0.368~1.093	0.052
骨折12周 IGF-1 (ng/mL)	<413.68=0, ≥413.68=1	-0.241	0.238	1.025	0.786	0.493~1.253	0.159
骨折1周 TNF- α (ng/mL)	<15.98=0, ≥15.98=1	1.455	0.342	18.100	4.284	2.192~8.376	<0.001
骨折6周 TNF- α (ng/mL)	<10.48=0, ≥10.48=1	0.235	0.253	0.863	1.265	0.770~2.077	0.176
骨折12周 TNF- α (ng/mL)	<8.25=0, ≥8.25=1	0.118	0.214	0.304	1.125	0.740~1.712	0.291
骨折1周 miR-29b (2 ^{-$\Delta\Delta$Ct})	<0.78=0, ≥0.78=1	1.582	0.383	17.061	4.865	2.296~10.306	<0.001
骨折6周 miR-29b (2 ^{-$\Delta\Delta$Ct})	<0.51=0, ≥0.51=1	0.249	0.237	1.104	1.283	0.806~2.041	0.134
骨折12周 miR-29b (2 ^{-$\Delta\Delta$Ct})	<0.33=0, ≥0.33=1	0.126	0.229	0.303	1.134	0.724~1.777	0.291

表3 骨折1周血清 IGF-1、TNF- α 及 miR-29b 预测老年创伤性骨折患者延迟愈合效能

Table 3 Value of serum IGF-1 and TNF- α and miR-29b level at Week 1 predicting the delayed fracture healing of elderly patients with traumatic fracture

项目	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	P值
IGF-1 (ng/mL)	0.954(0.917~0.992)	1.000	0.242	<0.001
TNF- α (ng/mL)	0.866(0.760~0.900)	0.750	0.803	<0.001
miR-29b (2 ^{-$\Delta\Delta$Ct})	0.830(0.760~0.900)	0.817	0.636	<0.001
三者联合	0.993(0.984~1.000)	1.000	0.918	<0.001

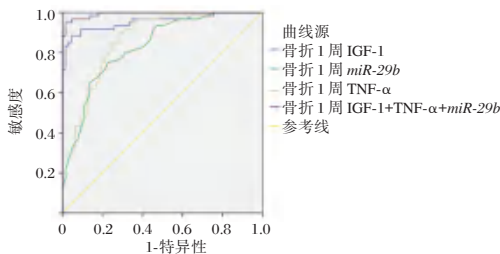


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

近年来创伤性骨折有较明显的上升趋势^[8]。骨折延迟愈合指的是在常规骨折愈合时间内未达到愈合标准的情况,其发生率接近10%,尤其在老年患者中更高^[9]。骨折延迟愈合可造成患者长期疼痛,增加患者钙流失,导致并发症,影响患者身体相关功能,降低患者生活质量,增加反复手术风险和经济负担,甚至可导致患者死亡^[10]。因此,应早期对老年创伤性骨折患者骨折延迟愈合风险进行评估,选取合理有效的治疗手段,提高患者骨组织修复速度和促进骨折愈合。

骨生长刺激因子 IGF-1 可促进骨骼生长和骨折修复,骨折后患者的血清 IGF-1 水平可明显升

高,而其在骨折延迟愈合患者中的水平明显降低,可能作为反映骨折延迟愈合的良好指标^[11]。周伟等^[12]的研究中手术固定患处的骨折延迟愈合患者的 IGF-1 水平诊断骨折愈合的灵敏度、特异度均高达约 80.00%。骨折后由于创伤和应激反应可引发炎症反应的增强,患者免疫功能受到抑制,可影响术后骨折愈合^[13]。TNF- α 是重要的炎症因子,在细胞和亚细胞水平可继发一系列级联反应或瀑布效应,诱导白细胞介素 6 等炎症因子,放大炎症反应及毒副作用,并促进组织细胞的损害,影响骨折愈合^[14]。miR-29b 在骨折修复和愈合中负向调控血管生成和骨形成,可在一定程度上体现骨代谢及血管功能情况,已有研究表明其在胫骨干骨折延迟愈合患者中高表达,可用于骨折患者延迟愈合预测^[15]。由此可见,IGF-1、TNF- α 及 miR-29b 均可能用于老年骨折延迟愈合早期评估。

本研究结果显示,老年骨折延迟愈合患者骨折1周、6周和12周的血清 IGF-1 水平呈现逐渐升高趋势,而其同期血清 TNF- α 和 miR-29b 水平则呈不断降低趋势,提示 IGF-1、TNF- α 及 miR-29b 与老年创伤性骨折病情发展均可能相关。较之骨折正常愈合患者,骨折延迟愈合患者的血清 IGF-1 水平更低而其血清 TNF- α 和 miR-29b 水平更高,进一步 Logistics 回归模型分析表明,骨折1周血清 IGF-1、TNF- α 及 miR-29b 水平均可影响老年创伤性骨折延迟愈合情况,而 ROC 曲线分析表明,三者均可在一定程度上预测老年创伤性骨折延迟愈合风险,而其三者联合检测有助于解决单个指标进行老年创伤性骨折患者延迟愈合早期评估特异度较低的问题,可更准确评估老年创伤性骨折患者延迟愈合风险,从而指导老年创伤性骨折患者及时采取合理有效措施,促进骨折愈合和减少骨折延迟愈合情况的发生。

综上,老年创伤性骨折患者的血清 IGF-1、TNF- α 及 *miR-29b* 水平均可影响其骨折愈合情况,而骨折 1 周进行三者联合检测可早期评估老年创伤性骨折患者延迟愈合风险,从而指导其有效治疗和促进骨折愈合,减少骨折延迟愈合的发生。

参考文献

- [1] Stacoffe N, Pialat JB, Heidelberg D, et al. Percutaneous osteosynthesis for the treatment of traumatic odontoid fractures in elderly patients [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2022, 103(7-8):378-380.
- [2] 杜志勇,贺新宁,张水清.老年骨折患者血清铁蛋白、微量元素、骨密度及其营养状况分析[J]. *华南预防医学*, 2021, 47(5):648-650.
- [3] 陈锦富,吴多庆,陈余兴.老年胫骨骨折患者术后骨痂与血清 ALP、IGF-1、sICAM-1 及 β -CTX 水平的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(3):521-524.
- [4] 徐向阳,孙军平,李云朋,等. IGF-1、TNF- α 、NF- κ B p65 亚基预测胫骨平台骨折术后愈合延迟的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(8):1333-1336+1340.
- [5] 李良琦,赵崇海,王海涛,等.老年股骨颈骨折患者全膝关节置换手术前后血清 Leptin、TNF- α 、IL-6 水平的变化及临床意义[J]. *中国当代医药*, 2017, 24(31):98-100.
- [6] 彭洋,向桃,唐玉琦,等. MicroRNA-206、microRNA-29b、microRNA-133a 的表达及对骨折患者延迟愈合的预测价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(10):98-102.
- [7] 中华医学会. *临床诊疗指南:骨科分册* [M]. 北京:人民卫生出版社, 2009.
- [8] 陈伟,李鹏,万永建,等.创伤性骨折延迟愈合患者血清骨转化标志物的表达水平及意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2021, 40(2):225-229.
- [9] 牛光远.后路小切口髋关节置换术治疗老年创伤性股骨颈骨折对患者骨折愈合速度和血流动力学水平影响[J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(1):113-116.
- [10] Meeson R, Sanghani-Keri A, Coathup M, et al. CXCR4 Antagonism to Treat Delayed Fracture Healing [J]. *Tissue Eng Part A*, 2019, 25(17-18):1242-1250.
- [11] 党浩.老年骨折延迟愈合患者血清 IGF-1、sICAM-1、sVCAM-1、 β -CTX 水平的表达及临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(2):405-407.
- [12] 周伟,黄松,魏优秀.四肢骨折延迟愈合患者血清 miR-206、IGF-1、sICAM-1 水平变化及诊断效能[J]. *山东医药*, 2020, 60(30):22-26.
- [13] Moghtadaei M, Otoukesh B, Pazoki-Toroudi H, et al. Evaluation of inflammatory response in patients undergoing surgical treatment for early and delayed femoral fractures [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(1):141-145.
- [14] Xiao W, Yang X, Wang Y, et al. Splenectomy delays fracture healing by affecting the level of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and bone morphogenetic protein [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27(2):165-171.
- [15] 李亚洁,赵海英,荆蕾蕾,等. miR-29b、PTEN 表达与胫骨干骨折延迟愈合的相关性分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2021, 36(6):626-628.
- [7] Cong PK, Bai WY, Li JC, et al. Genomic Analyses of 10,376 Individuals in the Westlake BioBank for Chinese (WB-BC) Pilot Project [J]. *Nat Commun*, 2022, 13:2939.
- [8] 许海宁,秦润祥,李俊飞,等. *PTGS1* 基因多态性与急性脑梗死患者阿司匹林抗血栓疗效的相关性[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(6):646-650.
- [9] 申利娜,姬利红. *PEAR1* 基因多态性与服用阿司匹林缺血性脑卒中患者复发的相关性分析[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2021, 27(4):617-620.
- [10] Zhao YB, Zhang Y, Zhang QC, et al. Ancient DNA reveals that the genetic structure of the northern Han Chinese was shaped prior to 3,000 years ago [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0125676.
- [11] Jastrzebska M, Lisman D, Szelepajlo A, et al. Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GP II B/III A receptor gene polymorphism [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 70(2):175-185.
- [12] Chiang CWK, Mangul S, Robles C, et al. A Comprehensive Map of Genetic Variation in the World's Largest Ethnic Group-Han Chinese [J]. *Mol Biol Evol*, 2018, 35(11):2736-2750.
- [13] 马国重,何锦照,邵雪,等.广东河源地区脑梗死患者阿司匹林抵抗相关基因多态性分析[J]. *黑龙江中医药*, 2020, 49(3):162-163.
- [14] 郭平平.基因多态性与脑梗死患者抗血小板药物抵抗的相关性研究[D].上海:上海交通大学, 2019.
- [15] 吴诗颖,岳岑,孙洲亮.多基因交互作用对急性脑卒中患者发生阿司匹林抵抗的预测价值[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(6):800-805.
- [16] 王米香,周建华,吴干斌.阿司匹林代谢相关基因 *PEAR1* 的多态性在河南人群中的分布研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(11):1611-1613.
- [17] 张关敏,刘卫平,马旭,等. *GSTP1* (rs1695) 基因多态性与自体造血干细胞移植患者血液学毒性的关系研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(7):980-983.
- [18] 陶洁,韩志刚,马玲,等. *GSTP1* 基因多态性与新疆维、汉肺癌易感性的关系[J]. *实用肿瘤杂志*, 2014, 29(6):542-546.

(上接第 745 页)

灯盏花素联合低分子肝素钙治疗对进展性脑梗死 ET-1、sTM 及 CEC 水平变化的影响

张建丽^{1*} 张霞²

[摘要] **目的** 探讨灯盏花素联合低分子肝素钙治疗对进展性脑梗死内皮缩血管肽(ET-1)、血栓调节蛋白(sTM)及循环内皮细胞(CEC)水平变化的影响。**方法** 选取2019年6月至2021年12月期间于郑州大学第二附属医院南阳路院区就诊的123例进展性脑梗死患者,根据治疗方式将其分为对照组(61例,低分子肝素钙治疗)和观察组(62例,灯盏花素联合低分子肝素钙),观察两组治疗前、治疗14 d后的内皮缩血管肽-1(ET-1)、循环内皮细胞(CEC)、血栓调节蛋白(sTM)水平以及美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)和日常生活活动能力(ADL)、临床疗效及不良反应。**结果** 观察组治疗总有效率为96.77%,高于对照组的73.77%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组血清ET-1、sTM及CEC水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组NIHSS评分低于对照组、ADL评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组不良反应发生率为6.56%,稍低于观察组的9.68%,两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 进展性脑梗死患者使用灯盏花素联合低分子肝素钙治疗能降低脑血管ET-1、sTM及CEC水平,改善患者神经功能及日常生活能力,且具有较高的安全性,值得临床广泛应用。

[关键词] 灯盏花素;低分子肝素钙;进展性脑梗死

Effect of breviscapine combined with low molecular weight heparin calcium therapy on the changes of ET - 1, sTM and CEC levels in patients with progressive cerebral infarction

ZHANG Jianli^{1*}, ZHANG Xia²

(1. Medical Teaching and Research Office, Nanyang Road, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Neurology, Nanyang Road, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of breviscapine combined with low molecular weight heparin calcium therapy on the changes of ET-1, sTM and CEC levels in progressive cerebral infarction. **Methods** A total of 123 patients with progressive cerebral infarction who visited the Nanyang Road Campus of the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2019 to December 2021 were selected, and according to the treatment methods, they were divided into the control group (61 cases, treated with low molecular weight heparin calcium) and the observation group (62 cases, breviscapine combined with low molecular weight heparin calcium), The levels of endothelin (ET-1), circulating endothelial cells (CEC) and soluble thrombomodulin (sTM) between the two groups before treatment and after 14 days of treatment were observed. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and activities of daily living (ADL), clinical efficacy and adverse reactions were compared. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was 96.77%, which was significantly higher than that in the control group (73.77%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of ET-1, sTM and CEC in the observation group were

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190017)

作者单位:1. 郑州大学第二附属医院南阳路院区医教研办公室,河南,郑州 450000

2. 郑州大学第二附属医院南阳路院区神经内科,河南,郑州 450000

*通信作者:张建丽, E-mail: zfyzyj11974@126.com

lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The NIHSS score in the observation group was lower than that in the control group, and the ADL score was higher than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control group was 6.56%, which was slightly lower than that in the observation group, which was 9.68%, and there was no statistical significance in the comparison of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** he treatment of breviscapine combined with low molecular weight heparin calcium in patients with progressive cerebral infarction can reduce the levels of cerebrovascular ET-1, sTM and CEC, improve the neurological function and daily living ability of patients, and has high safety, which is worthy of extensive clinical application.

[KEY WORDS] Breviscapine; Low molecular weight heparin calcium; Progressive cerebral infarction

进展性脑梗死表现出的神经功能缺损后相对较轻,但以阶梯状方式逐渐增加或加重,当病情呈持续性发展可导致严重神经功能缺损的脑梗死^[1]。目前临床治疗进展性脑梗死的有效措施为溶栓、抗血小板聚集、抗凝治疗,但由于溶栓治疗时间窗极短,单独使用抗血小板聚集药物或抗凝药物对于阻止脑梗死的进展效果并不突出^[2]。低分子肝素钙生物利用度较高,为临床常用的抗凝血药物,可抑制凝血因子表达,达到抗凝的作用^[3]。灯盏花素具有抗凝和抗血栓的作用,能够改善微循环障碍,增加脑血流量,被广泛用于脑血管病的治疗^[4]。本研究将探讨灯盏花素联合低分子肝素钙治疗对进展性脑梗死患者内皮缩血管肽-1(Endothelin, ET-1)、循环内皮细胞(Circulating endothelial cells, CEC)、血栓调节蛋白(Soluble thrombomodulin, sTM)水平变化的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2021年12月期间于郑州大学第二附属医院南阳路院区就诊的123例进展性脑梗死患者。纳入标准:①经头颅CT或MIR确诊为脑梗死^[5],且发病12h后局灶神经功能缺失症状逐渐进展或呈阶梯式加重,发病时间均在72h以内。②临床资料完整者;③无凝血功能障碍者。排除标准:①严重肝肾功能异常者;②神经功能缺损者;③颅内出血者。

遵医嘱根据治疗方式将其分为对照组(61例,低分子肝素钙治疗)和观察组(62例,灯盏花素联合低分子肝素钙),其中对照组男31例,女30例,年龄51~82岁,平均年龄为(67.75±4.34)岁。观察组男32例,女30例,年龄51~81岁,平均年龄为(67.12±4.28)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批

准通过,受试者家属已签署知情同意书。

1.2 方法

入院后,两组患者立即完善相关检查以明确进展性脑梗死诊断,根据病情需要选用脑细胞保护剂、控制血压和改善脑循环等基础治疗。

对照组在基础治疗上同时皮下注射低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20060191,规格:0.5 mL),0.5 mg/次,1次/d,以7d为1疗程,连续治疗2个疗程。

观察组在对照组治疗基础上采用灯盏花素注射液(哈尔滨圣泰生物制药有限公司,国药准字Z23020817,规格:2 mL:5 mg)50 mg+0.9%生理盐水注射液250 mg静脉滴注,1次/d,以7d为1疗程,连续治疗2个疗程。

1.3 观察指标

①临床疗效^[6]:判定标准:症状及体征均恢复,病残程度0级为基本痊愈;症状及体征均显著改善,病残程度1~3级为显著进步;症状及体征均改善为进步;症状及体征无明显改变为无变化;症状及体征加重为恶化。②于治疗前、治疗14d分别采取早晨空腹静脉血5 mL,使用离心机以离心半径为8 cm,3 000 r/min分离血清,10 min后取出。采用放射免疫分析法测定ET-1水平,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,采用流式细胞仪(美国Beckman-Coulter公司,型号:EPICS-XL II MCL)测定每0.9 μ L CEC计数,采用ELISA法检测sTM水平,检测方法严格按照试剂盒说明书进行。③观察两组治疗前、治疗14d后的美国国立卫生院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)^[7]和日常生活活动能力(Activities of daily living, ADL)^[8]。④不良反应包括:头痛、皮疹、胃肠道反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件包处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 进行描述,

行 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组治疗总有效率为96.77%,明显高于对照组的73.77%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组血清ET-1、sTM及CEC水平比较

治疗后,两组血清ET-1、sTM及CEC水平均

低于治疗前,且观察组血清ET-1、sTM及CEC水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组NIHSS评分和ADL评分比较

治疗后,两组NIHSS评分低于治疗前、ADL评分高于治疗前,且观察组NIHSS评分低于对照组、ADL评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

Table 1 comparison of clinical efficacy between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效率
对照组	61	25(40.98)	9(14.75)	11(18.04)	16(26.23)	0(0.00)	45(73.77)
观察组	62	33(53.23)	19(30.65)	8(12.89)	2(3.23)	0(0.00)	60(96.77)
χ^2 值							13.025
P 值							0.000

表2 两组血清ET-1、sTM及CEC水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 comparison of serum ET-1, sTM and CEC levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ET-1(pg/mL)		sTM(ng/mL)		CEC(个/0.9 μ L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	165.28 \pm 7.64	137.25 \pm 5.87 ^a	33.92 \pm 5.47	26.74 \pm 4.85 ^a	7.96 \pm 1.34	6.03 \pm 0.75 ^a
观察组	62	165.82 \pm 7.63	114.77 \pm 5.62 ^a	33.25 \pm 5.38	22.75 \pm 4.62 ^a	7.85 \pm 1.42	4.62 \pm 0.71 ^a
t 值		0.392	21.697	0.685	4.672	0.442	10.709
P 值		0.696	0.000	0.495	0.000	0.660	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组NIHSS评分和ADL评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of NIHSS score and ADL score between the two groups (score, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	NIHSS评分		ADL评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	24.75 \pm 2.74	13.25 \pm 3.74 ^a	35.84 \pm 5.62	72.08 \pm 6.74 ^a
观察组	62	24.51 \pm 2.73	7.26 \pm 2.52 ^a	35.48 \pm 5.43	87.25 \pm 6.78 ^a
t 值		0.487	10.432	0.361	12.443
P 值		0.627	0.000	0.719	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组不良反应比较

对照组不良反应发生率为6.56%,观察组不良反应发生率为9.68%,两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 两组不良反应比较 [$n(\%)$]

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	头痛	皮疹	胃肠道反应	总发生率
对照组	61	1(1.64)	1(1.64)	2(3.28)	4(6.56)
观察组	62	2(3.23)	1(1.61)	3(4.84)	6(9.68)
χ^2 值					0.401
P 值					0.527

3 讨论

进展性脑梗死可出现动脉粥样硬化或动脉炎合并动脉痉挛或血液中凝血因子变化,在发病6h至数周神经功能缺损程度呈阶梯式或进行性加重^[9]。可对血栓扩展、脑水肿、再灌注损伤等方面进行相关治疗,降低危险因素,联合有效的抗凝、抗栓、降纤以及脑保护类药物控制进展性脑梗死的恶化^[10]。

近年来,随着医学技术的不断发展,越来越多的研究证明使用抗凝治疗可以防止梗死扩大^[11]。低分子量肝素钙对血浆蛋白的非特异性结合力低,具有分子量小、易吸收、生物利用度高、剂量效应可预测等优点,可促进纤溶,增强血管内皮细胞的抗血栓作用和抑制凝血过程,可作为治疗脑梗死的理想药物^[12]。灯盏花素能改善脑微循环,增加脑血流量,提高血脑屏障的通透性,有显著的抗血小板聚集作用,还有较强的抑制血管内凝血和促进纤溶活性功能,从而使血浆黏度降低,改善梗死区血流供应,有利于梗死区的功能恢复^[13]。

张素真等^[14]报道,sMT作为血栓调节蛋白,是一种重要的抗凝辅助因子,可作为血栓形成的评价指标,是血管内皮细胞损伤的特异性标志物,在内皮损伤疾病中,可以检测到sMT升高。CEC可从患者生理或病理情况下从循环血中获取,当患者处于生理情况下,外周血中存在定量CEC,当处于病理状态下,CEC数量明显升高,CEC为目前能够在活体中直接反映血管内皮损伤的标记物。ET-1具有较强的血管收缩作用,与血管平滑肌细胞上的受体结合,可调节血管紧张度使血管收缩,当ET-1合成或释放增加,可引起各项组织器官的损害。本研究结果显示,经治疗后,观察组血清ET-1、sTM及CEC水平低于对照组,且能将临床疗效由70%左右提升至90%以上,说明灯盏花素联合低分子肝素钙能够减少血管内皮损伤,减轻患者血管收缩现象,与刘丹丹等^[15]研究结果相似。其原因可能与低分子肝素钙能减少脑组织内氧自由基的生成,改善血液粘稠度,促进血液流动,加速膜结合物质释放,从而保护脑组织和脑神经元;灯盏花素能够抑制脂质过氧化反应,具有舒张脑血管,降低脑血管阻力,增加脑血流量,减轻自由基对脑组织损害减轻脑细胞水肿有关。其中肝素钙与灯盏花素的作用机制相似,可将其进行叠加治疗,增强临床疗效。另一方面发现,观察组NIHSS评分低于对照组、ADL评分均高于对照组,提示灯盏花素联合低分子肝素钙能够恢复进展性脑梗死患者的神经功能,改善患者日常生活能力,与李凤等^[16]研究结果相一致。且在治疗期间患者头痛、皮疹、胃肠道反应等不良反应发生率较低,以上两种药物联用具有较高的安全性。

综上所述,进展性脑梗死患者使用灯盏花素联合低分子肝素钙治疗能降低脑血管ET-1、sTM及CEC水平,改善患者神经功能及日常生活能力,且具有较高的安全性,值得临床广泛应用。

参考文献

- [1] 张志琴,王燕鸽,武金程,等.百乐眠胶囊联合双抗治疗进展性脑梗死伴睡眠障碍的效果及对血清神经递质水平的影响[J].国际精神病学杂志,2020,47(1):159-161+173.
- [2] 潘先芳,范进,郁可,等.丁苯酞胶囊联合双重抗血小板治疗对进展性脑梗死伴睡眠障碍患者临床疗效,神经功能及Barthel评分的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(4):216-219.
- [3] 黄佩荣.低分子肝素钙联合利伐沙班治疗急性肺栓塞患者的疗效及对其D-二聚体水平的影响[J].中国药物与临床,2020,20(8):1346-1347.
- [4] 梁海云,王良,张茂.灯盏花素联合阿替普酶溶栓治疗对溶栓时间窗外急性脑梗死区域组织灌注的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(16):1797-1800.
- [5] Qin LW, Wang C, Feng XJ, et al. Can cervical vascular ultrasound combined with transcranial Doppler ultrasound accurately diagnose cerebral infarction?: A protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(22):199-207.
- [6] 乔建新,王静辉,李媛莉,等.低分子肝素钙联合阿加曲班应用于急性脑梗死抗凝治疗对患者疗效和预后的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(14):2736-2739.
- [7] 张磊,刘建民.美国国立卫生研究院卒中量表[J].中华神经外科杂志,2014,30(1):79.
- [8] 陈善佳,周小炫,方云华,等.日常生活活动力量表在脑卒中康复临床使用情况的调查[J].中国康复医学杂志,2014,29(11):1044-1049.
- [9] Bian Y, Zhang Y, Tian ZB. Effect of hirudin on serum matrix metalloproteinase-9 of acute cerebral infarction: A protocol of systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(27):205-213.
- [10] 司肖曼,李小梅,程坤,等.注射用丹参多酚酸对进展性脑梗死患者血清MMP-9、S100B、MBP的影响[J].药物评价研究,2019,42(2):250-253.
- [11] 乔雨林,向文强,王磊.依达拉奉应用于rt-PA静脉溶栓治疗急性脑梗死患者中对氧化应激表达及ACA、ET-1和D-二聚体水平的影响[J].脑与神经疾病杂志,2019,27(10):607-610.
- [12] 焦建华,李霞.低分子肝素钙联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的效果及对凝血功能,血管内皮功能的影响[J].临床误诊误治,2021,34(6):49-54.
- [13] 田蕾,施春美,张义发.灯盏花素对老年脑卒中病人血清hs-CRP、TNF- α 水平及预后的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(8):1207-1210.
- [14] 张素真,赵旭辉,夏琳芝.外周血ADAMT-13,CD154,sTM在SLE合并血栓性微血管病中的水平变化及临床意义[J].中国皮肤性病杂志,2022,36(2):150-154.
- [15] 李树艳,张功亮,李霖钰.小儿哮喘治疗前后血清ET-1、NO、CEC水平变化及临床意义[J].标记免疫分析与临床,2019,26(1):89-92.
- [16] 李凤,杨璟,王攀,等.丁苯酞对进展性脑梗死患者血清MMP-9、MMP-2及神经功能的影响[J].中国新药与临床杂志,2019,38(8):477-481.

勘误

《分子诊断与治疗杂志》第15卷第2期第257页中,作者单位“1.安阳市中医药麻醉科”改为“1.安阳市中医院麻醉科”。

内镜下套扎治疗对肝硬化伴食管胃底静脉曲张患者 GAS-17、MTL 及 SS 的影响

陆 玏 高 杨 张 莉*

【摘要】 目的 探究内镜下套扎治疗对肝硬化伴食管胃底静脉曲张患者胃泌素-17(GAS-17)、胃动素(MTL)及生长抑素(SS)的影响。方法 选择2019年3月至2022年4月间北京市石景山医院收治的84例肝硬化伴食管胃底静脉曲张患者,根据治疗方法分为对照组(改良三明治法治疗, $n=41$)、观察组(对照组基础上进行内镜下套扎, $n=43$)。对比两组胃肠激素水平(包括GAS-17、MTL、SS)、疗效、临床指标(包括输血量、止血时间、住院时间及近期再出血率)及并发症情况。**结果** 治疗后观察组GAS-17、MTL水平低于对照组,SS水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗总有效率达88.37%,明显高于对照组(70.73%),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组输血量、近期再出血率均低于对照组,其止血时间、住院时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组总并发症率仅9.30%,明显低于对照组的26.83%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 内镜下套扎治疗能改善肝硬化伴食管胃底静脉曲张患者胃肠状态,快速阻断血流,安全性较高,值得临床广泛应用。

【关键词】 内镜下套扎治疗;肝硬化伴食管胃底静脉曲张;GAS-17;MTL;SS

Effect of endoscopic band ligation on GAS-17, MTL and somatostatin in patients with liver cirrhosis and esophageal and gastric varices

LU Di, GAO Yang, ZHANG Li*

(Department of Gastroenterology, Shijingshan Hospital, Beijing, China, 100040)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the effects of endoscopic band ligation on gastrin-17 (GAS-17), motilin (MTL) and somatostatin (SS) in patients with liver cirrhosis and esophagogastric varices. **Methods** 84 patients with liver cirrhosis and esophagogastric varices admitted to Beijing Shijingshan Hospital from March 2019 and April 2022 were selected, and according to the treatment methods, they were divided into the control group (modified sandwich treatment, $n=41$) and the observation group (the control group underwent endoscopic band ligation on the basis of the control group, $n=43$). The levels of gastrointestinal hormones (GAS-17, MTL, SS), curative effects, clinical indicators (blood transfusion volume, hemostasis time, hospitalization time and recent re-bleeding rate) and complications between the two groups were compared. **Results** After treatment, the levels of GAS-17 and MTL in the observation group were lower than those in the control group, while the level of SS was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total effective rate in the observation group was 88.37%, which was significantly higher than that in the control group (70.73%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The bleeding transfusion volume and recent re-bleeding rate in the observation group were lower than those in the control group, and the hemostasis time and hospital stay in the observation group were shorter than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total incidence in the observation group was 9.30%, which was significantly lower than that in the control group (26.83%), and the

基金项目:北京市卫生科技发展专项基金(2019-2-254)

作者单位:北京市石景山医院消化内科,北京 100040

*通信作者:张莉, E-mail: irobru2019@163.com

difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Endoscopic band ligation can improve the gastrointestinal status of patients with liver cirrhosis and esophagogastric varices, and quickly block the blood flow, and has high safety, which is worthy of extensive clinical application.

[KEY WORDS] Endoscopic band ligation; Liver cirrhosis with esophagogastric varices; GAS-17; MTL; SS

由于肝硬化患者肝脏组织的异常改变使血液淤积,造成门静脉异常曲张,导致食管胃底静脉曲张破裂出血(Esophageal Gastric Varices Bleeding, EGVB)的发生^[1-2]。肝硬化伴EGVB起病急,病情发展迅速,极易出现休克,造成患者死亡。传统的三明治法治疗是以往肝硬化伴EGVB患者常用的治疗方法之一,但其效果不佳,存在一定风险,而改良三明治法在传统治疗的基础上将碘酒更换为聚桂醇,进一步加快了止血速度,提高了治疗效果^[3]。杜旭芳等^[4]发现,肝硬化伴EGVB患者因身体机能受损导致胃肠道功能紊乱,提高了治疗难度。而李宝纯等^[5]在研究EGVB治疗方法时提出内镜下套扎治疗能快速阻断血流,其安全性较高。对此,推测内镜下套扎治疗协助改良三明治法治疗能有效提高治疗效果。故本研究两种方法联合治疗对EGVB患者胃泌素-17(Biotin Gastrin, GAS-17)、胃动素(Motilin, MTL)及生长抑素(Somatostatin, SS)的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年3月至2022年4月间北京市石景山医院收治的84例肝硬化伴食管胃底静脉曲张患者,根据治疗方法将患者分为对照组(改良三明治法治疗, $n=41$)、观察组(对照组基础上进行内镜下套扎, $n=43$)。观察组男28例,女15例,年龄24~67岁,平均年龄(46.21±13.76)岁;对照组男29例,女12例,年龄21~66岁,平均年龄(46.57±13.74)岁。两组资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经伦理委员会审核通过。患者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①符合《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[6]肝硬化相关指标,并确诊为肝硬化患者;②符合《肝硬化胃食管静脉曲张及出血的防治指南》^[7]诊断标准并确诊为肝硬化伴食管胃底静脉曲张;③处于肝硬化失代偿期患者;④经检查发现患者存在呕血、黑便等症状;⑤初次进行改良三

明治法治疗患者;⑥对聚桂醇、医用胶无过敏症状患者;⑦近半年来无消化道出血患者;排除标准:①合并严重感染患者;②合并恶性肿瘤患者;③非首次进行改良三明治法治疗者;④哺乳期或妊娠期妇女;⑤合并严重凝血功能障碍患者;⑥既往有门静脉断流史患者;⑦治疗中途死亡患者或退出患者。

1.2 方法

对照组:进行改良三明治法治疗,术前嘱患者口服盐酸利多卡因(烟台鲁银药业有限公司,国药准字H37023719)对其咽部进行麻醉,再将胃镜(安翰光电技术(武汉)有限公司,国械注准20173223192)置入患者胃肠道明确静脉曲张血管、出血位置(呈红色征、血栓附近)及出血类型,经胃镜检查后选择血栓附近曲张明显的部位作为进针点,依次按照3 mL聚桂醇注射液(陕西天宇制药有限公司,国药准字H20080445)、0.5 mL医用胶(广州白云医用胶有限公司,国药准字20133651987)、3 mL聚桂醇注射液的顺序进行垂直注射,注射结束后再次检查曲张静脉硬度,若发现仍存在质软或出血,则再进行少量多次的注射,直到曲张静脉完全变硬为止。治疗1周后进行复查。

观察组:在改良三明治法治疗后再进行内镜下套扎治疗,聚桂醇注射液完毕后观察静脉情况,再将六连发静脉套扎器[库克亚洲(北京)有限公司,国械注准20073221370]自齿状线起沿着曲张静脉从下往上套扎血管,每个套扎点间距1~2 cm,每条曲张静脉密集套扎4个点,避免同一水平面上有两个及以上的套扎点,防止患者出现吞咽苦难,同时注意防止套扎器接触坏死组织。治疗一周后再次进行胃镜检查静脉曲张情况。

1.3 观察指标

1.3.1 两组治疗前后胃肠激素水平对比

分别在治疗前及治疗1周后采集患者空腹下肘静脉血5 mL,离心(3 200 r/min, 10 min, 离心半径8 cm)后,取血清放置-60℃环境下保存。采用放射免疫分析仪(北京百思佳科技有限责任公司,国械注准20153400681)联合试剂盒对血清中

GAS-17、MTL、SS水平进行检查,所有试剂盒均由武汉默沙克生物科技有限公司提供,严格按照操作说明书进行。

1.3.2 两组治疗有效率对比

根据《门脉高压食管胃底静脉曲张出血的内镜预防与治疗》^[8]中的疗效指标,①食管静脉曲张疗效:显效:食管静脉曲张消失或由重度转变为轻度;有效:食管静脉曲张程度由中度转变为轻度、重度转变为中度;无效:食管静脉曲张无明显改善。②胃底静脉曲张疗效:显效:静脉由团状缩小成为条索状,且缩小程度在50%以上;有效:静脉曲张情况明显缓解,呈缩小趋势,但其缩小程度未超过50%;无效:治疗48后仍持续出血,患者脉搏、呼吸、血压不稳定,病情持续加重或未见好转。治疗总有效率=[(显效例数+有效例数)/总例数]×100%。其中总显效为:食管静脉曲张及胃底静脉曲张均为显效;总有效:食管静脉曲张及胃底静脉曲张疗效为有效或者显效;总无效:食管静脉曲张或胃底静脉曲张出现无效则判定为无效。

1.3.3 两组临床指标对比

对患者输血量、止血时间、住院时间及近期再出血率进行比较,记录患者手术过程中输血情况;

止血成功:无活动性出血,大便颜色变黄;住院时间:入院治疗至出院当天;出院指标:止血成功,且机体状态稳定,各指标趋于正常^[9]。

1.3.4 两组并发症对比

治疗6个月对两组患者进行跟踪随访,对患者出现发热、恶性、感染、食管血肿等并发症情况进行记录。

1.4 统计学方法

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

2 结果

2.1 两组胃肠激素水平比较

治疗后观察组GAS-17、MTL水平低于对照组,SS水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗有效率比较

观察组治疗显效患者23例,有效患者15例。与对照组比较,其治疗总有效率达88.37%,明显高于对照组(70.73%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组GAS-17、MTL、SS水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of GAS-17, MTL and SS levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	GAS-17(ng/L)		MTL(ng/L)		SS(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	120.51±8.67	74.31±6.50 ^a	321.40±20.57	213.60±10.72 ^a	14.47±3.26	18.23±1.41 ^a
对照组	41	121.03±8.44	79.62±7.13 ^a	320.96±2.73	247.91±12.74 ^a	14.96±3.14	16.72±1.87 ^a
t 值		0.278	3.570	0.098	13.379	0.701	4.191
P 值		0.781	0.001	0.923	<0.001	0.485	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表2 两组治疗有效率比较 $[n(\%)]$

Table 2 Comparison of treatment effectiveness between the two groups $[n(\%)]$

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	43	23(53.49)	15(34.88)	5(11.63)	38(88.37)
对照组	41	18(43.90)	11(26.83)	12(29.27)	29(70.73)
χ^2 值					4.046
P 值					0.044

2.3 两组临床指标比较

观察组输血量、近期再出血率均低于对照组,其止血时间、住院时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组临床指标比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 3 Comparison of clinical indicators between the two groups $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组别	n	输血量(mL)	止血时间(h)	住院时间(d)	近期再出血率(%)
观察组	43	314.78±115.65	8.11±3.40	11.28±2.35	5(11.63)
对照组	41	369.83±134.91	13.37±4.05	17.21±3.14	14(34.15)
χ^2 值		2.011	6.458	9.830	6.081
P 值		0.048	<0.001	<0.001	0.014

2.4 两组并发症比较

观察组发生感染、发热、食管血肿等情况的患者明显少于对照组,观察组总并发症率仅9.30%,明显低于对照组的26.83%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组并发症比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	感染	发热	恶心	食管血肿	胸痛	总并发率
观察组	43	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	0(0.00)	0(0.00)	4(9.30)
对照组	41	2(4.88)	3(7.32)	3(7.32)	2(4.88)	1(2.44)	11(26.83)
χ^2 值							4.396
P值							0.036

3 讨论

据过往研究报道,影响EGVB患者静脉破裂出血的因素较多,单一的治疗手段难以应对复杂的病理情况。近些年来,随着微创技术的发展,研究学者逐渐将胃镜应用于临床治疗,并研发出内镜下套扎等治疗方法,对EGVB患者有明显的止血效果。

对于EGVB患者而言,机体肝功能受损及胃肠激素的分泌异常均对静脉破裂出血有一定影响。而GAS-17、MTL、SS是常见的胃肠激素,其中GAS-17由胃窦分泌,对胃粘膜的生长及胃酸的分泌均有促进作用。MTL主要分布于小肠,能推进胃肠道水电解质的运输。据蒋树林等^[10]研究发现,MTL还可引起胃肠道平滑肌纤维剧烈收缩。SS能有效抑制胃酸过度分泌,减少肝脏血流量。原姗姗等^[11]研究表明,EGVB患者GAS-17、MTL水平异常升高,其胃肠功能紊乱进一步刺激胃底静脉。本文研究发现,治疗后观察组GAS-17、MTL水平低于对照组,SS水平高于对照组,同姚红娟等^[12]研究结论吻合。分析可知,EGVB患者因肝脏组织纤维化,阻碍胃肠激素进入肝脏,导致激素直接释放进入血管,造成血管内GAS-17、MTL水平升高。改良三明治法结合内镜下套扎治疗,会对每条曲张静脉进行密集套扎,能有效延长聚桂醇与血管壁内膜的作用时间,降低侧支循环的血流和压力,进而改善后向血流机制,同时也能有效恢复胃肠粘膜微循环,致使D细胞释放SS增加,降低GAS-17、MTL水平。而SS、GAS-17、MTL指标改善能进一步促进胃粘膜的修复,抑制胃酸的大量分泌,减少了对出血点的刺激,有效降低再次出血的风险。另外,本研究结果显示观察组输血量少于对照组,其止血时间、住院时间均短于对照组,观察组治疗总有效率明显高于对照组,与国外相关研究相符^[13]。深入分析发现,聚桂醇可刺激血管周围组织,致使其形成纤维条索,导致异位栓塞的发生率高,进一步加大了门静脉血管破裂

的风险。而进行套扎后能有效避免异位栓塞的发生,进而提高治疗效果。同时经套扎固定后保障了药剂的作用,提高止血效率,减少出血量,加快康复进展。另一方面,本文在治疗6个月后对84例EGVB患者进行跟踪随访发现,经内镜下套扎治疗的患者近期再出血率及发生感染、发热、食管血肿等概率较低,而对照组患者总并发症发生率高达26.83%,其近期再出血率达34.15%。结果同Mariana、蒋明远等^[14-15]研究结果相似。分析其原因可能为,胃泌素等激素大幅度升高可能会导致胸骨出现灼烧样胸痛,而内镜下套扎治疗能改善胃肠状态,减少胸痛等事件的发生,同时也能缓解EGVB患者机体炎症反应,促进机体恢复,降低血管再破裂风险。

综上所述,内镜下套扎治疗能明显改善肝硬化伴食管胃底静脉曲张患者胃肠状态,能有效阻断血流快速止血,值得广泛应用。

参考文献

- [1] 刘立楠,常宇飞,薛成莲. 急诊肝硬化所致食管胃底静脉曲张破裂出血预后分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(5): 620-624.
- [2] 林秋满,王桂良,邱萍,等. 内镜联合部分脾动脉栓塞术治疗肝硬化合并脾功能亢进和食管胃底静脉曲张出血效果的分析研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(5): 547-552.
- [3] 朱思奇,赵祥安,王甦. 肝硬化伴食管胃底静脉曲张出血的影响因素及3种模型对再出血的预测价值[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(16): 49-53.
- [4] 杜旭芳,谢仙萍,姚佳,等. 肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血病人出院准备度现状及其影响因素分析[J]. 护理研究, 2022, 36(16): 2898-2903.
- [5] 杨岳,李宝纯,霍建凤. 生长抑素联合普萘洛尔治疗肝硬化伴食管胃底静脉曲张破裂出血的效果及对血流动力学的影响[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(6): 60-63+68.
- [6] 徐小元,丁惠国,李文刚,贾继东,魏来,段钟平,令狐恩强,庄辉. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 传染病信息, 2017, 30(5): 237-253.
- [7] 李建生,张明礼. 2007年美国肝硬化胃食管静脉曲张及出血的防治指南[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2008, 17(2): 85-92.
- [8] 王颖. 门脉高压食管胃底静脉曲张出血的内镜预防与治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2011, 17(4): 196-198.
- [9] 马振增,燕善军,王启之,等. 经内镜套扎术与组织黏合剂联合硬化剂注射术治疗肝硬化食管胃底静脉曲张的临床研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(7): 851-853+857.
- [10] 蒋树林,熊加彬,娄晓,等. 内镜下密集套扎结合硬化剂治疗肝硬化食管胃重度静脉曲张对患者肝合成功能影响[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(9): 1097-1098.

腹腔镜术后辅助地屈孕酮治疗子宫内膜异位症对血清 E-cadherin、CA125、HE4 的影响

赵庆* 唐萍 李爽

[摘要] **目的** 探究腹腔镜术后辅助地屈孕酮治疗子宫内膜异位症及对血清钙黏蛋白 E(cadherin)、糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白(HE4)的影响。**方法** 选取首都医科大学附属北京世纪坛医院 2020 年 2 月至 2022 年 5 月诊断为子宫内膜异位症患者 126 例作研究对象,根据治疗方式分为对照组(腹腔镜下子宫内膜异位囊肿剥除术)61 例,观察组(腹腔镜下子宫内膜异位囊肿剥除术+地屈孕酮)65 例;对比两组临床效果、血清 E-cadherin、CA125、HE4 水平、血清炎性因子水平[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、干扰素- γ (INF- γ)]、疼痛评分[参照视觉模拟评分法(VAS)]、不良反应及妊娠和复发情况。**结果** 对照组临床疗效(50.81%)低于观察组临床疗效(69.23%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组血清 E-cadherin、CA125、HE4 均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组 TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组下腹痛、痛经、性交痛 VAS 评分均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组不良反应发生率(22.95%)高于观察组(9.23%),差异有统计学意义($P<0.05$);经 1 年的随访,观察组的妊娠率和生育率高于对照组,流产率和复发率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 腹腔镜术后辅助地屈孕酮对子宫内膜异位症的治疗效果显著,有利于降低血清 E-cadherin、CA125、HE4 水平,能进一步保障术后妊娠率和生育率,值得临床推广。

[关键词] 子宫内膜异位症;腹腔镜术;地屈孕酮;E-cadherin;CA125;HE4

Effects of adjuvant treatment with didroxyprogesterone on serum E-cadherin, CA125 and HE4 in patients with endometriosis after laparoscopic surgery

ZHAO Qing*, TANG Ping, LI Shuang

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

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of the adjuvant therapy of didroxyprogesterone on endometriosis after laparoscopic surgery and its effect on serum E-cadherin, carbohydrate antigen 125 (CA125) and human epididymis protein 4 (HE4). **Methods** 126 patients with endometriosis diagnosed by Beijing Shijitan Hospital affiliated to Capital Medical University from February 2020 to May 2022 were selected as the study subjects. According to the treatment method, they were divided into the control group (laparoscopic endometrial cystectomy) with 61 cases, and the observation group (laparoscopic endometrial cystectomy + didroxyprogesterone) with 65 cases. The clinical effect, serum E-cadherin, CA125, HE4 levels, serum inflammatory factor levels [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interferon- γ (INF- γ)] were compared between the two groups. Pain score [refer to visual analog scale (VAS)], adverse reactions, pregnancy and recurrence were compared between the two groups. **Results** The clinical treatment efficiency in the control group (50.81%) was significantly lower than that in the observation group (69.23%) ($P<0.05$). After

基金项目:北京市自然科学基金(2020-C13)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院手术室,北京 100038

*通信作者:赵庆, E-mail:zq111888111@163.com

treatment, the serum E-cadherin, CA125 and HE4 in the two groups decreased, and the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, TNF- α , IL-1 β , and INF- γ in both groups decreased, and the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the VAS scores of lower abdominal pain, dysmenorrhea and sexual intercourse pain in the two groups decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the control group (22.95%) was significantly higher than that in the observation group (9.23%) ($P<0.05$). After one-year follow-up, the pregnancy rate and fertility rate in the observation group were higher than those in the control group, and the abortion rate and recurrence rate were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Post-laparoscopic adjuvant dydrogesterone has a significant effect on the treatment of endometriosis, which is beneficial to reduce serum E-cadherin, CA125 and HE4 levels, and can further protect the postoperative pregnancy rate and fertility rate, which is worthy of clinical promotion.

[KEY WORDS] Endometriosis; Laparoscopy; Dydrogesterone; E-cadherin; CA125; HE4

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)是临床常见的妇科疾病,多见于生育年龄的女性,青春期前不发病,绝经后异位病灶逐渐萎缩退化^[1]。近年来EMs发病率逐渐上升,且40%患者有不孕的现象,严重影响其生活质量。有学者表示,该疾病无特异性症状,部分患者无症状,其血清钙黏蛋白E(E-cadherin)、糖类抗原125(Carbohydrate, CA125)、人附睾蛋白(Human epididymis protein 4, HE4)的水平异常也可影响EMs的发生发展^[2]。临床上通过腹腔镜手术治疗EMs。有相关研究表明,单独依靠腹腔镜手术难以清除病灶,且极易致疾病复发,影响临床疗效和妊娠结局,而腹腔镜术联合药物治疗可降低复发率,有益于改善预后^[3]。EMs是一种依赖雌激素性疾病,而地屈孕酮可用于治疗痛经、先兆性流产、经前期综合征等内源性孕酮不足引起的疾病。本研究旨在探究腹腔镜术后辅助地屈孕酮治疗子宫内膜异位症的效果,以及对血清E-cadherin、CA125、HE4的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取首都医科大学附属北京世纪坛医院2020年2月至2022年5月诊断为子宫内膜异位症患者126例作为本次研究对象,根据治疗方式的不同分为对照组(腹腔镜下子宫内膜异位囊肿剥除术)61例,观察组(腹腔镜下子宫内膜异位囊肿剥除术+地屈孕酮)65例;其中对照组年龄:21~48岁,平均年龄(33.22 \pm 1.76)岁;病程1~5年,平均病程(2.24 \pm 0.46)年;月经正常29例,月经异常32例;观察组年龄:20~47岁,平均年龄(33.42 \pm 1.89)岁;病程1~7

年,平均病程(2.45 \pm 0.16)年;月经正常33例,月经异常32例。两组患者一般临床资料比较差异不具有统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

纳入标准:①临床资料完整;②研究对象均符合《子宫内膜异位症临床诊断和治疗》诊断中的标准^[4];③均有符合腹腔镜手术的指征;排除标准:①患有心脑血管和凝血功能异常者;②患糖尿病者;③对研究药物过敏者;④近6个月内未服用激素类药物;⑤患有精神障碍者;⑥患有内分泌系统疾病者;⑦妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 方法

对照组行腹腔镜下子宫内膜异位囊肿剥除术:术前3天完善肠道及阴道的术前准备,待患者全身麻醉后,取头低臀高手术姿势,注入二氧化碳建立气腹后开始手术,在腹腔镜(杭州申科医疗器械有限公司,浙械注准20152020985)下直接钝性剥离较大的囊肿病灶,用电灼的方式祛除细小病灶,过程中要最大限度地维持正常盆腔状态,手术结束后用生理盐水(河北天成药业股份有限公司,国药准字H20103742)反复冲洗直至洗液透亮。

观察组在对照组基础上加用地屈孕酮(厂家:Abbott Healthcare Products B.V.,进口药品注册证号:H2013110)口服,10 mg/次,2次/d,治疗周期为6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床效果对比

疗效评价标准参照相关文献^[5]:显效:患者下腹疼痛和痛经等临床症状消失,妇科检查无阳性体征及B超复查显示盆腔包块消失;有效:患者下腹疼痛和痛经等临床症状有所好转,妇科检查无

明显阳性体征及B超复查显示盆腔包块明显缩小;无效:临床症状和体征无改善,B超复查显示盆腔包块无变化,病情较之前加重。

1.3.2 血清E-cadherin、CA125、HE4对比

采集血液标本前嘱患者空腹,清晨抽取患者3 mL静脉血,使用离心转速为3 000 r/min(15 min,离心半径为10 cm)离心机进行离心,采取上清液,并放置于-40℃冰箱待测备用。采用酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清钙黏蛋白E(E-cadherin)、糖类抗原125(Carbohydrate125, CA125)、人附睾蛋白4(Human epididymis protein4, HE4)。E-cadherin的正常范围:0.1~0.2 μg/L;CA125的正常范围:<35 U/mL;HE4的正常范围:0~70 pg/mL^[6]。

1.3.3 两组血清炎性因子水平对比

采集血液标本前嘱患者空腹,清晨抽取患者3 mL静脉血,使用离心转速为3 000 r/min(15 min,离心半径为10 cm)离心机进行离心,采取上清液,并放置于-40℃冰箱待测备用。采用ELISA法测定血清炎性因子,包括:肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor, TNF-α)、白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)、干扰素-γ(interferon gamma, INF-γ),TNF-α正常范围:3.72~15.11 ng/mL;IL-1β正常范围:1~40 pg/mL;INF-γ正常范围:1.21~5.51 μg/L^[7]。

1.3.4 两组疼痛评分对比

参照视觉模拟评分法(Visual analogue scale, VAS)^[8]评估患者下腹痛、痛经、性交痛的疼痛程度,满分为10分,0分为无痛,10分为最痛,分数越高表示疼痛越剧烈。

1.3.5 两组不良反应对比

不良反应包括恶心、转氨酶升高、体重增加。

1.3.6 两组妊娠和复发情况对比

通过电话和复查等方式随访3个月,随访截至时间为2022年8月30日。比较两组妊娠率和流产率以及生育率和复发率,复发标准:结束治疗后,患者再次

出现下腹疼痛和严重痛经,B超显示盆腔包块^[7]。

1.4 统计学方法

本研究使用SPSS 25.0分析处理数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用 t 检验;以(%)表示计数资料,两组间比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

对照组临床总有效率(50.81%)低于观察组临床总有效率(69.23%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效对比 [n(%)]

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

组别	n	有效	显效	无效	临床总有效率
对照组	61	20(32.78)	11(18.03)	30(49.18)	31(50.81)
观察组	65	27(41.53)	18(27.69)	20(30.76)	45(69.23)
χ^2 值					4.294
P值					0.038

2.2 血清E-cadherin、CA125、HE4对比

治疗后两组血清E-cadherin、CA125、HE4均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组炎性因子水平对比

治疗后两组TNF-α、IL-1β、INF-γ均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组VAS评分对比

治疗后两组下腹痛、痛经、性交痛VAS评分均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应对比

对照组不良反应发生率(22.95%)高于观察组(9.23%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表2 两组血清E-cadherin、CA125、HE4对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum E-cadherin, CA125 and HE4 between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	E-cadherin(μg/L)		CA125(U/mL)		HE4(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	0.39±0.23	0.28±0.06 ^a	45.58±2.31	39.21±1.17 ^a	75.16±1.31	65.25±0.75 ^a
观察组	65	0.41±0.26	0.15±0.09 ^a	45.61±2.29	33.19±1.02 ^a	75.29±1.29	60.13±0.77 ^a
t值		0.382	8.036	0.061	25.618	0.468	31.582
P值		0.702	<0.001	0.951	<0.001	0.640	<0.001

注:同组治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组炎症因子水平对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/mL)		IL-1 β (pg/mL)		INF- γ (μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	19.74 \pm 3.33	17.54 \pm 2.21 ^a	99.15 \pm 11.21	77.27 \pm 8.14 ^a	7.79 \pm 1.55	6.73 \pm 1.23 ^a
观察组	65	19.84 \pm 2.95	15.02 \pm 1.56 ^a	99.19 \pm 11.19	63.41 \pm 8.01 ^a	7.81 \pm 1.49	5.36 \pm 1.09 ^a
t值		0.148	6.125	0.016	8.015	0.061	5.508
P值		0.882	<0.001	0.986	<0.001	0.951	<0.001

注:同组治疗前后比较,^aP<0.05。表4 两组VAS评分结果比较 ($\bar{x} \pm s$,分)Table 4 Comparison of VAS scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	下腹痛		痛经		性交痛	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	5.35 \pm 0.43	2.52 \pm 0.26 ^a	7.58 \pm 1.31	5.21 \pm 1.17 ^a	3.16 \pm 0.31	1.05 \pm 0.11 ^a
观察组	65	5.29 \pm 0.51	1.11 \pm 0.21 ^a	7.61 \pm 1.29	1.19 \pm 1.02 ^a	3.29 \pm 0.45	0.91 \pm 0.08 ^a
t值		0.598	27.819	0.108	17.107	1.589	6.772
P值		0.551	<0.001	0.914	<0.001	0.115	<0.001

注:同组治疗前后比较,^aP<0.05。

2.6 两组妊娠和复发情况对比

经3个月的全部随访,无失访人员。观察组的妊娠率和生育率高于对照组,流产率和复发率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

表5 两组不良反应对比 [$n(\%)$]Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	癌变	转氨酶升高	体重增加	发生率
对照组	61	3(4.91)	5(8.19)	6(9.83)	14(22.95)
观察组	65	1(1.53)	2(3.07)	3(4.61)	6(9.23)
χ^2 值					4.436
P值					0.035

表6 两组妊娠和复发情况对比 [$n(\%)$]Table 6 Comparison of pregnancy and recurrence between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	妊娠率	流产率	生育率	复发率
对照组	61	21(34.42)	15(24.59)	28(45.90)	13(21.31)
观察组	65	39(60.00)	5(7.69)	50(76.92)	2(3.07)
χ^2 值		7.950	6.484	12.379	9.613
P值		0.004	0.010	0.000	0.001

3 讨论

EMs是指具有活性的内膜细胞种植在子宫内膜之外的位置所形成的一种常见的女性疾病^[8]。当前,临床上主要首选腹腔镜术联合药物治疗EMs,以达到缓解疼痛、减少复发、改善受孕的目的^[9]。

相关研究表明,腹腔镜术辅助药物治疗可有效提高EMs临床治疗效果^[10]。地屈孕酮为单纯孕激素活性,无雄激素活性,可显著提高机体内雌激

素水平。另一方面,地屈孕酮可增强患者上皮细胞自噬活性,促使异位内膜发生萎缩,进而抑制新的内膜异位产生,且不影响正常内膜生长。此外,地屈孕酮对患者排卵功能不产生影响,在疗程规范情况下不影响月经周期。本次研究结果中,对照组临床有效率(50.81%)低于观察组临床有效率(69.23%),表明地屈孕酮能有效阻止异位内膜生长,有利于缓解患者临床症状,提高临床疗效。E-cadherin具有识别和迁移细胞等作用,其活性和表达程度可反映出细胞之间的粘附性。有研究发现,CA125是由正常细胞向恶性细胞转化导致的糖蛋白变异结果,常见于浆液性肿瘤,其具有较高的诊断敏感性^[11]。研究显示,HE4浓度可随着子宫内膜腺体细胞异常增殖而明显升高^[12]。本次研究结果中,治疗后两组血清E-cadherin、CA125、HE4均降低,且观察组的血清E-cadherin、CA125、HE4低于对照组,提示术后辅助地屈孕酮治疗不影响患者卵巢排卵功能和月经周期,有利于患者恢复卵巢功能,进而有效调节血清E-cadherin、CA125、HE水平。有研究报道,微生物通过促进黏膜屏障渗透等方式产生炎症因子,引起盆腔炎,而TNF- α 与盆腔粘连程度具有相关性^[13]。本次研究结果中,治疗后两组TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 均降低,且观察组的TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 水平明显低于对照组,表明术后辅助地屈孕酮治疗可降低盆腔炎和不孕的风险。另一方面,80%EMs患者有性交痛和盆腔痛等其他不同形式的疼痛^[14],原因在于绝大

多数的患者都存在结节和包块,这些结节和包块可深部浸润身体任何部位,造成机体出现不同形式的疼痛。有研究表明,有结节或包块的EMs患者会因神经性盆腔痛引起神经系统痛觉过敏,术后仍存在持续性疼痛^[14]。本次研究结果中,治疗后两组下腹痛、痛经、性交痛VAS评分均降低,且观察组低于对照组,表明术后辅助地屈孕酮治疗可降低体内前列腺素水平,缓解疼痛。此外,本次研究结果中,对照组不良反应发生率(22.95%)高于观察组不良反应发生率(9.23%),表明地屈孕酮作为新型的孕激素,可通过促进子宫内膜进入分泌相,防止癌变^[15]。结束治疗后经3个月的随访,观察组的妊娠率和生育率高于对照组,流产率和复发率均低于对照组,表明腹腔镜术后联用地屈孕酮可有效改善输卵管的顺应性,维持良好的子宫环境,提高受孕率,这与郭海峰^[16]的研究结果相符合。

综上所述,腹腔镜术后辅助地屈孕酮对子宫内膜异位症的治疗效果显著,有利于降低血清E-cadherin、CA125、HE4水平,能进一步保障术后妊娠率和生育率,值得临床推广。

参考文献

- [1] 张玉侠,刘萍,郭爱玲,等.卵巢型子宫内膜异位症腹腔镜术后地屈孕酮辅助治疗效果及对血清HE4、AMH影响[J].中国计划生育学杂志,2022,30(6):1286-1289.
- [2] 郑新艳,颜红丽,李金鸽,等.醋酸亮丙瑞林联合地屈孕酮片对子宫内膜异位症的疗效及对血清HE4、VEGF、TIMP、MCP-1的影响[J].现代生物医学进展,2019,19(12):2370-2374.
- [3] 高原,杨文,孙倩,等.腹腔镜手术联合孕三烯酮或GnRH-a治疗子宫内膜异位症的临床效果分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(4):136-139.
- [4] 王燕,李明清,贾罗琦.来曲唑联合地屈孕酮治疗子宫内膜异位症的疗效及对患者性激素和CA125水平的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(24):4699-4702.
- [5] 谭细凤,李怀芳,王玉凤,等.地屈孕酮联合来曲唑治疗对子宫内膜异位症患者性激素、炎症因子、CA125及VEGF的影响[J].基础医学与临床,2019,39(3):392-395.
- [6] 张琪,张燕,马忠芳.抗孕酮治疗子宫内膜异位症的效果及对患者CA125、E2、P和FSH水平的影响[J].河北医药,2019,41(4):581-584.
- [7] 缪丽琳,姜艳艳,高红菊.达菲林联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌症的疗效及对患者血清CA125、CA199、HE4水平的影响[J].海南医学,2021,32(17):2220-2222.
- [8] 霍宇倩,段萍.CA125联合HE4检测对子宫内膜癌的诊断价值[J].中国妇幼保健,2019,34(19):4435-4437.
- [9] 张安能,杨慧健,孙宏超.E-cadherin、CA199及HE4在子宫内膜异位症患者血清中的表达及与自身抗体的相关性[J].中国医药导刊,2021,23(9):647-652.
- [10] 任英俊,王晓倩.地屈孕酮片联合心理干预对子宫内膜异位症痛经患者的效果[J].国际精神病学杂志,2022,49(3):495-497,501.
- [11] Rolla E.Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. F1000Res, 2019,8:F1000 Faculty Rev-529.
- [12] 闫丽华,刘成文,李华容.地屈孕酮联合孕三烯酮用于子宫内膜异位症手术 治疗患者中效果分析[J].河北医学,2019,25(3):654-658.
- [13] ShanJ, Ni Z, Cheng W, et al. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 304(5): 1363-1373.
- [14] 花霞,朱青蓝,蒋叶舟.子宫内膜异位症患者血清CA125和HE4表达水平与抗核抗体定量的相关性分析[J].河北医药,2022,44(14):2195-2197.
- [15] Chapron C, Marcellin L, Borghese B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(11):666-682.
- [16] 郭海峰.子宫内膜异位症经腹腔镜手术联合GnRH-a治疗的临床应用效果观察[J].中国妇幼保健,2019,34(4):935-937.

(上接第758页)

- [11] 原姗姗,刘家铭,庄坤,等.内镜下食管静脉曲张套扎联合卡维地洛或普萘洛尔治疗肝硬化食管静脉曲张再出血的随机对照研究[J].中国医药,2022,17(1):68-71.
- [12] 姚红娟,宋璞,乔京贵,等.胃镜下聚桂醇注射联合套扎术治疗食管胃底静脉曲张的临床观察[J].中华消化内镜杂志,2020,37(1):42-44.
- [13] Lopes JRB, Ferreira AR, Liu PMF, et al. Non-invasive Predictors of Esophageal Varices With a High Risk of Bleeding in Pediatric Cirrhotic Patients [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021, 72(6):802-806.
- [14] Brito M, Nunes G, Laranjo A, et al. A unique case of bleeding from esophageal varices as the first sign of essential thrombocythemia [J]. Clin J Gastroenterol, 2021, 14(6):1612-1616.
- [15] 蒋明远,黄华,路明亮,等.EVL和早期TIPS治疗肝硬化急性食管静脉曲张出血的疗效[J].昆明医科大学学报,2020,41(2):32-36.

血清 ESR、CRP 及 IL-6 与慢性骨髓炎患者负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗效果的关系

贺兵芳¹ 李志红^{1*} 王开强² 杨伟伟¹

[摘要] **目的** 探讨血清红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)及白介素6(IL-6)与慢性骨髓炎患者负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗效果的关系。**方法** 选取2019年1月至2021年10月于河南洛阳正骨医院治疗的106例慢性骨髓炎患者作为研究对象,均接受负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗,根据治疗效果分为有效组($n=74$)和无效组($n=32$),进行单因素与多因素分析;绘制ROC曲线检验治疗效果的预测效能。**结果** 有效组与无效组比较,两组是否吸烟、喝酒、病程、SAS评分、SDS评分、血清ESR、CRP和IL-6水平比较差异具有统计学意义($t=4.908, 4.352, 6.549, 10.028, 7.655, 5.328, 3.470, 6.524, P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示:SAS评分、SDS评分和血清ESR、CRP、IL-6水平为负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎治疗效果的独立影响因素($P<0.05$);ROC曲线结果显示,患者血清ESR、CRP、IL-6水平均对慢性骨髓炎治疗效果具有良好的预测效能,三者联合诊断效能优于单项指标诊断($P<0.05$)。**结论** 患者血清ESR、CRP、IL-6三项指标与慢性骨髓炎患者负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗效果具有一定的关系,且三项联合对疗效具有良好的预测效果。

[关键词] ESR; CRP; IL-6; 慢性骨髓炎; 负压封闭引流; 万古霉素; 抗生素珠链植入

Relationship between serum ESR, CRP and IL-6 and the therapeutic effect of vacuum sealing drainage combined with vancomycin bead chain implantation in patients with chronic osteomyelitis

HE Bingfang¹, LI Zhihong^{1*}, WANG Kaiqiang², YANG Weiwei¹

(1. Department 6 of Spinal Surgery, Henan Provincial Orthopaedic Hospital, Luoyang, Henan, China, 471002;

2. Department 4 of Orthopaedics, Henan Provincial Orthopaedic Hospital, Luoyang, Henan, China, 471002)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and the therapeutic effect of vacuum sealing drainage combined with vancomycin bead chain implantation in patients with chronic osteomyelitis. **Methods** A total of 106 patients with chronic osteomyelitis treated from January 2019 to October 2021 in Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province were selected as study subjects, all of whom were treated with negative pressure closed drainage combined with vancomycin bead chain implantation and divided into the effective group ($n=74$) and the ineffective group ($n=32$) according to treatment effect, and univariate and multivariate analyses were performed; The ROC curves were plotted to examine the predictive efficacy of treatment effects. **Results** There were significant differences in smoking, drinking, course of disease, SAS score, SDS score, serum ESR, CRP and IL-6 between the effective group and the ineffective group ($t=4.908, 4.352, 6.549, 10.028, 7.655, 5.328, 3.470, 6.524, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that SAS score, SDS score and serum ESR, CRP, IL-6 levels were independent influencing factors for the therapeutic effect of negative pressure sealing drainage combined with vancomycin bead chain

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2019ZY2077)

作者单位:1. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)脊柱外六科,河南,洛阳471002

2. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)手外四科,河南,洛阳471002

*通信作者:李志红, E-mail:lylizhihong2008@163.com

implantation on chronic osteomyelitis ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the patients' serum ESR, CRP, IL-6 levels had a good predictive effect on the treatment of chronic osteomyelitis ($P<0.05$).

Conclusion The three indicators of serum ESR, CRP and IL-6 in patients with chronic osteomyelitis have a certain relationship with the therapeutic effect of negative pressure sealing drainage combined with vancomycin bead chain implantation, and the combination of the three has a good predictive effect on the therapeutic effect.

[KEY WORDS] ESR; CRP; IL-6; Chronic osteomyelitis; Negative pressure sealing drainage; Vancomycin; Antibiotic bead chain implantation

慢性骨髓炎是一种难以治疗的骨感染,若得不到及时有效的治疗与干预,可能导致后期出现创面不愈、组织损伤等情况,甚至致残^[1]。目前,抗生素治疗慢性骨髓炎效果也得到了肯定然而抗生素最佳的给药途径仍存在争议^[2-3]。以往常用清创联合抗生素的方式治疗慢性骨髓炎,但抗生素的渗透力不佳导致治疗效果没有达到人们的期望。而近年来,负压封闭引流联合抗生素珠链植入逐渐应用于慢性骨髓炎的治疗中,然而因药物作用效果以及患者个体差异等情况影响,存在疾病达到不有效控制甚至治疗无效的情况。相关研究指出^[4],红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)及白介素6(Interleukin-6, IL-6)等指标对慢性骨髓炎患者早期诊断具有一定的价值。因此本课题对患者血清 ESR、CRP 及 IL-6 与慢性骨髓炎患者负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗效果的关系进行分析探讨,为临床诊断就治疗效果预测提供参考。报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2021 年 10 月于河南洛阳正骨医院治疗的 106 例慢性骨髓炎患者作为研究对象,均接受负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗。纳入标准:①符合《实用骨科学》^[5]中慢性骨髓炎相关诊断标准,并通过临床表现、影像学、实验室检测等确诊;②签署知情同意书患者。排除标准:①存在恶性肿瘤及严重的心血管疾病患者;②合并其他慢性感染患者;③自身免疫功能及造血功能异常患者;④骨质已严重破坏并行截肢术患者。纳入患者平均年龄(55.97 ± 12.74)岁,男 64 例,女 42 例,病原菌种:金黄色葡萄球菌 71 例、绿脓杆菌 16 例、表皮葡萄球菌 10 例,其他 9 例。本研究已通过院医学伦理委员会批准实施。

1.2 方法

纳入患者均接受负压封闭引流联合万古霉素

珠链植入治疗,操作方法参看研究^[6]。注射用盐酸万古霉素[希腊 VIANEX S.A.(PLANT C),注册证号 H20140174, 0.5 g]。

根据治疗效果分为有效组和无效组:治疗效果参考《骨科学》^[7]相关评定标准。治愈:主要症状、肿痛、滑膜反应均消失,窦道闭合、骨密度均匀、死骨死腔无残留,患骨关节恢复良好,可从事体力劳动且 1 年以上无复发;好转:主要症状部分消失、窦道趋向闭合、残留少量死骨死腔、病灶组织产生分泌较治疗前明显减少,部分被破坏的骨质被修复,关节功能部分恢复;无效:上述标准均未达到或病情仍为进展趋势。治疗痊愈和好转患者为有效组($n=74$),治疗无效患者为无效组($n=32$)。

1.3 观察指标

比较两组患者性别、年龄、工作类型、是否吸烟、喝酒、病程、骨髓炎分型、发病部位、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)^[8]评分、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)^[8]评分、病原菌种、ESR、CRP、IL-6 进行单因素分析并进行多因素分析;绘制 ROC 曲线检验慢性骨髓炎患者血清 ESR、CRP、IL-6 水平对负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗效果的预测效能。

1.4 统计学方法

本研究数据采用 SPSS 21.0 进行统计分析。计量资料均符合正态分布,用($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,比较用 χ^2 检验;多因素分析采用 Logistic 回归分析;指标诊断效能用 ROC 曲线分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎治疗效果单因素分析

有效组与无效组比较,两组是否吸烟、喝酒、病程、SAS 评分、SDS 评分、血清 ESR、CRP 和 IL-6 水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表1 影响负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎治疗效果单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Effect of negative pressure closed drainage combined with vancomycin bead chain implantation in the treatment of chronic osteomyelitis by univariate analysis [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	有效组 (n=74)	无效组 (n=32)	t/χ^2 值	P值
性别				
男	45(60.81)	19(59.38)	0.019	0.890
女	29(39.19)	13(40.63)		
年龄(岁)				
18~45	13(17.57)	7(21.88)	0.619	0.734
46~69	25(33.78)	12(37.50)		
>69	36(48.65)	13(40.63)		
工作				
体力劳动	25(33.78)	10(31.25)	0.065	0.799
非体力劳动	49(66.22)	22(68.75)		
吸烟				
是	41(55.41)	25(78.13)	4.908	0.027
否	33(44.59)	7(21.88)		
喝酒				
是	37(50.00)	23(71.88)	4.352	0.037
否	37(50.00)	9(28.13)		
病程(个月)				
≤3	33(44.59)	13(40.63)	6.549	0.038
4~12	25(33.78)	5(15.63)		
>12	16(21.62)	14(43.75)		
骨髓炎分型				
血源性	7(9.46)	5(15.63)	0.343	0.558
外源性	67(90.54)	27(84.78)		
发病部位				
胫骨	47(63.51)	23(71.88)	2.094	0.718
尺骨	15(20.27)	4(12.50)		
尺桡骨	3(4.05)	1(3.13)		
肱骨	4(5.41)	3(9.38)		
其他	5(6.76)	1(3.13)		
SAS(分)				
<50	22(29.73)	20(62.50)	10.028	0.002
≥50	52(70.27)	12(37.50)		
SDS(分)				
<53	27(36.49)	21(65.63)	7.655	0.006
≥53	47(63.51)	11(34.38)		
病原菌种				
金黄色葡萄球菌	53(71.62)	18(56.25)	3.527	0.317
绿脓杆菌	11(14.86)	5(15.63)		
表皮葡萄球菌	5(6.76)	5(15.63)		
其他	5(6.76)	4(12.50)		
ESR(mm/h)	18.83±3.54	24.47±7.38	5.328	0.000
CRP(μg/L)	36.97±10.85	45.12±11.67	3.470	0.001
IL-6(pg/mL)	15.12±2.27	20.44±6.14	6.524	0.000

2.2 影响负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎治疗效果多因素分析

以治疗是否有效为因变量,单因素分析差异具有统计学意义的因素为自变量进行多因素

Logistic 回归分析,结果显示,SAS评分、SDS评分和血清ESR、CRP、IL-6水平为负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎治疗效果的独立影响因素($P<0.05$)。见表2。

表2 影响负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎治疗效果多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Effect of negative pressure closed drainage combined with vancomycin bead chain implantation in the treatment of chronic osteomyelitis by multiple logistic regression analysis

自变量	β 值	S.E.值	word值	OR值	95% CI	P值
吸烟	-0.131	0.684	0.041	0.877	0.246~3.121	0.839
喝酒	-0.706	0.611	1.547	0.467	0.141~1.550	0.214
病程	-0.094	0.349	0.072	0.910	0.459~1.805	0.788
SAS评分	1.490	0.609	5.987	4.436	1.345~14.629	0.014
SDS评分	2.000	0.664	9.074	7.390	2.011~27.152	0.003
ESR	-0.397	0.183	4.706	0.672	0.467~0.962	0.030
CRP	-0.063	0.030	4.422	0.939	0.885~0.996	0.035
IL-6	-0.268	0.072	13.770	0.765	0.664~0.881	0.000
常量	3.972	2.176	3.332	53.106		0.068

2.3 血清ESR、CRP及IL-6对负压封闭引流联合万古霉素珠链植入对慢性骨髓炎治疗效果预测效能

ROC曲线结果显示,患者血清ESR、CRP、IL-6水平均对慢性骨髓炎治疗效果具有良好的预测效能,三者联合诊断效能优于单项指标诊断($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 血清ESR、CRP及IL-6对负压封闭引流联合万古霉素珠链植入对慢性骨髓炎治疗效果预测 ROC 曲线结果

Table 3 Results of ROC curve predicted by serum ESR, CRP and IL-6 in patients with chronic osteomyelitis after negative pressure sealing drainage combined with vancomycin bead chain implantation

变量	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
ESR	0.821	0.711~0.931	0.688	0.959	0.000
CRP	0.651	0.543~0.760	0.844	0.446	0.014
IL-6	0.794	0.676~0.913	0.563	0.986	0.000
联合诊断	0.891	0.797~0.984	0.844	0.959	0.000

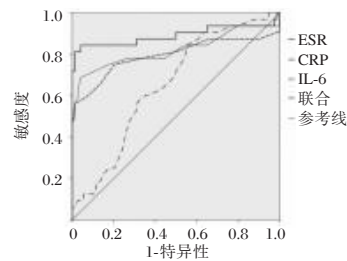


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

3 讨论

慢性骨髓炎是临床上较为常见的疾病,常伴有软组织缺损等症状,加大了临床治疗难度,其中清创手术、抗生素治疗等是治疗慢性骨髓炎的常用方法,虽然具有一定的效果,但由于患者血供不佳、抗生素的渗透力不足,因此造成难以达到预期的治疗效果。负压封闭引流是通过持续的高负压吸走创面渗出物,使创面保持清洁,从而抑制细菌的繁殖与生长、组织感染扩散与吸收毒素的一项技术^[9]。万古霉素珠链植入是利用万古霉素与骨水泥按比例混合制成万古霉素骨水泥链珠,植入骨隧道中,直接作用于骨髓道中,抗生素持续释放,因此药物浓度远高于其他给药途径,利于消除病灶^[10]。因此本研究采用负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎,然而慢性骨髓炎临床治疗以及早期预后的评估具有较大困难,并存在一定的复发率,因此本研究对106例接受负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗的慢性骨髓炎患者血清ESR、CRP、IL-6进行检测分析,探讨三项指标与疾病治疗效果的关系。

关于负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎其中机制的研究比较少,现有研究推测,机体炎症因子在慢性骨髓炎的发生、发展以及骨伤愈合过程中具有重要作用^[11]。本研究结果显示,SAS、SDS评分与患者血清ESR、CRP、IL-6水平为负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎治疗效果的独立影响因素,同时ESR、CRP、IL-6水平均对慢性骨髓炎治疗效果具有良好的预测效能,三项指标联合效能更佳。研究^[12]表明,患者抑郁、焦虑等不良情绪可能激活机体炎症反应,同时在患者机体存在炎症时加重患者的炎症反应。ESR指的是红细胞的单位时间沉降速度,相关研究表明,在机体处于炎症状态时ESR显著增快,引出ESR也是作为炎症反应程度的一项间接反应指标^[13]。CRP是一种急性炎症蛋白,在感染或炎症部位可增加1000倍,其在炎症过程和机体感染反应中发挥总要作用,包括IL-6等的产生^[14]。研究^[15]报道,治疗开始后CRP的变化趋势可以预测慢性骨髓炎疾病的进程。IL-6是一种由淋巴细胞和非淋巴细胞分泌的具有多种生物活性的炎症因子,是机体复杂细胞因子中的必须成分之一,感染初期该因子水平的升高有注意控制机

体炎症的进展,然而大量释放可导致过度炎症反应,并诱发组织器官的损伤^[16]。慢性骨髓炎是由于急性炎症没有得到及时有效的处理而演变,ESR、CRP、IL-6水平均可反应机体炎症反应程度,但由于慢性骨髓炎临床症状复杂,在感染的情况下三项指标表现出不同的动力学特征,如ESR在1~2天内升高,CRP等可迅速整个,但三项因子相互促进,导致炎症联级反应,联合检测可提高诊断效能。

综上所述,患者血清ESR、CRP、IL-6三项指标与慢性骨髓炎患者负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗效果具有一定的关系,且三项联合对疗效具有良好的预测效果。

参考文献

- [1] 李玉国,陈宇飞,王燕燕. 负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎疗效及对相关血清指标的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(2): 11-14.
- [2] 邱佳琛,李文波,时培晟,等. 慢性骨髓炎抗生素应用疗程的研究进展[J]. 中华创伤骨科杂志, 2022, 24(2): 173-178.
- [3] Fantoni M, Taccari F, Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(2 Suppl): 258-270.
- [4] 叶方,黄淑明,叶积飞,等. TNF- α 与ESR和IL-6对慢性骨髓炎的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(3): 439-443.
- [5] 陆裕朴,胥少汀,葛宝丰,等. 实用骨科学[M]. 第4版. 北京:人民军医出版社, 2012:624-626.
- [6] 李玉国,陈宇飞,王燕燕. 负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎疗效及对相关血清指标的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(2): 11-14.
- [7] 裴福兴,陈安民. 骨科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016:287-288.
- [8] 汪雪,武平,罗云,等. 艾灸治疗类风湿关节炎及对相关负面情绪的影响[J]. 中国针灸, 2022, 42(11): 1221-1225+1232.
- [9] Li Q, Song SF, Zhang W, et al. Clinical study on negative pressure closed drainage combined with vancomycin loaded calcium sulfate and autogenous bone in the treatment of chronic osteomyelitis [J]. Zhongguo Gu Shang, 2017, 30(11): 1059-1062.
- [10] 郭晓梅,刘艳军,翟瑶瑶. 耳穴贴压联合增强型体外反搏及心可舒片治疗气滞血瘀型冠心病伴焦虑抑郁的临床疗效及对患者心理状态和炎症因子的影响[J]. 河北中医, 2022, 44(9): 1530-1534.
- [11] Qiu J, Huang G, Na N, et al. MicroRNA-214-5p/TGF- β /Smad2 signaling alters adipogenic differentiation of bone marrow stem cells in postmenopausal osteoporosis [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 6301-6310. (下转第771页)

SAA、hs-CRP、IL-6 对儿童过敏性紫癜的联合诊断价值

周春荣* 张宝辉 任磊

[摘要] **目的** 探讨血清淀粉样蛋白A(SAA)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)对儿童过敏性紫癜(HSP)的联合诊断价值。**方法** 选取2018年9月至2022年10月于安徽医科大学附属巢湖医院儿科确诊为HSP患儿98例作为观察组,并选取同期健康儿童98名作为对照组,比较两组患儿的一般资料以及SAA、hs-CRP、IL-6水平,并通过多因素 Logistic 回归分析HSP的独立影响因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析SAA、hs-CRP、IL-6单独以及联合检测对HSP的诊断价值。**结果** 观察组患儿的SAA、hs-CRP、IL-6水平均明显高于对照组,差异具有统计学意义($t=31.566, 29.430, 26.857, P<0.05$)。单因素分析结果显示, Hp感染、药物过敏史、家族史与HSP发生有关($\chi^2=27.000, 11.696, 5.548, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清SAA、hs-CRP、IL-6、HP感染为HSP的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线结果显示, SAA、hs-CRP、IL-6单独检测以及联合检测诊断HSP的曲线下面积(AUC)为0.894、0.701、0.769、0.920。**结论** SAA、hs-CRP、IL-6联合检测对儿童HSP具有较高的诊断价值,值得临床进行推广。

[关键词] 血清淀粉样蛋白A; 超敏C反应蛋白; 白细胞介素-6; 过敏性紫癜

The combined diagnostic value of SAA, hs CRP and IL - 6 in children with henoch schonlein purpura

ZHOU Chunrong*, ZHANG Baohui, REN Lei

(Department of Pediatrics, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chaohu, Anhui, China, 238000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the combined diagnostic value of serum amyloid A (SAA), high-sensitivity C-reactive protein (hs CRP) and interleukin-6 (IL-6) in children with henoch schonlein purpura (HSP). **Methods** From September 2018 to October 2022, 98 children diagnosed as HSP in the Department of Pediatrics of Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University were selected as the observation group, and 98 healthy children in the same period were selected as the control group. The general data, SAA, hs CRP, and IL-6 levels between the two groups of children were compared, and the independent influencing factors of HSP were analyzed by multivariate logistic regression. The diagnostic value of SAA, hs CRP, and IL-6 alone and in combination for HSP was analyzed using the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The levels of SAA, hs CRP and IL-6 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t=31.566, 29.430, 26.857, P<0.05$). Univariate analysis showed that Hp infection, drug allergy history and family history were related to the occurrence of HSP ($\chi^2=27.000, 11.696, 5.548, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that serum SAA, hs CRP, IL-6 and HP infection were independent risk factors for HSP ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of SAA, hs CRP, IL-6 detection alone and in combination for diagnosing HSP were 0.894, 0.701, 0.769, 0.920. **Conclusion** The combined detection of SAA, hs CRP and IL-6 has a high diagnostic value for children with HSP and is worthy of clinical promotion.

[KEY WORDS] Serum amyloid A; High sensitive C-reactive protein; Interleukin-6; Henoch Schonlein purpura

基金项目:安徽省公益性研究联动计划项目(15011d04060)

作者单位:安徽医科大学附属巢湖医院儿科,安徽,巢湖 238000

*通信作者:周春荣, E-mail: zcr212@126.com

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein Purpur, HSP)是常见于儿童时期的一种疾病,它是由IgA介导的血管变态反应性、出血性疾病。作为一种多系统疾病,HSP发病时常会累及患儿的皮肤、关节、胃肠道以及肾脏等器官^[1]。该疾病有黏膜以及皮肤之下出现瘀斑以及瘀点,伴有一定的腹痛、关节肿痛或出现蛋白尿等临床表现^[2]。目前HSP尚无统一标准的临床检验标志物,因此,寻找能够诊断HSP的血清学指标是十分必要的。有研究表明,HSP发病与感染、食物以及药物等因素有关,由于体液免疫、细胞免疫、细胞因子以及免疫球蛋白等介质的因素,使得机体诱发HSP。血清淀粉样蛋白A(Serum amyloid A, SAA)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是常见的炎症指标,其中SAA是一种敏感的急性相蛋白;hs-CRP是血浆中的一种C反应蛋白,主要应用于心血管疾病、新生儿细菌感染以及肾移植等方面;IL-6则作为趋化因子家族中的一种细胞因子,是常见的炎症反应因子^[3-5]。本研究通过探讨血清SAA、hs-CRP、IL-6单独以及联合检测对HSP的诊断价值,以期临床上诊断HSP提供参考价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年9月至2022年10月于安徽医科大学附属巢湖医院儿科确诊为HSP患儿98例作为观察组,并选取同期健康儿童98名作为对照组。纳入标准:①符合《紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)》中HSP相关诊断标准^[6];②首次发病入院治疗者;③入组前4周内未使用免疫抑制剂、糖皮质激素、抗菌药物者;④年龄≤14岁;⑤可触性皮疹伴弥漫性腹痛或者是由于肾脏受损导致的血尿以及蛋白尿;⑥任何部位活检显示IgA沉积。排除标准:①合并脏器疾病,如心、肝、肺等脏器疾病;②入组前一个月内发生过感染性疾病;③合并严重器官衰竭、免疫缺陷以及血液系统疾病者;④伴白细胞降低以及血小板降低者;⑤伴血液系统疾病者。患儿监护人均知情并签署同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过问卷调查收集患者性别、年龄、体质量指数、有无(根据家长提供的HP检查报告)幽门螺旋菌(*Helicobacter Pylori*, HP)感染、有无药物

过敏史、有无家族史、家中有无饲养宠物、家中近三个月有无装修、家中有无花草等一般资料。

1.2.2 血清学指标检测

采用非抗凝管收集研究对象清晨空腹静脉血2 mL(确诊患儿收集住院次日清晨空腹静脉血,健康体检者体检首项时抽取),以离心半径10 cm,3 000 r/min,离心10 min,采用酶联免疫吸附法测得SAA、hs-CRP、IL-6水平,试剂盒均购自深圳海思安生物技术有限公司^[7-8]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析;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,组间比较采用 χ^2 检验;采用单因素以及多因素Logistic回归模型分析影响HSP患儿的危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)以及曲线下面积(AUC)分析SAA、hs-CRP、IL-6对HSP的诊断价值;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清SAA、hs-CRP、IL-6水平比较

观察组血清SAA、hs-CRP、IL-6水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组血清SAA、hs-CRP、IL-6比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum SAA, hs CRP and IL-6 between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SAA($\mu\text{g/mL}$)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
观察组	98	4.07±0.46	21.97±6.33	16.71±4.78
对照组	98	1.88±0.51	2.89±1.06	3.45±1.02
t 值		31.566	29.430	26.857
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 影响HSP发生的单因素分析

单因素分析结果显示,性别、年龄、体质量指数、家中有无饲养宠物、家中近三个月装修、家中花草与HSP的发生无关,HP感染、药物过敏史、家族史与HSP发生有关($P < 0.05$)。见表2。

2.3 影响HSP发生的多因素Logistic回归分析

以HSP有无发生(无=0,有=1)作为因变量,以血清SAA、hs-CRP、IL-6、HP感染(无=0,有=1)、药物过敏史(无=0,有=1)、家族史(无=0,有=1)作为自变量进行多因素Logistic回归分析。Logistic回归分析显示,血清SAA、hs-CRP、IL-6、HP感染为影响HSP发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表2 影响HSP发生的单因素分析 $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

影响因素	观察组 (n=98)		对照组 (n=98)		t/ χ^2 值	P值
	n	(%)	n	(%)		
性别	男	42(42.86)	52(53.06)		2.044	0.153
	女	56(57.14)	46(46.94)			
年龄		7.34±2.09	7.61±2.01		0.922	0.358
体质量指数		21.38±2.04	21.87±2.11		1.653	0.100
Hp感染	有	60(61.22)	24(24.49)		27.000	<0.001
	无	38(38.78)	74(75.51)			
药物过敏史	有	23(23.47)	6(6.12)		11.696	0.001
	无	75(76.53)	92(93.88)			
家族史	有	18(18.37)	7(7.14)		5.548	0.019
	无	80(81.63)	91(92.86)			
家中有无饲养宠物	有	45(45.92)	32(32.65)		3.615	0.057
	无	53(54.08)	66(67.35)			
家中近三个月装修	有	18(18.37)	13(13.27)		0.958	0.328
	无	80(81.63)	85(86.73)			
家中有花草	有	14(14.29)	17(17.35)		0.345	0.557
	无	84(85.71)	81(82.65)			

表3 影响HSP发生的多因素 Logistic 回归分析

指标	β 值	SE值	WALD值	OR值	95% CI	P值
SAA	0.742	0.369	4.043	2.100	1.019~4.329	0.044
hs-CRP	0.812	0.331	6.018	2.252	1.177~4.309	0.014
IL-6	0.499	0.241	4.287	1.647	1.027~2.642	0.038
Hp感染	0.487	0.183	7.082	1.627	1.137~2.330	0.008
药物过敏史	0.431	0.253	2.902	1.539	0.937~2.527	0.088
家族史	0.533	0.290	3.378	1.704	0.965~3.008	0.066

2.4 血清SAA、hs-CRP、IL-6对HSP的诊断价值

绘制SAA、hs-CRP、IL-6诊断HSP的ROC曲线,ROC曲线显示SAA、hs-CRP、IL-6以及联合检测诊断HSP对应的AUC为0.894、0.701、0.769、0.920,其对应的约登系数为0.805、0.427、0.446、0.857。联合检测的价值高于单独检测对HSP的诊断价值。见表4、图1。

表4 血清SAA、hs-CRP、IL-6对HSP的诊断价值

指标	临界值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% CI
SAA($\mu\text{g/mL}$)	3.04	0.805	90.2	90.3	0.894	0.857~0.931
hs-CRP(mg/L)	20.87	0.427	68.6	74.1	0.701	0.652~0.883
IL-6(pg/mL)	7.04	0.446	63.9	80.7	0.769	0.664~0.874
联合检测		0.857	93.3	92.4	0.920	0.874~0.989

3 讨论

HSP发病机制较为复杂,主要的病理特征即

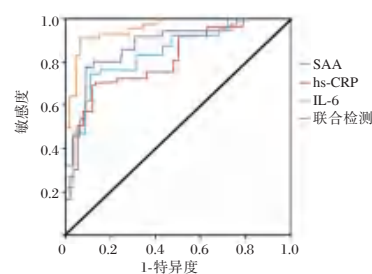


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

是免疫复合物沉积在血管壁从而出现的一系列炎症反应所引起的各种临床症状^[9]。该病对患儿的危害极大,若未及时进行病情管理,患儿易出现反复发作并引起其他并发症,不利于患儿的预后发展。该病在临床上常表现为消化道损伤、肾损伤、皮肤紫癜以及关节炎等四种常见的症状。有研究^[10]认为,机体在刺激因素的作用下,能够在短时间内产生免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)的抗体,并通过IgE介导的变应反应诱发HSP。

SAA是同一簇基因编码多形性蛋白,作为一种急性相蛋白,其主要是由干细胞合成,在体内能够与高密度脂蛋白结合,同时还受IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子的调控,当机体发生炎症反应后,短时间内呈过度表达的状态^[11]。hs-CRP是一种临床诊断中常用的急性时相反应蛋白,由肝细胞合成,是系统性炎症存在的标志之一^[12]。IL-6即是促炎因子也是免疫调节因子,其来源主要为巨噬细胞、单核细胞以及T细胞,机体处于病理状态下可以作为损伤因子参与免疫疾病的发展过程。本研究结果显示,观察组血清SAA、hs-CRP、IL-6水平均高于对照组,且血清SAA、hs-CRP、IL-6为影响HSP发生的独立危险因素。提示血清SAA、hs-CRP、IL-6水平与HSP的发生密切相关。考虑可能原因为:SAA的水平与HSP的病程相关,其含量在机体发生细菌感染以及病毒感染时会大幅上升,在较短时递减内可以达到分值,儿童时期体内SAA的含量较低,当患儿出现感染以及炎症状态时,其含量会迅速提高,且发生微弱炎症以及早期炎症时,其对于炎症的敏感度高于C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)^[13-14]。hs-CRP作为一种急性时相反应蛋白,其水平在机体发生炎症反应时会显著升高,该指标能够通过超敏感技术将测定的范围扩大,从而更好地反应CRP在较微小的范围内的变化。

同时感染作为HSP的独立危险因素,当机体发生感染时,SAA、hs-CRP的水平迅速升高,因此,SAA水平与HSP的发生密切相关。IL-6可以诱导中性粒细胞聚集并通过趋化作用使其集中于炎症部位,使得感染或创伤部位不断聚集中性粒细胞,加重患者的局部炎症反应的损伤程度。除此之外,IL-6还会刺激B淋巴细胞增殖以及分化,使其产生大量的抗体,从而激活机体的体液免疫反应,使得大量的免疫复合物沉积在患儿的血管壁中,不利于患儿血管壁的恢复,进一步加重血管损伤的程度^[15]。

单因素分析结果显示,Hp感染、药物过敏史、家族史与HSP发生有关,且Hp感染是HSP发生的独立危险因素。Hp作为一种存在于胃粘膜上的革兰阴性需氧菌,是一种致病微生物,可以通过长期作为抗原刺激患儿机体,使患儿处于过敏反应状态,从而引发HSP的发生。Hp感染后会引发患儿血液中的氧自由基水平升高,从而损伤血管内皮,使得机体内的免疫炎症因子过度表达,进而是血管内皮的炎症持续发展而发生HSP。同时过敏药物等也可能作为外来抗原刺激免疫系统,形成大量的可溶性免疫复合物,使得患儿发生全身血管炎症以及肾脏免疫损伤等。

此外,本研究对血清SAA、hs-CRP、IL-6联合检测诊断HSP的价值进行评估,结果发现,其诊断HSP的ROC曲线的AUC为0.920,高于三者单独检测的预测价值。

综上所述,血清SAA、hs-CRP、IL-6与HSP的发生具有一定的关系,且血清SAA、hs-CRP、IL-6联合检测对HSP具有较高的诊断价值,可以为临床诊断HSP提供参考。

参考文献

[1] Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Henoch-Schönlein Purpura in Children: An Updated Review[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2020, 16(4):265-276.

[2] Reamy BV, Servey JT, Williams PM. Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis): Rapid Evidence Review[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 102(4):229-233.

[3] Webb NR. High-Density Lipoproteins and Serum Amyloid A (SAA)[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(2):7.

[4] 洪焰,赵化成,姚飞,等. 含铂四联疗法与益生菌补充治疗幽门螺旋杆菌感染的效果及对老年患者TNF- α 、hs-CRP、IL-6的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(20):4977-4979.

[5] 李真,赵勇,李俊杰,等. IL-6、PCT、hs-CRP和WBC在新生儿细菌感染性疾病早期诊断中的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(8):1-5.

[6] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(9):647-651.

[7] 肖丕娟,李娟,李彩文,等. 射频消融术后有氧运动对房颤患者ACE2、Ang II、Ang-(1-7)表达及预后影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(12):2008-2012.

[8] 李娇,李彩霞,于晓婷. 过敏性紫癜儿童病例照顾者延续护理需求现状调查及影响因素[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(7):892-895.

[9] Liu C, Luo L, Fu M, et al. Analysis of children with Henoch-Schönlein purpura secondary to infection [J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(3):803-810.

[10] 宋丹阳,江雅静,刘昱,等. 过敏性紫癜患儿血清免疫指标及白细胞介素-6水平与疾病复发的相关性分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(10):1026-1029.

[11] 江颖仪,李德宪,劳穗华,等. 血清淀粉样蛋白A、降钙素原、超敏C反应蛋白检测对肺结核合并肺炎的诊断价值[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(3):453-458.

[12] 史际华,崔建娇. 冠心病患者CTRP9、APN、SAA、hs-CRP水平与冠脉斑块稳定性的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(14):3365-3368.

[13] 苗丰,董琳琳,丰晨然,等. 青紫颗粒抑制卵蛋白致过敏性紫癜大鼠血清免疫复合物保护肾组织作用[J]. *中南药学*, 2020, 18(5):756-760.

[14] 石祖亮,胡洪波,杨林,等. 超敏C-反应蛋白与降钙素原和血清淀粉酶样蛋白A检测对新生儿早期感染的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(12):1896-1899+1903.

[15] 王涛,邓玉兰. 过敏性紫癜患儿外周血管内皮生长因子、白细胞介素及B淋巴细胞的检测意义[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(35):21-24.

(上接第767页)

[12] 陶海兵,余昆,刘欣伟,等. 关节镜清理联合抗生素骨水泥链珠植入治疗前交叉韧带重建术后感染1例[J]. *创伤与急危重病医学*, 2020, 8(1):67-68.

[13] 田苗,许济,陈斌,等. 带状疱疹患者血清中ESR、CRP、IL-1、免疫球蛋白与后遗神经痛的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(1):173-176+180.

[14] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites

of Inflammation and Infection[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:754.

[15] Hunter S, Baker JF. Early CRP Trends in Childhood Osteomyelitis Predict Complicated Disease [J]. *J Pediatr Orthop*, 2022, 10:1097.

[16] 何梅梅,朱义朗,尚晓娟,等. 炎症标志物与新型冠状病毒肺炎患者病情程度关系[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(3):247-249+253.

CHF患者血小板参数及凝血功能水平与心功能指标的关系

李冬雪 藏学峰 高梦琦 马为*

[摘要] **目的** 探究慢性心力衰竭(CHF)血小板参数及凝血功能水平与心功能指标的关系。**方法** 选取2021年4月至2022年5月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的110例CHF患者的临床资料,设为观察组;取同期100名健康体检者为对照组。比较两组入院时的血小板参数[血小板分布宽度(PDW)、平均血小板体积(MPV)、血小板计数(PLT)、血小板比容(PCT)]、凝血功能指标[纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)]与心功能指标[N端-B型钠尿肽前体(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)]水平;比较不同心功能分级CHF患者上述指标水平,分析血小板参数、凝血功能指标与心功能指标的关系。**结果** 观察组入院时的PDW、MPV、FIB、D-D、NT-proBNP、cTnI、CK-MB水平均高于对照组(t 值=8.815、6.939、14.045、36.825、82.928、45.198、50.363),PCT、PLT水平低于对照组(t 值=7.213、22.486),APTT、TT、PT时间短于对照组(t 值=4.700、16.408、19.378),差异均有统计学意义($P<0.05$)。NYHA心功能不同分级Ⅱ级组、Ⅲ级组、Ⅳ级组患者的血小板参数、凝血功能指标、心功能指标比较差异有统计学意义(F 值=8.665、11.569、9.067、5.696、25.050、30.944、4.039、16.713、23.952、103.082、79.970、24.279, $P<0.05$)。NT-proBNP与PDW值呈正相关($r=0.242, P=0.011$);cTnI与D-D呈正相关($r=0.198, P=0.038$),与PCT、PLT呈负相关($r=-0.213、-0.192, P=0.025、0.044$);CK-MB与APTT、PT值呈负相关($r=-0.217、-0.189, P=0.023、0.047$)。**结论** CHF患者的凝血功能参数、血小板参数与心功能指标密切相关,值得临床进一步研究关注。

[关键词] 慢性心力衰竭;血小板参数;凝血功能;心功能

Relationship of platelet parameters and coagulation function and cardiac function indicators in patients with CHF

LI Dongxue, ZANG Xuefeng, GAO Mengqi, MA Wei*

(Department of Critical Care Medicine, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between platelet parameters, coagulation function and cardiac function indicators in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** The clinical data of 110 patients with CHF who were treated in the hospital were retrospectively analyzed and the patients were set as the observation group. 100 healthy subjects with physical examination were enrolled as the control group. The platelet parameters [platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), platelet count (PLT), plateletcrit (PCT)], coagulation function indicators [fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), prothrombin time (PT)] and cardiac function indicators [N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin I (cTnI) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB)] were compared between the observation group and the control group at admission, and the above levels were compared among patients with CHF of different cardiac function grades,

基金项目:北京市自然科学基金(2020-C21)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院重症医学科,北京 100038

*通信作者:马为, E-mail:ningmengyezi2308@163.com

and the relationship among platelet parameters, coagulation function indicators and cardiac function indicators was analyzed. **Results** The PDW, MPV, FIB, D-D, NT-proBNP, cTnI and CK-MB levels in the observation group at admission were higher than those in the control group ($t=8.815, 6.939, 14.045, 36.825, 82.928, 45.198, 50.363$) while the levels of PCT and PLT were lower than those in control group ($t=7.213, 22.486$), and the APTT, TT and PT were shorter than those in control group ($t=4.700, 16.408, 19.378$) ($P<0.05$). There were statistically significant differences in platelet parameters, coagulation function indicators and cardiac function indicators among NYHA cardiac function grade II group, grade III group and grade IV group ($F=8.665, 11.569, 9.067, 5.696, 25.050, 30.944, 4.039, 16.713, 23.952, 103.082, 79.970, 24.279, P<0.05$). NT-proBNP was positively correlated with PDW ($r=0.242, P=0.011$). cTnI was positively correlated with D-D ($r=0.198, P=0.038$) and was negatively correlated with PCT and PLT ($r=-0.213, -0.192, P=0.025, 0.044$). CK-MB was negatively correlated with APTT and PT ($r=-0.217, -0.189, P=0.023, 0.047$). **Conclusion** The coagulation function indicators and platelet parameters in patients with CHF are closely correlated with cardiac function indicators.

[KEY WORDS] Chronic heart failure; Platelet parameters; Coagulation function; Cardiac function

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一种射血分数降低、神经内分泌异常及运动耐力下降的复杂临床综合征^[1]。该病高发于中老年群体及冠心病、高血压患者,呈进行性进展,1年及5年死亡率高达20%及50%^[2]。CHF患者多表现为血液高凝状态,易增加不良心血管事件发生风险。佟菲等^[3]指出凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)是CHF患者院内死亡的独立危险因素。还有报道称血小板活性相关指标与心衰患者的病情进展及预后密切相关,如:樊明振等^[4]发现CHF患者的血小板压积与左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)呈明显正相关;王婷等^[5]证明血小板体积分布宽度(platelet distribution width, PDW)是CHF患者预后不良的独立预测因子。但关于CHF患者血小板参数、凝血功能指标与心功能指标的关系还需更多临床研究支持。故本研究选取110例CHF患者的临床资料,探究上述3类指标的关系,以期对CHF的临床诊疗提供有价值参考,现汇报如下。

1 治疗与方法

1.1 一般资料

选取2021年4月至2022年5月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的110例CHF患者的临床资料,纳入观察组。纳入标准:①经临床诊疗确诊,符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)》^[6]中CHF诊疗标准;②年龄>18岁;③纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)^[7]心功能分级II~IV级,LVEF≤45%。排除标准:①临

床资料不全者;②合并心源性休克、原发性凝血功能障碍者;③有血栓史或3个月内手术史者;④入组前1个月应用抗血栓、抗凝药物者;⑤合并神经系统疾病、免疫系统疾病、肝肾功能障碍及恶性肿瘤者。选取100名同期年龄段相同的健康体检者纳入对照组,要求受试者近期无急性感染,无慢性疾病,无精神异常,未合并恶性肿瘤,未服用免疫抑制剂、抗炎性药物、抗凝药物等影响观察指标水平的药物。其中观察组男68例,女42例;平均(81.77±7.03)岁;体质量指数(22.10±1.35)kg/m²;吸烟19例;高血压12例;糖尿病5例。对照组男59名,女41名,平均(81.96±8.10)岁;体质量指数(22.41±1.63)kg/m²;吸烟16例;无高血压、糖尿病。两组性别、年龄、体质量指数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者家属已签署知情同意书。

1.2 方法

留取所有受试者的清晨外周静脉血4 mL,室温下3 500 r/min离心10 min,离心半径10 cm,采用ACLTOP700全自动凝血分析仪(美国Beckman Coulter)测定血浆D-二聚体(D-Dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平;采用RAMP200全自动免疫化学发光仪(瑞士Roche)测定血清N端-B型钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)水平;采用酶标仪以酶联免疫法测定血清肌酸激酶同工酶(creatinine kinase isoenzyme, CK-MB)水平;采用Sysmes-XE5000全自动血细胞分析仪进行血小板计数(platelet count, PLT)、平均

血小板体积(mean platelet volume, MPV)、PDW、血小板比容(plateletcrit, PCT)测定;采用全自动凝血分析仪进行活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)水平测定。

1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0统计软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,所有数据均行正态分布检验,组间比较采用独立样本 t 检验;不同心功能分级CHF患者的实验室指标比较采用重复测量方差分析;Pearson相关系数分析本组110例CHF患者血小板参数、凝血功能与心功能指标的关系;计数资料比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组入院时的实验室指标比较

观察组入院时的PDW、MPV、FIB、D-D、NT-proBNP、cTnI、CK-MB水平高于对照组,PCT、PLT水平低于对照组,APTT、TT、PT时间短于对照组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同心功能分级CHF患者实验室指标比较

110例观察组患者中NYHA心功能分级Ⅱ级39例(35.45%),Ⅲ级50例(45.45%),Ⅳ级21例(19.09%);三组血小板参数、凝血功能指标、心功能指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中Ⅳ级组的PDW、MPV、FIB、D-D、NT-proBNP、cTnI、CK-MB水平明显高于Ⅱ级、Ⅲ级组,PCT、PLT、APTT、TT、PT水平明显低于Ⅱ级、Ⅲ级组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组入院时的血小板参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of platelet parameters between the two groups at admission ($\bar{x} \pm s$)

指标	分类	观察组 (n=110例)	对照组 (n=100例)	t 值	P 值
血小板参数	PDW(%)	15.25±2.03	13.08±1.46	8.815	<0.001
	PCT(%)	0.19±0.06	0.26±0.08	7.213	<0.001
	PLT($\times 10^9/L$)	126.32±20.33	210.15±32.78	22.486	<0.001
	MPV(fL)	9.25±1.02	8.10±1.37	6.939	<0.001
凝血功能指标	FIB(g/L)	4.09±0.58	3.10±0.42	14.045	<0.001
	D-D(mg/L)	0.55±0.10	0.18±0.01	36.825	<0.001
	APTT(s)	26.78±5.17	30.15±5.21	4.700	<0.001
	TT(s)	14.26±1.06	17.02±1.37	16.408	<0.001
心功能指标	PT(s)	8.96±1.24	12.06±1.05	19.378	<0.001
	NT-proBNP (ng/L)	312.38±26.42	72.41±12.37	82.928	<0.001
	cTnI(pg/L)	2.11±0.46	0.03±0.01	45.198	<0.001
	CK-MB(U/L)	62.45±9.11	15.37±2.19	50.363	<0.001

2.3 观察组血小板参数、凝血功能指标与心功能指标的关系

Pearson相关系数分析显示,血清NT-proBNP水平与PDW水平呈正相关($r=0.242, P=0.011$);血清cTnI水平与D-D水平呈正相关($r=0.198, P=0.038$),与PCT、PLT呈负相关($r=-0.213, -0.192, P=0.025, 0.044$);血清CK-MB水平与APTT、PT值呈负相关($r=-0.217, -0.189, P=0.023, 0.047$)。见表3。

3 讨论

CHF是一种终末期心脏疾病,患者由于心肌收缩力异常,心室负担加重,导致体循环压力升高,引发组织器官灌注不足及瘀血等并发症^[8]。CHF呈慢性进展,治疗过程中应注重对患者心功能监测,调整治疗方案,以改善预后。血小板参数

表2 不同心功能分级CHF患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of laboratory indicators among patients with CHF of different cardiac function grades ($\bar{x} \pm s$)

指标	分类	Ⅱ级组(n=39例)	Ⅲ级组(n=50例)	Ⅳ级组(n=21例)	F 值	P 值
血小板参数	PDW(%)	14.55±1.10 ^a	15.26±2.01 ^a	16.53±2.08	8.665	<0.001
	PCT(%)	0.22±0.08 ^{ab}	0.18±0.04 ^a	0.15±0.03	11.569	<0.001
	PLT($\times 10^9/L$)	133.18±21.02 ^a	127.24±18.25 ^a	111.39±16.72	9.067	<0.001
	MPV(fL)	9.02±0.74 ^a	9.19±0.89 ^a	9.82±1.13	5.696	0.004
凝血功能指标	FIB(g/L)	3.80±0.45 ^{ab}	4.03±0.51 ^a	4.77±0.62	25.050	<0.001
	D-D(mg/L)	0.48±0.06 ^{ab}	0.57±0.05 ^a	0.63±0.13	30.944	<0.001
	APTT(s)	27.99±5.20 ^a	26.73±3.70 ^a	24.65±4.01	4.039	0.020
	TT(s)	15.01±1.09 ^{ab}	14.49±1.10 ^a	12.32±1.02	16.713	<0.001
心功能指标	PT(s)	9.79±1.30 ^{ab}	8.90±1.15 ^a	7.56±1.08	23.952	<0.001
	NT-proBNP(ng/L)	284.63±20.06 ^{ab}	311.02±23.58 ^a	367.15±17.02	103.082	<0.001
	cTnI(pg/L)	1.72±0.27 ^{ab}	2.08±0.32 ^a	2.91±0.51	79.970	<0.001
	CK-MB(U/L)	56.12±8.25 ^{ab}	63.13±8.64 ^a	72.59±10.02	24.279	<0.001

注:与Ⅳ级组比较,^a $P < 0.05$;与Ⅲ级组比较,^b $P < 0.05$ 。

表3 观察组血小板参数、凝血功能指标与心功能指标的关系

Table 3 Relationship between platelet parameters, coagulation function indicators and cardiac function indicators in observation group

指标	统计值	NT-proBNP	cTnI	CK-MB
PDW	r值	0.242 ^a	0.064	0.041
	P值	0.011	0.505	0.670
PCT	r值	-0.113	-0.213 ^a	-0.102
	P值	0.238	0.025	0.288
PLT	r值	-0.05	-0.192 ^a	-0.089
	P值	0.957	0.044	0.356
MPV	r值	0.097	0.058	0.100
	P值	0.311	0.550	0.297
FIB	r值	0.108	0.111	0.049
	P值	0.262	0.248	0.612
D-D	r值	0.086	0.198 ^a	0.069
	P值	0.374	0.038	0.475
APTT	r值	-0.122	-0.145	-0.217 ^a
	P值	0.204	0.131	0.023
TT	r值	-0.119	-0.173	-0.124
	P值	0.218	0.071	0.198
PT	r值	-0.089	-0.012	-0.189 ^a
	P值	0.357	0.904	0.047

注:^aP<0.05。

及凝血功能指标测定方便、快捷,在CHF患者的病情进展及预后评估中具有良好前景。血小板来源于骨髓成熟的巨核细胞,呈圆盘形,具有凝血、止血、参与内皮修复的功能,其形态和大小可随机体内环境改变^[9]。FIB、APTT、TT、PT、D-D是临床常用的凝血功能指标,其中FIB水平升高可增加全血粘度,刺激血管平滑肌细胞,引发血管壁异常及血液成分改变^[10],D-D是血液高凝状态及纤溶过程中特异性较好的标志物^[11]。本研究证明血小板参数与凝血功能指标水平与CHF患者心功能指标相关,可指导临床病情评估。

本研究结果显示,观察组入院时的PDW、MPV、FIB、D-D水平高于对照组,PCT、PLT水平低于对照组,APTT、TT、PT时间短于对照组,提示CHF患者存在不同程度的血液高凝状态及微血栓形成状态。进一步病情严重程度分级比较发现,Ⅳ级组的PDW、MPV、FIB、D-D、NT-proBNP、cTnI、CK-MB水平明显高于Ⅱ级、Ⅲ级组,PCT、PLT、APTT、TT、PT水平明显低于Ⅱ级、Ⅲ级组,表明CHF患者血液高凝及微血栓症状随着心功能分级的增加而加剧,猜测这与患者血管内皮功能损伤相关。CHF生理机制较为复杂,由凝血因子、血管性血友病因子等多种细胞因子共同调控,患

者由于组织缺血、缺氧造成交感神经过度兴奋和血管内皮细胞损伤脱落,促进肾上腺素合成及血管紧张素的分泌,激活血小板,促使凝血酶、血栓素等凝血因子高表达,从而导致血栓形成^[12]。另外,激活的血小板粘附于血管壁,可促进生长因子分泌,进一步调控血管重构,推进疾病进展。报道称CHF患者入院时的血浆D-D水平有助于对患者进行危险分级,较高的D-D水平可增加全因死亡风险^[13]。郝新宇等^[14]证明PDW、MPV与脑梗死CISS分型呈显著正相关。一项90d生存率分析显示,高FIB水平(≥ 284 mg/dL)是独立预测CHF急性加重患者死亡的有效指标^[15]。上述研究均为血小板参数、凝血功能指标与心脑血管疾病严重程度密切相关提供理论支持。

NT-proBNP可有效反映患者心肌舒张及血管容量增加,其半衰期长,体外稳定性好,便于检测^[16]。调节蛋白cTnI和CK-MB是临床常用的心功能标志物,可用于多种心血管疾病的早期诊断及预后评估^[17]。本研究对上述心功能指标与血小板参数、凝血功能指标的关系进行分析,结果显示血清NT-proBNP与PDW水平呈正相关;cTnI水平与D-D水平呈正相关,与PCT、PLT水平呈负相关;CK-MB水平与APTT、PT值呈负相关。证明血小板及凝血功能指标可用于CHF患者心功能评估指导。李斌等^[18]以591例冠心病心衰患者为受试对象,以NT-proBNP水平分为轻度及重度心衰组,发现PDW随着患者病情加重而升高,与左心房直径及NT-proBNP水平呈正相关,与LVEF呈负相关。

综上所述,CHF患者血小板参数、凝血功能水平与心功能指标密切相关,值得临床进一步研究关注。

参考文献

- [1] Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [2] Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure [J]. J Card Fail, 2021, 27(12): 1404-1444.
- [3] 佟菲,王传合,韩苏,等.凝血酶原活动度与慢性心力衰竭院内死亡相关性研究[J].中国实用内科杂志,2020,40(8): 657-661.
- [4] 樊明振,吴农田,王坤,等.慢性心力衰竭患者血小板指标与左心室射血分数的关系[J].岭南心血管病杂志,2021,27(2): 163-166.

(下转第779页)

糖尿病患者并发肛周脓肿的临床特点及与HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2的相关性

靳玉洁* 王勇 李爱然 靖艳 耿蕾

[摘要] 目的 分析糖尿病(DM)患者并发肛周脓肿的临床特点及与糖化血红蛋白 A_{1c}(HbA_{1c})、白细胞计数(WBC)、激活素 A(ACTA)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的相关性。方法 选取2019年2月至2022年5月期间邢台市第五医院收治的100例DM患者,根据患者是否并发肛周脓肿分为并发组($n=22$)和非并发组($n=78$),分析DM患者并发肛周脓肿的病原菌检出情况,比较两组患者基线资料及血清HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2水平,分析糖尿病并发肛周脓肿与上述血清指标的相关性。结果 42份样本中有36份检测出细菌,其阳性率为85.71%;36份标本中检测出38株细菌,34份为单一感染,2份为混合感染;38株细菌中有26株革兰氏阴性菌,以大肠埃希菌(36.84%)、肺炎克雷伯菌(18.42%)为主;10株革兰氏阳性菌,以金黄色葡萄球菌(15.79%)为主;2株真菌为白假丝酵母(5.26%);并发组血清HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2水平均高于非并发组,差异有统计学意义($t=2.192$ 、 16.018 、 9.134 、 6.105 , $P<0.05$);经Pearson相关性分析结果显示,DM合并肛周脓肿与HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2呈正相关($r=0.563$ 、 0.472 、 0.785 、 0.681 , $P<0.05$)。结论 合理使用抗生素控制感染,密切监测血清HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2水平可作为预防、治疗DM并发肛周脓肿的依据。

[关键词] 糖尿病;肛周脓肿;HbA_{1c};WBC;ACTA;MMP-2

Clinical characteristics of patients with diabetes mellitus complicated with perianal abscess and the correlation with HbA_{1c}, WBC, ACTA and MMP-2

JIN Yujie*, WANG Yong, LI Airan, JING Yan, GENG Lei

(Department of Surgery, the Fifth Hospital of Xingtai City, Xingtai, Hebei, China, 054000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the clinical characteristics of patients with diabetes mellitus (DM) complicated with perianal abscess, and the correlation with glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), white blood cell count (WBC), activin A (ACTA) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2). **Methods** The clinical data of 100 patients with DM admitted to the hospital from February 2019 to May 2022 were retrospectively analyzed. According to the presence or absence of perianal abscess, the patients were divided into the complication group ($n=42$) and the non-complication group ($n=58$). The pathogens of perianal abscess were analyzed. The baseline data and serum HbA_{1c}, WBC, ACTA and MMP-2 levels were compared between the two groups. The correlation between perianal abscess and these serum indexes was analyzed. **Results** Bacteria were detected in 36 samples, with a positive rate of 85.71%. In the 36 samples, 38 pathogen strains were detected, including 34 samples of single infection and 2 samples of mixed infection. Among the 38 pathogen strains, there were 26 strains of Gram-negative bacteria dominated by *Escherichia coli* (36.84%) and *Klebsiella pneumoniae* (18.42%), 10 strains of Gram-positive bacteria dominated by *Staphylococcus aureus* (15.79%), and 2 strains of fungi [*Candida albicans* (5.26%)]. Serum HbA_{1c}, WBC, ACTA and MMP-2 levels in the complication group were higher than those in the non-complication group ($t=2.192$, 16.018 , 9.134 , 6.105 , $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that DM complicated with perianal abscess was positively correlated

基金项目:邢台市市级科技计划自筹经费项目(2022ZC196)

作者单位:邢台市第五医院外科,河北,邢台 054000

*通信作者:靳玉洁, E-mail:jinyujie202210@163.com

with HbA_{1c}, WBC, ACTA, and MMP-2 ($r=0.563, 0.472, 0.785, 0.681, P<0.05$). **Conclusion** Rational use of antibiotics to control infection and close monitoring of serum HbA_{1c}, WBC, ACTA, MMP-2 levels can be used as the basis for the prevention and treatment of DM complicated with perianal abscess.

[KEY WORDS] Diabetes mellitus; Perianal abscess; HbA_{1c}; WBC; ACTA; MMP-2

糖尿病(Diabetes, DM)是以高血糖为特征的代谢类疾病,现阶段,由于饮食结构及生活方式的改变,该疾病已成为常见疾病^[1]。该疾病治疗的重点在于控制血糖,并使其处于正常水平。临床中DM可诱发多种并发症,其中肛周脓肿较为常见,主要是患者肛管直肠周围软组织出现感染,伴随着化脓形成脓腔,其症状包括肛周红肿、剧痛,严重会导致脓毒症、败血症等发生,严重威胁患者生命健康^[2]。故临床需分析其临床特征,早期诊断该疾病并及时采取有效治疗措施。DM会引起血糖波动,导致机体防御机制损伤,继而引起抗感染力下降,增加肛周脓肿发生风险^[3]。糖化血红蛋白A_{1c}(glycosylated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})是衡量机体糖代谢水平的常见指标;肛周脓肿是一种细菌感染,该疾病的发生与炎症显著相关,白细胞计数(White blood cell count, WBC)为感染学常见指标,而激活素A(Activin A, ACTA)、基质金属蛋白酶-2(Matrix metalloproteinase-2, MMP-2)为常见的炎症因子和促炎因子^[4]。鉴于此,本研究主要探讨DM患者并发肛周脓肿的临床特点及与HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年2月至2022年5月期间邢台市第五医院收治的100例DM患者,依据患者是否并发肛周脓肿分为并发组($n=22$)和非并发组($n=78$)。纳入标准:①所有患者均符合DM相关诊疗标准^[5];②合并肛周脓肿患者符合《肛周脓肿临床诊治中国专家共识》^[6]中的相关诊断标准;③患者临床资料完整。排除标准:①精神异常者;②合并器质异常者;③合并患有恶性肿瘤者。两组患者基线资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,患者及其家属对本次研究知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本收集和病原菌检测

麻醉,常规消毒,在无菌条件下借助注射器局部

穿刺抽吸脓液2 mL,送检;将收集的肛周脓液收集于增菌培养瓶中,于BACT/ALERT 3D培养仪器中进行细菌培养,细菌鉴定使用梅里埃VITEK2 Compact全自动微生物鉴定仪(法国梅里埃公司生产)。

1.2.2 血清HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2水平检测

取患者空腹静脉血5 mL,于离心机中进行常规离心,转速、离心半径、离心时间分别对应3 000 r/min、10 cm、10 min,取血清于冰箱中保存。记录WBC、HbA_{1c}水平借助高压液相色谱分析法进行检测,ACTA水平借助酶联免疫吸附法检测,MMP-2水平采用96T型MMP-2试剂盒(睿信生物有限公司)检测。

表1 两组患者基线资料对比 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

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

组别	n	性别		年龄(岁)	糖尿病病程(年)	体质量指数(kg/m ²)
		男	女			
并发组	22	12(54.55)	10(45.45)	52.36±5.39	5.18±0.78	23.14±2.35
非并发组	78	48(61.54)	30(38.46)	52.14±5.56	5.09±0.86	23.28±2.29
χ^2/t 值		0.350		0.164	0.442	0.252
P值		0.554		0.869	0.660	0.802

1.3 观察指标

①统计DM患者合并肛周脓肿情况。②分析DM合并肛周脓肿的病原菌的临床特点。③比较两组患者血清HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2水平。④分析DM合并肛周脓肿与HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2相关性。

1.4 统计学方法

使用SPSS 20.0统计软件进行统计处理,计数资料采取 [$n(\%)$] 描述,组间比较采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以Pearson相关性分析DM合并肛周脓肿与HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2之间的关系,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DM合并肛周脓肿患者病原菌分布特点

42份样本中有36份检测出细菌,其阳性率为

85.71%；36份标本中检测出38株细菌，34份为单一感染，2份为混合感染；38株细菌中有26株革兰氏阴性菌，以大肠埃希菌(36.84%)、肺炎克雷伯菌(18.42%)为主；10株革兰氏阳性菌，以金黄色葡萄球菌(15.79%)为主；2株真菌为白假丝酵母(5.26%)。见表2。

表2 DM合并肛周脓肿患者病原菌分布特点 [n(%)]

Table 2 Distribution characteristics of pathogens in patients with DM complicated with perianal abscess [n(%)]

病原菌	株数
革兰氏阴性菌	26(68.42)
大肠埃希菌	14(36.84)
肺炎克雷伯菌	7(18.42)
铜绿假单胞菌	3(7.89)
鲍曼不动杆菌	2(5.26)
革兰氏阳性菌	12(31.58)
金黄色葡萄球菌	6(15.79)
草绿色链球菌	4(10.53)
粪肠球菌	2(5.26)
真菌	2(5.26)
白假丝酵母	2(5.26)
合计	38(100.00)

2.2 两组患者血清HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2水平比较

并发组血清HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2水平均高于非并发组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者血清HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum HbA_{1c}, WBC, ACTA and MMP-2 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HbA _{1c} (%)	WBC ($\times 10^9/L$)	ACTA ($\mu g/L$)	MMP-2 (ng/mL)
并发组	22	12.35 \pm 1.58	5.38 \pm 0.68	52.14 \pm 5.62	156.38 \pm 16.38
非并发组	78	11.69 \pm 1.14	3.25 \pm 0.51	41.36 \pm 4.67	135.24 \pm 14.02
t值		2.192	16.018	9.134	6.105
P值		0.031	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 DM合并肛周脓肿与HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2相关性分析

经Pearson相关性分析结果显示，DM合并肛周脓肿与HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2呈正相关($r=0.563、0.472、0.785、0.681, P < 0.05$)。

3 讨论

肛周脓肿主要是由于肛门附近软组织发生感染而呈现的化脓性疾病。现阶段，DM并发肛周脓

肿的发病率呈逐年升高趋势，其主要原因在于DM患者机体防御功能下降、免疫功能低下等，使患者易并发感染，而高血糖致使血浆渗透压升高，继而促进细菌大量繁殖^[7]。肛周脓肿需要及时切开引流治疗，若延误治疗，伴随着感染扩散，可能会导致肛周会阴部发生坏死性筋膜炎，甚至危及生命^[8]。因此分析DM并发肛周脓肿患者的临床特点，并采取有效的治疗措施进行治疗，对控制病情发展及提升生活质量有积极的临床意义。

在本次研究中，100例DM患者中合并患有肛周脓肿22例(22.00%)，说明DM合并肛周脓肿的发生率较高。分析DM合并肛周脓肿患者病原菌分布特点发现，42份样本中有36份检测出细菌，共检测出38株细菌，34份为单一感染，2份为混合感染；38株细菌中有26株革兰氏阴性菌，以大肠埃希菌(36.84%)、肺炎克雷伯菌(18.42%)为主；10株革兰氏阳性菌，以金黄色葡萄球菌(15.79%)为主；2株真菌为白假丝酵母(5.26%)。说明DM患者并发肛周脓肿以单一感染为主，其中主要感染病原菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌，与李英等^[9]研究结果大致相同。大肠埃希菌存在与肠道中，为人体不可缺少的一种细菌；肺炎克雷伯菌主要存在于机体呼吸道中，当患者免疫力不足时，经呼吸道转于肠道；金黄色葡萄球菌常见于皮肤表面及上呼吸道黏膜^[10]。DM患者血糖水平持久性高，中性粒细胞活性受到影响，致使细胞免疫及吞噬细胞功能异常，继而引起并发症，以肛周脓肿最多见^[11]。其次，抗生素的不规范使用，也会加重感染。HbA_{1c}主要反映体内糖代谢水平，其水平越高，血红蛋白对氧的结合能力越强，致使不易释放氧，导致局部组织长期缺氧，逐渐产生DM并发症的病理基础；同时使组织蛋白发生非酶糖化反应，蛋白质功能及构型因此发生改变，呈现蛋白质代谢紊乱、负氮平衡，这与肛周脓肿关系密切^[12]。肛周脓肿属于细菌感染，WBC是人体血液中重要的一类血细胞，当机体处于感染、炎症状态下，其水平会异常升高。在卢懿等^[13]研究中，WBC为DM并发肛周脓肿的独立危险因素。ACTA是机体重要的炎症因子，也是细胞间信号传递分子，能诱导中胚层发育、生长，其水平异常升高，表示组织受损程度严重，机体存在炎症反应^[14]。MMP-2分布于多种器官与组织中，具有多种生理、病理作用，由中性粒细胞、内皮细胞合成

与分泌,参与炎症反应、组织破坏等过程。研究显示,MMP-2水平越高,机体炎症反应越剧烈^[15]。本研究结果显示,并发组血清HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2水平均高于非并发组,说明DM患者并发肛周脓肿与血清HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2水平有关。进一步Pearson相关性分析结果显示,DM合并肛周脓肿与HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2呈正相关,说明HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2表达水平越高,DM合并肛周脓肿病情越严重。

综上所述,合理使用抗生素控制感染,密切监测血清HbA_{1c}、WBC、ACTA、MMP-2水平是预防、治疗DM并发肛周脓肿的关键。

参考文献

- [1] Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2021,99(1):256-266.
- [2] 邓台燕,王万里,吴彬. 2型糖尿病合并肛周脓肿患者病原菌分布及耐药性分析[J]. *传染病信息*, 2019, 32(5): 425-427.
- [3] 范陈良,李小四,龚黎. 2型糖尿病并发感染患者危险因素,病原学检测及其预后分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(23):2925-2927.
- [4] 刘冰,杨有名,赵建民. 苦劳汤坐浴辅助内口虚挂线治疗高位肛周脓肿的临床研究[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(3):432-434.
- [5] 周盛鹏,谢锦桃,刘军,等. 美国糖尿病协会2008糖尿病诊疗指南(上)[J]. *中国全科医学*, 2008, 11(12):1259-1261.
- [6] 中国医师协会肛肠医师分会指南工作委员会. 肛周脓肿临床诊治中国专家共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(4):456-457.
- [7] 廖一帆. 多学科联动护理对糖尿病合并肛周脓肿患者术后后的影响[J]. *糖尿病新世界*, 2021,24(17):157-160+165.
- [8] 石健,孙春元,鲍炳州,等. 吗啉硝唑治疗肛周脓肿根治术后感染的临床疗效[J]. *中华普通外科杂志*, 2021,36(1):50-52.
- [9] 李英,曹科峰. 肛周脓肿和肛瘘患者的病原菌分布及其与血清MMP-2、IL-17A水平的相关性[J]. *中国微生态学杂志*, 2021,33(5):569-572+576.
- [10] 王文扬. 2015-2017年台州地区肛周脓肿患者大肠埃希菌的耐药性分析[J]. *现代实用医学*, 2019, 31(9):1202-1204.
- [11] 张丽华,李爱伏. 血清降钙素原,白细胞介素6,肿瘤坏死因子 α 在糖尿病合并感染患者中的变化及临床意义[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(1):53-56.
- [12] 顾淑君,张秋伊,周正元,等. 糖化血红蛋白变异指数与2型糖尿病患者糖尿病慢性并发症的相关性研究[J]. *华南预防医学*, 2021,47(4):431-435.
- [13] 卢懿,梁芳,魏冉,等. 糖尿病患者并发肛周脓肿的风险因素分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019(2):69-70+73.
- [14] 董智宇. 祛毒生肌汤联合水凝胶敷料对肛周脓肿术后愈合效果、肛周疼痛及血清CRP、ACTA水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(28):3102-3105.
- [15] 宣学习,张宇,张华,等. 复方七芍降压片通过调控MMP-2/TIMP-2对冠心病大鼠血管重塑及动态血压的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(2):229-234.

(上接第775页)

- [5] 王婷,赵连山,张亮,等. 血小板体积分布宽度评估急性心力衰竭患者预后的价值[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2022, 22(3): 4668-4673.
- [6] 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. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(10): 936-947.
- [7] Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019,8(23):e014240.
- [8] Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment [J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16(1): 99-106.
- [9] 郑茜,胡凡磊. 血小板作为系统性红斑狼疮中自身抗原的重要来源[J]. *中华风湿病学杂志*, 2021, 25(9): 648-648.
- [10] 徐小尚,蔡蓓蓓,章龙珍. 纤维蛋白原与前白蛋白比值对肝细胞癌术后预后的预测价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(18): 3224-3228.
- [11] 毛进,潘必慧,尹华,等. 活化部分凝血活酶时间和D-二聚体在慢性淋巴细胞白血病中的预后价值[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(5): 425-427.
- [12] 周蕾,高占强. 心力衰竭合并心房颤动患者凝血指标、生化指标与静脉血栓发生情况分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(18): 50-53.
- [13] Yan W, Liu J, Liu H, et al. Elevated D-dimer levels predict adverse outcomes in hospitalised elderly patients with chronic heart failure [J]. *Intern Med J*, 2019, 49(10): 1299-1306.
- [14] 郝新宇,马丽峰,白晓清. 血小板参数与脑梗死CISS分型的相关性研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(6): 1144-1148.
- [15] Meng Z, Zhao Y, He Y. Fibrinogen Level Predicts Outcomes in Critically Ill Patients with Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure [J]. *Dis Markers*, 2021.
- [16] 张群英,康娜,唐懿,等. ST2、NT-proBNP在心力衰竭病情进展评估的价值研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(6): 1012-1015+1031.
- [17] 杜宣莉,牛帅,吴广福,等. 床边即时检测技术检测cTnI联合CK-MB、Mb对急性心肌梗死的早期诊断效能分析[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(7): 853-855+868.
- [18] 李斌,王崑,郑刚. 血小板分布宽度与冠心病心力衰竭相关性的临床研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(6): 569-572.

妊娠期高危型 HPV 感染及阴道微生态失调对母儿结局的影响

马俊凤 孟颖 焦明远*

[摘要] **目的** 探讨妊娠期高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染和阴道微生态失调对母儿结局的影响。**方法** 入组 2020 年 9 月至 2021 年 9 月在北京市通州区妇幼保健院分娩的 5 070 例妊娠期孕妇。根据是否高危型 HPV 感染将其分为高危型 HPV 感染组及对照组。**结果** 高危型 HPV 感染组 pH 值 ≥ 4.5 、阴道清洁度 III~IV 度、白细胞酯酶、唾液酸苷酶、细菌性阴道炎、Nugent 评分高于对照组,差异有统计学意义(P 均 <0.05);微生态失调、宫颈上皮瘤样病变、霉菌性阴道炎、产褥期感染发生率高于对照组,两组比较差异有统计学意义(P 均 <0.05)。高危型 HPV 感染孕妇中若存在微生态失调,早产、霉菌性阴道炎发生率高于微生态正常组,分娩伴脐带绕颈率低于微生态正常组,两组比较差异有统计学意义(P 均 <0.05)。**结论** 高危型 HPV 感染伴阴道微生态失调可显著提高早产等不良结局的发生率,同时也会增加产褥期感染风险。对该部分人群应进行充分早期筛查、早期干预,以改善母儿结局。

[关键词] 人乳头瘤病毒;阴道微生态;妊娠结局

Effects of high - risk HPV infection and vaginal dysbiosis on maternal and neonatal outcomes during pregnancy

MA Junfeng, MENG Ying, JIAO Mingyuan*

(Clinical Laboratory, Tongzhou Maternal and Child Health Hospital of Beijing, Beijing, China, 101100)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the impact of high - risk human papillomavirus (HPV) infection and abnormal vaginal biology during pregnancy on maternal and infant outcomes. **Methods** A total of 5 070 pregnant women delivered in the Maternal and Child Health Hospital of Tongzhou District from September 2020 to September 2021 were enrolled. According to whether they were infected with high - risk HPV, they were divided into two groups: the high - risk HPV infection group and the control group. **Results** The vaginal pH value ≥ 4.5 , vaginal cleanliness III~IV, leukocyte esterase, sialidase, bacterial vaginosis, and Nugent scores in the high - risk HPV infection group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidences of microecological disorders, cervical epithelioma - like lesions, fungal vaginitis, and puerperium infection were higher than those in the control group, with a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The incidences of premature delivery and fungal vaginitis in pregnant women with high - risk HPV infection and vaginal dysbiosis were higher than that in the normal microecology group, while the rate of childbirth with umbilical cord around the neck higher in the abnormal microecology group with a statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Pregnant women with high - risk HPV infection combined with vaginal dysbiosis will increase the unfavorable pregnancy outcomes of preterm labor and also the risk of puerperium infection. Adequate early screening and early intervention should be performed to improve maternal and neonatal outcomes.

[KEY WORDS] Human papillomavirus; Vaginal microecology; Pregnancy outcome

基金项目:北京市通州区科委医疗卫生专项(KJ2020CX011)

作者单位:北京市通州区妇幼保健院检验科,北京 101100

*通信作者:焦明远, E-mail: 13522833318@163.com

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是具有200多种亚型的双链DNA病毒,作为一种性传播疾病,好发生于育龄女性,具有高度特异性,若不及时治疗将会引发宫颈癌等病变,严重影响患者生存质量,成为威胁人类生命健康的公卫难题^[1]。多数HPV病毒携带人群可通过免疫系统识别并清除HPV病毒,但仍有部分人群无法实现自我保护而导致阴道出现持续感染。阴道微生态系统与可导致阴道菌群紊乱、免疫功能受损的HPV持续感染密切相关,从而增加不良妊娠结局的风险,如早产、胎膜早破等^[2]。本研究对5 070名妊娠期感染高危型HPV的孕妇进行阴道微生态环境分析,旨在探讨其对母儿结局的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究连续入组2020年9月至2021年9月在北京通州区妇幼保健院住院的5 070例孕妇,根据是否感染高危型HPV分为高危型HPV感染组和对照组。纳入标准:①年龄18~45周岁,孕26~42周;②单胎妊娠;③数据完整;④3个月内无阴道药物治疗,1周内无性生活者。排除标准:①心脏功能异常;②肝肾功能不全;③依从性不佳;④产检时阴道出血;⑤拒绝入组。该研究由孕妇本人及其家属同意并签署知情同意后,院医疗伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 高危型HPV感染状态

在孕26~42周时,收集所有阴道分泌物,置于无菌试管中采集样本。根据试剂盒提供的说明书提取核酸,采用PCR方式检测HPV高危型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73和82型)^[3]。

1.2.2 阴道微生态评价

1.2.2.1 阴道pH值 将外阴清洗干净后,收集阴道侧壁分泌物,检测其酸碱度,对照精密的酸碱度试纸的色卡。定义pH>4.5为异常。

1.2.2.2 阴道清洁度 收集阴道分泌物送检观察阴道清洁度,判定标准参考《全国临床检验操作规程》^[4]。清洁度分为I度、II度、III度和IV度。

1.2.2.3 功能学评价 阴道分泌物中白细胞酯酶活性可判断是否存在白细胞;B族链球菌和大肠埃希菌经代谢生成β葡糖醛苷酶;唾液酸糖苷酶由加德纳菌和其他厌氧菌产生,任一阳性均可提示细菌性阴道炎(bacterial vaginitis, BV);白假丝酵母菌有

很强的乙酰氨基葡萄糖苷酶活性,阳性则提示BV或念珠菌性阴道炎。

1.2.2.4 病原微生物 霉菌性阴道炎:悬滴法收集阴道分泌物,对芽孢、菌丝等进行显微镜观察。BV:优势菌为弧形菌,上述功能学指标呈阳性。其中,Nugent分数0~3分为BV阴性,4~6分为BV中间型,≥7分为BV阳性^[5]。

1.2.2.5 微生态评价 阴道pH值<4.5,阴道清洁度为“I~II度”,多种功能酶学指标为阴性,显微镜下未见孢子和菌丝,即为“微生态正常”;任一指标异常定义为“微生态失调”^[6]。

1.2.3 母儿结局

对分娩方式、阴道微生态评价指标等进行一般临床资料的收集和记录;观察孕妇围产期早产、急产、胎膜早破、胎盘早剥、会阴裂伤、子宫颈上皮瘤样病变、霉菌性阴道炎、子宫肌瘤、产后出血、产褥期贫血、产褥期感染、抑郁状态等妊娠结局及巨大儿、生长受限、低体重儿、胎儿宫内窘迫、分娩伴脐带绕颈、绒毛膜羊膜炎、缺陷儿、死胎、死产等。

1.3 统计学处理

统计学分析采用SPSS 26.0统计学软件(IBM、Armonk, NY)进行。符合正态分布的连续变量以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本t检验;分类变量采用n(%)表示,行 χ^2 或Fisher精确检验,双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

高危型HPV感染组年龄低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),剖宫产史更少且差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 阴道pH值和功能学比较

高危型HPV感染组阴道pH值与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高危型HPV感染组孕妇阴道pH值≥4.5、阴道清洁度III~IV度的比率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),白细胞酯酶阳性率、唾液酸苷酶阳性率、细菌性阴道炎、Nugent评分均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高危型HPV感染组微生态失调率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 分娩方式比较

高危型HPV感染组孕妇自然分娩率和剖宫产率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

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

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

变量名称	高危型 HPV 感染组 (n=636)	对照组 (n=4 434)	t/ χ^2 值	P值
年龄/岁	29.77±4.28	30.35±4.04	3.385	0.001
孕周	38.83±1.60	38.82±1.52	0.198	0.843
孕次	1.95±1.13	1.96±1.10	0.157	0.876
产次	1.39±0.54	1.42±0.53	1.195	0.232
住院天数	3.86±2.03	3.85±2.09	0.119	0.906
剖宫产史	79 (12.4)	739 (16.7)	7.408	0.006
糖尿病或妊娠期糖尿病	147 (23.1)	1 126 (25.4)	1.540	0.215
妊娠期高血压疾病	60 (9.4)	377 (8.5)	0.613	0.434
消瘦	49 (7.7)	300 (6.8)	0.764	0.382
肥胖	35 (5.5)	257 (5.8)	0.088	0.767
甲状腺功能减退	42 (6.6)	292 (6.6)	0.986	0.986
贫血	43 (6.8)	283 (6.4)	0.132	0.716

表2 两组孕妇 pH 值和阴道菌群比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 2 Comparison of pH and vaginal flora between two groups $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

微生物指标	高危型 HPV 感染组 (n=636)	对照组 (n=4 434)	t/ χ^2 值	P值
阴道 pH 值	4.42±0.33	4.39±0.30	2.019	0.044
阴道 pH 值≥4.5	163(25.6)	915(20.6)	8.283	0.004
阴道清洁度Ⅲ~Ⅳ度	194(30.5)	1 081(24.4)	11.079	0.001
白细胞酯酶	68(10.7)	366(8.3)	4.222	0.040
β葡萄糖醛酸苷酶	30(4.7)	207(4.7)	0.003	0.957
唾液酸苷酶	83(13.1)	401(9.0)	10.340	0.001
乙酰氨基葡萄糖苷酶	29(4.6)	137(3.1)	3.795	0.051
霉菌性阴道炎	28(4.4)	136(3.1)	3.168	0.075
细菌性阴道炎	181(28.5)	994(22.4)	11.402	0.001
Nugent 评分 BV 阴性	473(74.4)	3 522(79.4)		
BV 中间型	86(13.5)	522(11.8)	9.848	0.007
BV 阳性	77(12.1)	390(8.8)		
微生态失调	226(35.5)	1 264(28.5)	13.237	<0.001

表3 两组孕妇分娩方式比较 $[n(\%)]$

Table 3 Comparison of delivery methods between two groups $[n(\%)]$

分娩方式	高危型 HPV 感染组 (n=636)	对照组 (n=4 434)	χ^2 值	P值
自然分娩	369 (58.0)	2 516 (56.7)	0.369	0.544
剖宫产	267 (42.0)	1 918 (43.3)		

2.4 母儿结局比较

子宫颈上皮瘤样病变、妊娠合并霉菌性阴道炎和产褥期感染等高危型 HPV 感染组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组孕妇和胎儿的其他结局差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 两组孕妇母儿结局比较 $[n(\%)]$

Table 4 Comparison of maternal and child outcomes $[n(\%)]$

变量名称	高危型 HPV 感染组 (n=636)	对照组 (n=4 434)	t/ χ^2 值	P值
早产	29(4.6)	213(4.8)	0.073	0.787
急产	58(9.1)	450(10.1)	0.654	0.419
胎膜早破	190(29.9)	1 357(30.6)	0.140	0.708
胎盘早剥	6(0.9)	33(0.7)	0.289	0.624
会阴裂伤	303(47.6)	2 141(48.3)	0.093	0.761
子宫颈上皮瘤样病变	24(3.8)	2(0.0)	151.557	<0.001
霉菌性阴道炎	14(2.2)	47(1.1)	6.095	0.014
子宫肌瘤	52(8.2)	396(8.9)	0.393	0.530
羊水过少	22(3.5)	168(3.8)	0.168	0.682
羊水过多	1(0.2)	22(0.5)	1.415	0.349
产后出血	3(0.5)	49(1.1)	2.198	0.138
产褥期贫血	249(39.2)	1 783(40.2)	0.261	0.610

2.5 高危型 HPV 感染组微生态正常和失调的母儿结局比较

微生态失调的高危 HPV 感染孕妇,其早产、霉菌性阴道炎和分娩发生率较微生态正常 HPV 感染组增高,差异有统计学意义($P<0.05$),微生态正常组胎儿分娩时伴脐带绕颈发生率高于微生态失调组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 高危型 HPV 感染微生态正常与微生态失调的孕妇母儿结局比较 $[n(\%)]$

Table 5 Comparison of maternal and infant outcomes between pregnant women with normal and dysregulated microecology in high-risk HPV infection $[n(\%)]$

变量名称	微生态正常 (n=410)	微生态失调 (n=226)	t/ χ^2 值	P值
早产	13(3.2)	16(7.1)	5.115	0.024
急产	34(8.3)	24(10.6)	0.952	0.329
胎膜早破	122(29.8)	68(30.1)	0.008	0.930
胎盘早期剥离	2(0.5)	4(1.8)	2.563	0.193
会阴裂伤	189(46.1)	114(50.4)	1.103	0.294
子宫颈上皮瘤样病变	17(4.1)	7(3.1)	0.442	0.506
霉菌性阴道炎	5(1.2)	9(4.0)	5.166	0.043
子宫肌瘤	35(8.5)	17(7.5)	0.200	0.655
羊水过少	16(3.9)	6(2.7)	0.679	0.410
羊水过多	0(0.0)	1(0.4)	0.817	0.355
产后出血	3(0.7)	0(0.0)	1.661	0.556
产褥期贫血	168(41.0)	81(35.8)	1.613	0.204
产褥期感染	2(0.5)	4(1.8)	2.563	0.109
抑郁状态	2(0.5)	4(1.8)	2.563	0.109
巨大儿	20(4.9)	13(5.8)	0.226	0.634
生长受限	6(1.5)	1(0.4)	1.395	0.431
低体重儿	5(1.2)	0(0.0)	2.778	0.167
胎儿宫内窘迫	29(7.1)	21(9.3)	0.990	0.320
分娩伴脐带绕颈	74(18.0)	26(11.5)	4.709	0.030
绒毛膜羊膜炎	41(10.0)	15(6.6)	2.052	0.152
缺陷儿	10(2.4)	5(2.2)	0.032	0.857

3 讨论

人乳头瘤病毒为无包膜、带衣壳的病毒。多数 HPV 感染在 12 个月内消退。HPV 感染可发生宫颈癌、外阴、阴道癌、生殖器疣、口咽癌等相关性疾病以及孕妇子宫颈上皮瘤样病变^[7]。HPV 感染免疫功能低者,因此妊娠期女性更易感,尤其是高危型^[3]。正常阴道微生物群多样,约 200 多种。若其平衡失调则可能发生感染。既往研究发现,高危型 HPV 感染与阴道微生态变化有关且二者均可造成孕妇不良妊娠结局^[8-9]。因此,探讨高危型 HPV 感染与微生态失调对孕妇妊娠结局的影响具有重大临床意义。

本研究通过大样本验证妊娠期高危型 HPV 感染后阴道内环境遭到破坏,阴道微生态失调。本研究同时关注微生态功能学的评价。利用阴道微生态系统功能学评价和诊断妇科疾病是一种有效的方式,可以为临床妇产工作提供更加准确和充分的依据,指导临床治疗^[2,10]。本研究还发现,在分娩方式上,妊娠期感染高危型 HPV 组和对照组差异无统计学意义。然而,一般临床基线资料显示高危型 HPV 感染组较对照组剖宫产史更少且差异有统计学意义,说明多次妊娠的孕妇既往若行剖宫产,未对阴道微生态造成干扰,更不易感染高危型 HPV。虽然目前认为 HPV 有宫内感染的途径,但 HPV 感染率却因阴道分娩而大幅上升。Chatzistamatiou 等^[11]发现 HPV 在剖宫产中传播率低于阴道分娩的 28%,且可降低围生期内 46% HPV 感染风险,说明存在其他如羊水传播的途径^[12]。

既往研究显示,女性妊娠期阴道感染可致使如早产、产后子宫内膜炎、胎膜早破等不良妊娠结局。其作用机理各不相同^[13],主要是因为 HPV 感染破坏合体滋养细胞功能,妊娠期阴道炎发生率增高,使胎膜早破率增高^[14]。在本研究中,高危型 HPV 感染组孕妇产褥期感染、子宫颈上皮瘤样病变、霉菌性阴道炎远高于对照组,研究结果表明,怀孕时感染 HPV 病毒的高危孕妇出现不良妊娠结局的几率升高。本研究还发现在高危型 HPV 感染组孕妇中,微生态失调组早产率高于正常组,此与阴道炎症疾病、阴道微生态紊乱等相关^[13-15]。研究^[15]发现孕晚期阴道微生态失调可预测早产,AUC 达 0.828。关于高危型 HPV 感染与微生态失调对孕妇妊娠结局的影响是否具有中介作用或交互作用,尚未有充足证据。

综上所述,妊娠期高危型 HPV 感染合并阴道微生态失调会增加早产不良妊娠结局的发生率。因高危型 HPV 感染可通过不同分娩方式对胎儿进行传播,因此,充分早期筛查,早期干预妊娠高危型 HPV 感染合并阴道微生态失调的孕妇可改善妊娠期母子结局。

参考文献

- [1] Ardekani A, Sepidarkish M, Mollalo A, et al. Worldwide prevalence of human papillomavirus among pregnant women: A systematic review and meta-analysis [J]. Rev Med Virol, 2022; e2374.
- [2] 郭凤, 黄伟, 王佩红, 等. 阴道微生态与 HPV 感染及宫颈病变的关系探讨 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(9): 17-20.
- [3] Forman D, De Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases [J]. Vaccine, 2012, 30 Suppl 5: F12-23.
- [4] 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 234.
- [5] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 细菌性阴道病诊治指南 (2021 修订版). 中华妇产科杂志, 2021; 56(1): 3-6.
- [6] 廖秦平. 女性阴道微生态及阴道微生态评价. 实用妇产科杂志, 2010, 26(2): 81-83.
- [7] Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, et al. Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United States, 2012-2016 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2019, 68(33): 724-728.
- [8] Zhang Y, Xu X, Yu L, et al. Vaginal Microbiota Changes Caused by HPV Infection in Chinese Women [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 814668.
- [9] 吴雪梅, 焦国立, 李传胜. 妊娠期孕妇阴道微生态失调对妊娠结局的影响研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(4): 143-145.
- [10] 杨绍蕊, 杨艾华. 阴道微生态评价在妊娠期妇女阴道感染诊断中的意义 [J]. 医学食疗与健康, 2022, 20(10): 65-67+94.
- [11] Chatzistamatiou K, Sotiriadis A, Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission - A meta-analysis [J]. J Obstet Gynaecol, 2016, 36(1): 10-14.
- [12] 李桐, 宋金维, 王建东. 羊水 HPV 感染检测方法及临床意义的研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(4): 779-783.
- [13] Gurumurthy RK, Koster S, Kumar N, et al. Patient-derived and mouse endo-ectocervical organoid generation, genetic manipulation and applications to model infection [J]. Nat Protoc, 2022, 17(7): 1658-1690.
- [14] 吴小妹, 王丽, 邢增丽. 妊娠期 HPV 感染对阴道微生态及母子结局的影响 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2021, 46(5): 497-502.
- [15] 赖建芬, 熊莉芳, 张哲. 妊娠晚期阴道微生态失调对早产的预测价值 [J]. 中外医学研究, 2022, 20(7): 75-78.

EZH2介导NLRP3炎症小体在高糖诱导心肌细胞损伤中的作用及机制

代路 高世龙 周彦文 杨青霞 孟馥芬*

[摘要] **目的** 探讨EZH2介导NLRP3炎症小体在高糖(HG)诱导大鼠心肌细胞(H9c2)损伤中的作用及其机制。**方法** CCK8法建立HG诱导H9c2细胞损伤模型,将细胞分为对照(CON)组、HG组,分别用5.5 mmol/L、33 mmol/L葡萄糖干预,再将33 mmol/L葡萄糖干预的H9c2细胞按照脂质体转染法分别转染si-NC、si-EZH2、NLRP3-NC和NLRP3-OE,记为A组、B组、C组、D组、E组、F组。检测细胞凋亡情况、EZH2、NLRP3炎症小体、Cleaved caspase-3、Bax蛋白表达、*IL-1 β* 和*IL-18* mRNA表达。**结果** EZH2、NLRP3、ASC、caspase-1及*IL-1 β* 、*IL-18* mRNA表达比较,CON组低于HG组($t=6.359, 2.941, 3.795, 4.539, 17.874, 22.507, P<0.05$)。B组低于HG组($t=3.168, 6.829, 3.639, 4.737, 12.348, 13.915, 11.378, P<0.05$),B组低于A组($t=3.727, 5.336, 8.485, 4.859, 11.300, 9.831, P<0.05$),D组高于C组($t=19.163, 10.257, 5.743, 9.304, 16.382, 21.493, P<0.05$);Cleaved caspase-3、Bax蛋白表达及凋亡率比较,HG组>A组>B组>CON组,HG组与B组无统计学意义($P>0.05$),其余均有统计学意义($P<0.05$)。与E组比较,F组凋亡率、EZH2、NLRP3、ASC、caspase-1、Cleaved caspase-3、Bax蛋白表达及*IL-1 β* 、*IL-18* mRNA表达均升高($t=11.658, 9.212, 6.333, 10.592, 11.457, 17.422, 13.163, 22.763, 9.163, P<0.05$)。**结论** 在高糖环境下,EZH2蛋白表达升高,沉默EZH2可通过调节表观遗传修饰靶向抑制NLRP3炎症小体介导的H9c2心肌细胞凋亡和炎症反应损伤。

[关键词] EZH2; NLRP3炎症小体; 高糖; H9c2细胞

Role and mechanism of NLRP3 inflammasome mediated by EZH2 in high glucose-induced cardiomyocyte injury

DAI Lu, GAO Shilong, ZHOU Yanwen, YANG Qingxia, MENG Fufen*

[Center of Anesthesia and Perioperative Medicine, the Third Clinical Medical College (Affiliated Cancer Hospital), Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 830011]

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the role and mechanism of NLRP3 inflammatory body mediated by EZH2 in the injury of rat cardiomyocytes (H9c2) induced by high glucose (HG). **Methods** The model of HG-induced injury of H9c2 cells was established by CCK8 method. The cells were divided into the control (CON) group and the HG group, which were treated with 5.5 mmol/L and 33 mmol/L glucose respectively. Then the H9c2 cells treated with 33 mmol/L glucose were transfected with si-NC, si-EZH2, NLRP3-NC and NLRP3-OE respectively according to the liposome transfection method, and were recorded as group A, group B, group C, group D, group E and group F. Cell apoptosis, EZH2, NLRP3 inflammasome, Cleaved caspase-3, Bax protein expression, *IL-1 β* and *IL-18* mRNA expression were detected. **Results** EZH2, NLRP3, ASC, caspase-1 and *IL-1 β* , and *IL-18* mRNA expression in the CON group was lower than those in the HG group ($t=6.359, 2.941, 3.795, 4.539, 17.874, 22.507, P<0.05$). Group B was lower than Group HG ($t=3.168, 6.829, 3.639, 4.737, 12.348, 13.915, 11.378, P<0.05$), Group B was lower than Group

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2021D01C388)

作者单位:新疆医科大学第三临床医学院(附属肿瘤医院)麻醉与围术期医学中心,新疆,乌鲁木齐 830011

*通信作者:孟馥芬, E-mail: 349428940@qq.com

A ($t=3.727, 5.336, 8.485, 4.859, 11.300, 9.831, P<0.05$), Group D was higher than Group C ($t=19.163, 10.257, 5.743, 9.304, 16.382, 21.493, P<0.05$). Compared with the expression of cleaved caspase-3, Bax protein and apoptosis rate: HG group >A group >B group >CON group, HG group and B group had no statistical significance ($P>0.05$), and the rest had statistical significance ($P<0.05$). Compared with group E, apoptosis rate, EZH2, NLRP3, ASC, caspase-1, cleaved caspase-3, Bax protein expression and *IL-1 β* and *IL-18* mRNA in group F were increased ($t=11.658, 9.212, 6.333, 10.592, 11.457, 17.422, 13.163, 22.763, 9.163, P<0.05$). **Conclusion** In the high glucose environment, the expression of EZH2 protein is increased, and silencing EZH2 can target and inhibit NLRP3 inflammasome-mediated H9c2 cardiomyocyte apoptosis and inflammatory response injury by regulating epigenetic modification.

[KEY WORDS] EZH2; NLRP3 inflammasome; High glucose; H9c2 cells

糖尿病性心肌病 (Diabetic Cardiomyopathy, DCM) 是糖尿病常见的一种慢性并发症^[1]。心肌细胞凋亡和炎症反应是高血糖引起心肌损伤重要的病理生理机制^[2], 可介导糖尿病心脏的结构和代谢变化^[3]。Zeste 基因增强子人类同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 是一种表观遗传修饰物, 具有组蛋白甲基转移酶活性, 在调控基因表达过程中至关重要^[4]。功能失调的 EZH2 与小鼠和人类多种癌症类型的发生发展有关, 并可通过抑制肿瘤内抗原呈递、免疫细胞迁移和增强 CD4+T 调节细胞 (Treg) 抑制活性来促进免疫逃避。这些功能使 EZH2 成为一个有吸引力的治疗靶点。Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体是一种多分子复合物, 活化后促进细胞炎症因子白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-18 的成熟和释放^[5], 可加速心肌细胞凋亡^[6]。本研究就 EZH2 介导 NLRP3 炎症小体对高糖诱导心肌细胞损伤进行分析, 汇报如下。

1 材料与方法

1.1 细胞

H9c2 大鼠心肌细胞系 (CL-0089) 购于武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.2 主要试剂及仪器

兔抗大鼠 EZH2、兔抗大鼠 Cleaved caspase-3 和兔抗大鼠 Bax (Cell Signaling Technology, 5246s, 9661s, 2774s); 兔抗大鼠 NLRP3 和兔抗大鼠 ASC (Abcam, ab263899, ab180799); 兔抗大鼠 caspase-1 (Proteintech, 22915-1-AP); 兔抗大鼠 β -actin (Sino-Biological, 100100-MM10); 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗 (Bioss, bs-40295G-HRP); lipofectamine 8000 (碧云天, C0533); SYBR Green PCR

试剂盒 (Qiagen, 208054); si-NC、si-EZH2、NLRP3 过表达载体 pcDNA-NLRP3 和空载体 NLRP3-NC 均购于吉玛基因。7500 型实时荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI, 7500fast)。

1.3 实验分组与方法

1.3.1 细胞培养

H9c2 心肌细胞用含 10% FBS 和 1% 双抗混合液的 DMEM 培养基置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养。

1.3.2 H9c2 心肌细胞损伤模型的建立

将接种于 96 孔板的 H9c2 心肌细胞随机分为 5 组, 其中葡萄糖浓度依次为 5.5、11、22、33、44 mmol/L 分别培养 1、2、3、4 d 后检测细胞活力。

1.3.3 实验分组

将对数生长期 H9c2 细胞接种于 96 孔板中, 当细胞融合度为 70% 时, 弃去培养基, 更换为不含胎牛血清培养基, 用 5.5、33 mmol/L 葡萄糖干预 48 h 后, 分别记为正常葡萄糖对照组 (CON)、高糖损伤组 (HG); 按照脂质体法将 si-NC、si-EZH2、NLRP3-NC 和 NLRP3-OE 转染至 H9c2 细胞, 然后用 33 mmol/L 葡萄糖干预 48 h 后, 分别记为 A 组、B 组、C 组、D 组、E 组、F 组。

1.3.4 流式细胞术检测细胞凋亡

使用 PBS 冲洗各组 H9c2 细胞, 结束后加 400 μ L 缓冲液制备成细胞悬液, 先后依次加入 10 μ L Annexin V-FITC 和 5 μ L 7-AAD 试剂, 混匀避光反应 30 min, 加 100 μ L 缓冲液, 用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

1.3.5 Western blot 检测 EZH2、NLRP3、ASC、caspase-1、Cleaved caspase-3、Bax 蛋白表达

收集各组心肌细胞加入 RIPA 裂解液提取细胞总蛋白, 于 -80 $^{\circ}$ C 下保存蛋白裂解物, BCA 法测定各组细胞蛋白浓度, 加入 5 \times 蛋白上样缓冲液

后将蛋白转移至PVDF膜,5%脱脂牛奶封闭。兔抗大鼠EZH2(1:1 000)、NLRP3(1:800)、ASC(1:800)、caspase-1(1:500)、Cleaved caspase-3(1:1 000)、Bax(1:1 000)、 β -actin(1:1 000)4℃孵育过夜, TBST洗涤3次后与结合HRP二抗(1:10 000)室温下孵育1 h。ECL显影,凝胶成像系统曝光、显影。Image J软件分析各组蛋白表达水平。

1.3.6 qRT-PCR检测 *IL-1 β* 、*IL-18*的mRNA表达

收集各组培养上清液,用Trizol试剂抽提总RNA,逆转录试剂盒得到cDNA,以cDNA为模版,按照qRT-PCR试剂盒说明配置PCR反应体系并设定程序。以*GAPDH*为内参,根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 算法,计算*IL-1 β* 和*IL-18*的mRNA表达水平。

1.3.7 细胞转染

根据制造商说明,使用lipofectamine 8000分别将其转染至H9c2心肌细胞。将转染细胞培养48 h后,qRT-PCR检测*EZH2*和*NLRP3*的mRNA表达水平以证实转染成功。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件分析,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*F*分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞转染效率验证

qRT-PCR结果表明,与A组比较,B组1062具有较好的沉默效果,差异有统计学意义($P < 0.05$),与C组比较,D组具有较好的过表达效果($P < 0.05$)。见图1。

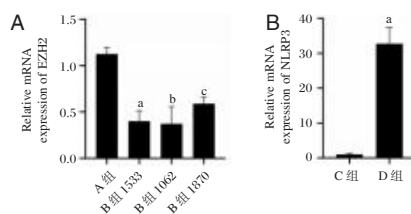


图1 EZH2-siRNA敲减效率和pcDNA-NLRP3过表达效率验证

Figure 1 Verification of EZH2-siRNA knockdown efficiency and pcDNA-NLRP3 over-expression efficiency

2.2 高糖诱导H9c2心肌细胞发生炎症反应

qRT-PCR结果显示,CON组*IL-1 β* 、*IL-18*

mRNA表达分别为(0.92±0.13)、(1.02±0.25),低于HG组的(1.82±0.32)、(2.10±0.26),差异有统计学意义($t=8.240, 9.469, P < 0.05$)。

2.3 EZH2和NLRP3炎症小体在高糖诱导H9c2心肌细胞中的蛋白表达

Western blot结果显示,CON组EZH2、NLRP3、ASC、caspase-1蛋白表达均低于HG组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 EZH2和NLRP3炎症小体在高糖诱导H9c2心肌细胞中的蛋白表达($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Protein expression of EZH2 and NLRP3 inflammasome in H9c2 cardiomyocytes induced by high glucose ($\bar{x} \pm s$)

组别	EZH2	NLRP3	ASC	caspase-1 蛋白表达
CON组	0.38±0.08	0.42±0.14	0.39±0.09	0.40±0.10
HG组	0.67±0.12	0.58±0.10	0.57±0.12	0.76±0.23
<i>t</i> 值	6.359	2.941	3.795	4.539
<i>P</i> 值	<0.001	0.009	<0.001	<0.001

2.4 抑制EZH2可抑制高糖诱导H9c2心肌细胞凋亡

Cleaved caspase-3、Bax蛋白表达及凋亡率比较,HG组>A组>B组>CON组,HG组与B组无统计学意义($P > 0.05$),其余均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 抑制EZH2对高糖诱导H9c2心肌细胞Cleaved caspase-3、Bax蛋白表达及凋亡率的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of EZH2 inhibition on Cleaved caspase-3, Bax protein expression and apoptosis rate of H9c2 cardiomyocytes induced by high glucose ($\bar{x} \pm s$)

组别	Cleaved caspase-3	Bax	凋亡率(%)
CON组	0.22±0.03	0.27±0.04	0.63±0.08
HG组	0.77±0.07	0.74±0.09	4.74±0.38
A组	0.72±0.08	0.71±0.07	4.68±0.45
B组	0.41±0.06	0.43±0.05	2.26±0.21
<i>F</i> 值	9.204	5.782	4.703
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 抑制EZH2可抑制高糖诱导H9c2心肌细胞炎症反应

RT-PCR结果显示,*IL-1 β* 、*IL-18*表达量比较,CON组,HG组>A组>B组>CON组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.6 抑制EZH2对高糖诱导H9c2心肌细胞NLRP3炎症小体蛋白表达的影响

Western blot结果显示,HG组EZH2、NLRP3、

表3 抑制 EZH2 可抑制高糖诱导 H9c2 心肌细胞 *IL-1β* 和 *IL-18* 的表达量 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Inhibition of EZH2 inhibited the expression of *IL-1β* and *IL-18* in H9c2 cardiomyocytes induced by high glucose ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>IL-1β</i> 表达量	<i>IL-18</i> 表达量
CON 组	0.98±0.12	1.01±0.15
HG 组	1.98±0.13	3.59±0.33
A 组	2.32±0.26	3.02±0.31
B 组	1.21±0.17	1.82±0.23
F 值	6.873	9.204
P 值	<0.001	<0.001

ASC、caspase-1 蛋白表达均高于 CON 组, B 组低于 HG 组与 A 组。见表 4。

表4 抑制 EZH2 对高糖诱导 H9c2 心肌细胞 NLRP3 炎症小体蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Inhibitory effect of EZH2 on NLRP3 inflammasome protein expression in H9c2 cardiomyocytes induced by high glucose ($\bar{x} \pm s$)

组别	EZH2	NLRP3	ASC	caspase-1 蛋白表达
CON 组	0.23±0.04	0.18±0.04	0.18±0.03	0.31±0.06
HG 组	0.60±0.12	0.67±0.12	0.42±0.18	0.78±0.21
A 组	0.63±0.12	0.59±0.11	0.39±0.06	0.63±0.06
B 组	0.43±0.12	0.37±0.07	0.21±0.03	0.41±0.13
F 值	3.506	5.322	3.296	6.403
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.7 过表达 NLRP3 对高糖诱导 H9c2 心肌细胞损伤的影响

与 C 组比较, D 组细胞凋亡率、Cleaved caspase-3、Bax 蛋白表达及 *IL-1β*、*IL-18* mRNA 表达均升高 ($P < 0.05$)。见图 2、表 5。

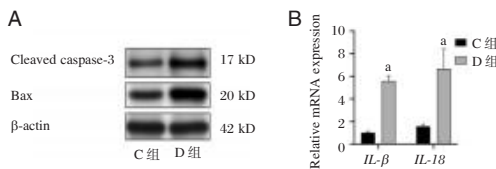


图2 过表达 NLRP3 对高糖诱导 H9c2 心肌细胞 Cleaved caspase-3 和 Bax 蛋白表达及 *IL-1β*、*IL-18* mRNA 表达的影响
Figure 2 Effect of overexpression of NLRP3 on the protein expression of Cleaved caspase-3 and Bax and the mRNA expression of *IL-1β* and *IL-18* in H9c2 cardiomyocytes induced by high glucose

2.8 过表达 NLRP3 对干扰 EZH2 后高糖诱导 H9c2 心肌细胞损伤的影响

与 E 组比较, F 组凋亡率、Cleaved caspase-3、Bax 蛋白表达及 *IL-1β*、*IL-18* mRNA 表达均升高 ($P < 0.05$)。见图 3、表 6。

表5 过表达 NLRP3 对高糖诱导 H9c2 心肌细胞 Cleaved caspase-3 和 Bax 蛋白表达及凋亡率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Effect of overexpression of NLRP3 on the protein expression of Cleaved caspase-3 and Bax and apoptosis rate of H9c2 cardiomyocytes induced by high glucose ($\bar{x} \pm s$)

组别	Cleaved caspase-3	Bax	凋亡率 (%)
C 组	0.38±0.04	0.42±0.05	3.57±0.32
D 组	0.79±0.05	0.76±0.07	6.31±0.59
t 值	20.249	12.499	12.909
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

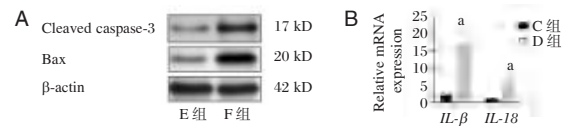


图3 过表达 NLRP3 对干扰 EZH2 后高糖诱导 H9c2 心肌细胞 Cleaved caspase-3 和 Bax 蛋白表达及 *IL-1β*、*IL-18* mRNA 表达的影响
Figure 3 Effect of overexpression of NLRP3 on the protein expression of Cleaved caspase-3 and Bax and the mRNA expression of *IL-1β* and *IL-18* in H9c2 cardiomyocytes induced by high glucose after interference with EZH2

与 E 组比较, F 组细胞凋亡率、Cleaved caspase-3、Bax 蛋白表达及 *IL-1β*、*IL-18* mRNA 表达均升高 ($P < 0.05$)。见图 3、表 6。

表6 过表达 NLRP3 对干扰 EZH2 后高糖诱导 H9c2 心肌细胞 Cleaved caspase-3 和 Bax 蛋白表达及凋亡率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Effect of overexpression of NLRP3 on the protein expression of cleared caspase-3 and Bax and apoptosis rate of H9c2 cardiomyocytes induced by high glucose after interference with EZH2 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Cleaved caspase-3	Bax	凋亡率 (%)
E 组	0.32±0.06	0.35±0.05	2.32±0.26
F 组	0.61±0.06	0.63±0.04	3.84±0.32
t 值	10.808	13.828	11.658
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

持续高血糖状态会引起心肌细胞代谢紊乱、心脏自主神经的病变等, 进而引起心肌炎, 因此高血糖是导致心肌炎症的先决条件^[7-8]。许多研究表明, 在各种糖尿病小鼠模型中, 组织细胞因子表达增加, 进而诱导心肌细胞凋亡, 提示炎症在 DCM 的发生发展中起着重要作用^[9]。本研究结果显示, 在高糖环境下, H9c2 大鼠心肌细胞凋亡率、Cleaved caspase-3、Bax 蛋白表达和 *IL-1β*、*IL-18* mRNA 表达水平上调, 提示高血糖可以诱导心肌细胞发生凋亡和炎症反应, 这与以往的研究结果相一致。

据报道,染色质中组蛋白的表观遗传转录后修饰障碍与DCM有关^[10],组蛋白甲基化是一种关键的翻译后修饰,可以调节心血管疾病,包括心脏炎症反应^[11]。EZH2是一种组蛋白甲基转移酶,通过其SET结构域催化组蛋白H3赖氨酸27的三甲基化修饰(H3K27me3),从而来保持下游靶基因的沉默状态。在许多癌症中,EZH2高表达且促进癌症发生和恶变。因此EZH2成为抗癌药物的理想靶点^[12]。一项研究发现,沉默EZH2可改善db/db小鼠和HG培养小鼠心肌细胞的的心脏功能和并防止心肌细胞凋亡^[13]。一项研究表明,在大鼠和小鼠I型糖尿病模型中,高糖通过EZH2上调心肌成纤维细胞纤维化相关蛋白表达、心肌成纤维细胞分化、迁移和增殖,促进心肌纤维化^[14]。这些研究结果表明,EZH2与心脏炎症有关,并参与了DCM的病程进展。

本研究结果表明,高糖诱导后,H9c2心肌细胞中NLRP3炎症小体蛋白表达增加,提示高糖能激活NLRP3炎症小体,进而促进IL-1 β 和IL-18的表达和释放。在H9c2细胞的体外研究表明,NLRP3炎症小体和IL-1 β mRNA表达增加遵循葡萄糖浓度依赖性模式,证实葡萄糖是NLRP3炎症小体的有效激活剂^[15],抑制H9c2细胞中的NLRP3表达,可使高糖状态下caspase-1和IL-1 β 的蛋白表达减少,降低细胞死亡率。

本研究结果表明,高糖诱导心肌细胞后,NLRP3炎症小体表达增加,siRNA沉默EZH2可降低NLRP3炎症小体蛋白表达,提示EZH2可通过调节表观遗传修饰靶向调控NLRP3炎症小体。EZH2能够调控中性粒细胞和树突状细胞内整联蛋白信号途径和细胞黏附的动态变化。EZH2缺失会损伤先天性粒细胞整联蛋白依赖性的跨内皮迁移,并且在多发性硬化动物模型中,EZH2缺失会限制疾病进展。NLRP3是介导动脉粥样硬化与炎症反应的桥梁,EZH2能够对其进行甲基化阻断NLRP3与相关蛋白的结合,进而促进黏附结构的改变。靶向阻断EZH2与NLRP3炎症小体因子的相互作用,能够消除NLRP3炎症小体对心肌细胞损伤的诱导作用。进一步研究结果提示,siRNA沉默EZH2的同时过表达NLRP3蛋白可逆转干扰EZH2减轻高糖诱导心肌细胞凋亡和炎症反应的影响,证实EZH2通过调节表观遗传修饰促进NLRP3炎症小体表达,从而介导高糖诱导心肌损伤的分子机制。

综上所述,高糖环境下EZH2通过调节表观遗传修饰激活NLRP3炎症小体,从而介导H9c2心肌细胞损伤的调节作用机制,为寻找临床防治糖尿病心肌损伤提供新思路。

参考文献

- [1] Dillmann wh. Diabetic Cardiomyopathy [J]. Circ Res, 2019, 124(8): 1160-1162.
- [2] Qi B, He L, Zhao Y, et al. Akap1 deficiency exacerbates diabetic cardiomyopathy in mice by NDUF51-mediated mitochondrial dysfunction and apoptosis [J]. Diabetologia, 2020, 63(5): 1072-1087.
- [3] Ramesh P, Yeo JL, Brady EM, et al. Role of inflammation in diabetic cardiomyopathy [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2022, 13:20420188221083530.
- [4] Nutt S L, Keenan C, Chopin M, et al. EZH2 function in immune cell development [J]. Biol Chem, 2020, 401(8): 933-943.
- [5] Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.
- [6] Luo B, Huang F, Liu Y, et al. NLRP3 Inflammasome as a Molecular Marker in Diabetic Cardiomyopathy [J]. Front Physiol, 2017, 8:519.
- [7] Kaur N, Guan Y, Raja R, et al. Mechanisms and Therapeutic Prospects of Diabetic Cardiomyopathy Through the Inflammatory Response [J]. Front Physiol, 2021, 12:694864.
- [8] El hayek MS, Ernande L, Benitah J-P, et al. The role of hyperglycaemia in the development of diabetic cardiomyopathy [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2021, 114(11): 748-760.
- [9] Lee WS, Kim J. Application of Animal Models in Diabetic Cardiomyopathy [J]. Diabetes Metab J, 2021, 45(2): 129-145.
- [10] Wang C, Liu G, Yang H, et al. MALAT1-mediated recruitment of the histone methyltransferase EZH2 to the microRNA-22 promoter leads to cardiomyocyte apoptosis in diabetic cardiomyopathy [J]. Sci Total Environ, 2021, 766:142191.
- [11] Xu H, Ye W, Shi B. LncRNA MALAT1 Regulates USP22 Expression Through EZH2-Mediated H3K27me3 Modification to Accentuate Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction [J]. Cardiovasc Toxicol, 2022, 22(9): 813-830.
- [12] 李珊珊. 甲基转移酶EZH2在糖尿病心肌纤维化中的作用及机制 [D]. 南京: 南京医科大学, 2021.
- [13] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(9): 688.
- [14] Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a key driver of vascular disease [J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(2): 372-385.
- [15] Luo B, Li B, Wang W, et al. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat model [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104771.

· 论 著 ·

经鼻高流量湿化氧疗对支气管扩张症合并感染患者 HIF-1 α 、IL-17 及 TGF- β 1 的影响

杨智晖^{1*} 赵宇博² 许倩³ 潘洁⁴ 常兴芳³ 路康³ 许宁⁵

[摘要] **目的** 分析经鼻高流量湿化氧疗对支气管扩张症合并感染患者缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、白介素-17(IL-17)及转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的影响。**方法** 选择2020年5月至2022年5月河北省老年病医院收治的129例支气管扩张症合并感染患者,根据不同治疗方式将其分为对照组(63例,经鼻持续正压通气治疗)和观察组(66例,经鼻高流量鼻导管湿化氧疗治疗),观察两组治疗前、治疗2周后的动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、血清HIF-1 α 、IL-17及TGF- β 1水平、临床疗效及并发症。**结果** 观察组PaO₂、PaO₂/FiO₂高于对照组,PaCO₂低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组HIF-1 α 、IL-17、TGF- β 1水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗总有疗效为93.94%,明显高于对照组的80.95%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组并发症发生率为9.10%,明显低于对照组的23.82%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 经鼻高流量湿化氧疗治疗能调节支气管扩张症合并感染患者HIF-1 α 、IL-17及TGF- β 1水平,可有效改善患者发缺氧症状,具有较高的临床疗效和安全性。

[关键词] 鼻高流量湿化氧疗;支气管扩张合并感染;HIF-1 α ; IL-17; TGF- β 1

Effect of nasal high-flow humidified oxygen therapy on HIF-1 α , IL-17 and TGF- β 1 in patients with bronchiectasis complicated with infection

YANG Zhihui^{1*}, ZHAO Yubo², XU Qian³, PAN Jie⁴, CHANG Xingfang³, LU Kang³, XU Ning⁵

(1. Department of Respiratory, Hebei Provincial Geriatric Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050011;
2. Department of Radiology, Hebei Provincial Geriatric Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050011;
3. Department of Laboratory, Hebei Provincial Geriatric Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050011;
4. Department of Nosocomial Infection, Hebei Provincial Geriatric Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050011;
5. Department of Otolaryngology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effect of nasal high flow humidification oxygen therapy on hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), interleukin-17 (IL-17) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in patients with bronchiectasis complicated with infection. **Methods** 129 patients with bronchiectasis and infection admitted to Hebei Geriatric Hospital from May 2020 to May 2022 were selected, and according to the different treatment methods, they were divided into the control group (63 cases, treated by nasal continuous positive pressure ventilation) and the observation group (66 cases, treated by nasal high-flow nasal cannula humidification and oxygen therapy), the Arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), arterial partial pressure of

基金项目:河北省卫生厅重点科技研究计划项目(20211513)

作者单位:1. 河北省老年病医院呼吸科,河北,石家庄 050011

2. 河北省老年病医院放射科,河北,石家庄 050011

3. 河北省老年病医院检验科,河北,石家庄 050011

4. 河北省老年病医院院感科,河北,石家庄 050011

5. 河北省儿童医院耳鼻喉科,河北,石家庄 050000

*通信作者:杨智晖, E-mail: hehe001840@163.com

carbon dioxide (PaCO₂), oxygenation index (PaO₂/FiO₂), serum HIF-1 α , IL-17 and TGF- β 1 levels, clinical efficacy and complications before and after 2 weeks of treatment of the two groups were observed. **Results** The PaO₂ and PaO₂/FiO₂ in the observation group were higher than those in the control group, while PaCO₂ in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of HIF-1 α , IL-17 and TGF- β 1 in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total effective rate of treatment in the observation group was 93.94%, which was significantly higher than 80.95% in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of complications in the observation group was 9.10%, which was significantly lower than that in the control group (23.82%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Nasal high-flow humidified oxygen therapy can regulate the levels of HIF-1 α , IL-17 and TGF- β 1 in patients with bronchiectasis complicated by infection, and can effectively improve the symptoms of hypoxia, with high clinical efficacy and safety.

[KEY WORDS] Nasal high-flow humidified oxygen therapy; Bronchiectasis complicated with infection; HIF-1 α ; IL-17; TGF- β 1

支气管扩张症又称为支气管不可逆性扩张,主要是指由慢性气道损伤致使支气管壁纤维化以及弹力组织破坏的疾病^[1]。相关资料显示,抗生素药物是目前治疗支气管合并感染的首选方法,但经验性抗生素用药导致病灶处细菌产生耐药性,常规的吸氧和抗感染治疗的局部病灶药性浓度过低,整体治疗效果欠佳,进而影响患者预后^[2-3]。经鼻高流量湿化氧疗可对患者吸入气体进行加湿、加热处理,可大幅度提升机体呼吸系统适应性,更有利于分泌物稀释、排除,现被广泛应用于呼吸系统疾病^[4-5]。有关研究表明,缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、白介素-17(Interleukin-17, IL-17)、内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)在缺氧的氧化应激反应过程中有明显作用,而转化生长因子- β 1(Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)可参与机体炎症介质释放,影响血管形成,致使ET-1大量释放,增加肺循环阻力,加重肺部损伤,影响病情控制^[6-8]。本研究旨在分析经鼻高流量湿化氧疗对支气管扩张症合并感染患者HIF-1 α 、IL-17及TGF- β 1的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年5月至2022年5月河北省老年病医院收治的129例支气管扩张症患者资料进行相关研究。纳入标准:①均符合《内科学》支气管扩张症诊断标准者^[9];②临床及实验室资料完整者;③肝肾功能正常者;④精神状态良好者。排除标准:①合并免疫功能障碍者;②伴有其他呼吸系统疾病

者;③长期应用免疫制剂者;④存在药物过敏史。

根据不同治疗方式将其分为对照组(63例,经鼻持续正压通气疗法治疗)和观察组(66例,经鼻高流量鼻导管湿化氧疗治疗),其中对照组其中男41例,女22例,年龄48~72岁,平均年龄为(61.78 \pm 6.87)岁;病程2~7年,平均病程为(4.67 \pm 1.69)年;合并疾病:糖尿病20例,高血压15例,冠心病12例,吸烟32例。观察组男43例,女23例,年龄48~72岁,平均年龄为(61.67 \pm 6.75)岁;病程2~7年,平均病程为(4.69 \pm 1.67)年,合并疾病:糖尿病22例,高血压18例,冠心病15例,吸烟37例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

两组患者入院后均给予抗感染、体征监测、吸氧、维持酸碱、水电解质平衡等常规治疗。

对照组接受经鼻持续正压通气疗法治疗,采用Infant Flow System呼吸机,参数设置:将呼吸末正压设置为5~7 cmH₂O,吸入氧浓度设置为30%~40%,流量设置为<3 L/min,每日坚持治疗6 h,7 d为1个疗程,持续治疗2个疗程。

观察组接受经鼻高流量鼻导管湿化氧疗治疗,选择Fisher Payke空氧混合仪、专用呼吸管路及湿化器等相关仪器,并选用适宜的鼻塞,将氧流量设置在2~5 L/min,设置吸氧浓度在30%~40%,上调湿化吸入气体温度到37 $^{\circ}$ C,后依据患者血气分析结果、临床表现对呼吸机参数进行适当的调整,将动脉血氧饱和度维持在90%以上,PH值在

7.2~7.5, $P(O_2)$ 50~80 mmHg, $P(CO_2)$ 40~55 mmHg, 每日坚持治疗 5 h, 7 d 为 1 疗程, 持续治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 两组血气指标比较

分别于治疗前、治疗 2 周后抽取患者动脉血 2 mL, 采用美国 IPMA TRUPOINT 血气分析仪检测并比较两组患者动脉血氧分压 (Pressure of Oxygen, PaO_2)、动脉血二氧化碳分压 (Pressure of Carbon dioxide, $PaCO_2$)、氧合指数 (Pressure of Oxygen/Fraction of inspiration O_2 , PaO_2/FiO_2)。

1.3.2 两组血清 HIF-1 α 、IL-17 及 TGF- β 1 水平比较

分别于治疗前、治疗 2 周后抽取患者空腹外周静脉血 5 mL, 以 3 000 r/min 快速离心 10 min (离心半径 8 cm) 后取上清, 应用酶联免疫法检测血清 HIF-1 α 、IL-17 及 TGF- β 1 水平, 试剂盒购自北京中杉金桥生物有限公司, 具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 两组临床疗效比较^[10]

显效: 症状及体征明显好转; 有效: 症状及体征有所改善; 无效: 症状无明显好转或加重者。

1.3.4 两组并发症比较

并发症包括鼻出血、面部压疮、喉部不适、痰堵等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件包处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 进行

描述, 行 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血气指标比较

治疗后, 两组患者 PaO_2 、 PaO_2/FiO_2 均较治疗前明显升高, $PaCO_2$ 明显降低, 且观察组 PaO_2 、 PaO_2/FiO_2 高于对照组, $PaCO_2$ 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 HIF-1 α 、IL-17 及 TGF- β 1 水平比较

治疗后, 两组患者 HIF-1 α 、IL-17、TGF- β 1 水平明显降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组临床疗效比较

观察组治疗总有疗效为 93.94%, 明显高于对照组的 80.95%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	63	37(58.73)	14(22.22)	12(19.05)	51(80.95)
观察组	66	41(62.12)	21(31.82)	4(6.06)	62(93.94)
χ^2 值					5.004
P 值					0.025

2.4 两组并发症比较

观察组并发症发生率为 9.10%。明显低于对照组的 23.82%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of blood gas indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PaO_2 (mmHg)		$PaCO_2$ (mmHg)		PaO_2/FiO_2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	64.23 \pm 4.25	79.45 \pm 4.18 ^a	58.69 \pm 4.98	45.78 \pm 4.03 ^a	277.64 \pm 4.69	324.94 \pm 6.85 ^a
观察组	66	65.07 \pm 4.34	87.36 \pm 4.25 ^a	58.37 \pm 4.76	37.61 \pm 3.97 ^a	278.61 \pm 4.68	367.49 \pm 6.48 ^a
t 值		1.110	10.652	0.373	11.598	1.175	36.255
P 值		0.269	0.000	0.710	0.000	0.242	0.000

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组血清 HIF-1 α 、IL-17 及 TGF- β 1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum HIF-1 α , IL-17 and TGF- β 1 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HIF-1 α (pg/mL)		IL-17(pg/mL)		TGF- β 1(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	902.45 \pm 12.78	664.85 \pm 9.67 ^a	80.36 \pm 9.36	64.84 \pm 6.89 ^a	74.96 \pm 6.78	58.79 \pm 4.85 ^a
观察组	66	901.74 \pm 11.74	485.67 \pm 9.27 ^a	79.48 \pm 9.47	41.69 \pm 5.96 ^a	74.31 \pm 6.25	45.76 \pm 4.94 ^a
t 值		0.329	107.450	0.531	20.438	0.567	15.109
P 值		0.743	0.000	0.597	0.000	0.572	0.000

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表4 两组并发症比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	鼻出血	面部压疮	喉部不适	痰堵	并发症发生率
对照组	63	5(7.94)	1(1.59)	4(6.35)	5(7.94)	15(23.82)
观察组	66	2(3.03)	1(1.52)	1(1.52)	2(3.03)	6(9.10)
χ^2 值						5.124
P值						0.024

3 讨论

以往临床对于支气管扩张感染的治疗往往强调抗感染为主,强调纠正患者的通气不足,忽视了缺氧对患者的危害。经鼻高流量鼻导管湿化氧疗是一种新型疗法,来源于经鼻导管氧疗。同经鼻持续正压通气疗法相比,经鼻高流量鼻导管湿化氧疗属于新型无创的支持模式,临床操作较为方便,对机体基本没有损伤。并且经鼻高流量鼻导管湿化氧疗能够对注入气体进行物理加温、加湿后再供给患者,且氧气供给过程中还能为患者提供接近于人体的湿度、温度气体,可促进气道湿化,稀释分泌物,更利于分泌物彻底排除,不仅能改善血气指标,还可调节患者机体炎性因子表达,提高患者临床疗效。孙金昊等^[11]认为经鼻高流量氧疗治疗 AECOPD 合并轻度 II 型呼吸衰竭患者疗效显著,可改善患者血气分析指标。本次研究发现,观察组治疗总有效率明显高于对照组,且观察组 PaO₂、PaO₂/FiO₂ 高于对照组,PaCO₂ 低于对照组。说明经鼻高流量湿化氧疗治疗支气管扩张症合并感染患者疗效理想,且可有效调节其血气指标。推测原因在于,经鼻高流量湿化氧疗主要由加热管路、空气混合器、温湿化器组成,首先对注入气体进行物理加温、加湿,完成后再供给患者,有利于患者气道湿化,稀释分泌物。

有关研究表明,呼吸道感染会导致患者体内的炎症因子和免疫调节指标异常,这也提示在治疗过程要注意患者体内相关因子水平^[12]。Hayashi 等^[13]研究显示,HIF-1 α 普遍存在于人和哺乳动物细胞内,是基因转录的重要核调节因子,在低氧应激时其表达上调。IL-17 作为炎性反应的微调因子,具有强大的致炎能力,在缺氧致炎的病理过程中起着较为重要的作用。IL-7 能够通过对应细胞产生诱导作用,导致其分泌炎性因子,并对中性粒细胞产生激活作用,刺激其分泌细胞因子,进而在炎性反应中发挥重要作用。有关研究发现,IL-17 会通过对应支气管内淋巴组织产生诱导作用,

进而增强机体免疫应答反应^[14-15]。故在治疗当中,抑制 IL-17 分泌,可缓解治疗支气管扩张合并感染造成的闭塞性纤维化严重程度,使其排斥反应变轻。本研究结果显示,采用经鼻高流量鼻导管湿化氧疗治疗后患者 HIF-1 α 、IL-17 水平显著降低,与既往国外研究^[14]中采用经鼻高流量湿化氧疗治疗使慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭患者 HIF-1 α 、IL-17 水平明显下降结果一致。TGF- β 1 主要分布于机体的肾、肺等组织内,受外界刺激时 TGF- β 1 指标水平上调,易诱发气道炎症反应,损伤气道,参与气道重塑,进一步推动疾病病情进展。本研究结果表明:采用经鼻高流量鼻导管湿化氧疗治疗患者 TGF- β 1 水平显著降低,且观察组并发症发生率明显低于对照组,与孙金昊等^[11]研究结果一致。分析原因为:经鼻高流量鼻导管湿化氧疗中气体湿度、温度接近人体呼吸系统状态,有利于改善机体氧代谢,且再灌注过程中可使空气带入量下降,确保氧浓度,稀释气道分泌物,从而提升分泌物清除效率,改善炎症反应,增强肺顺应性,进而降低并发症发生率。

综上所述,经鼻高流量湿化氧疗治疗能调节支气管扩张症合并感染患者 HIF-1 α 、IL-17 及 TGF- β 1 水平,可有效改善患者的缺氧症状,具有较高的临床疗效和安全性。

参考文献

- [1] 田雨,李长毅.支气管镜下肺泡灌洗对支气管扩张合并感染患者呼吸功能及炎性因子的影响[J].检验医学与临床,2019,16(3):347-349.
- [2] 王月平,尹飞飞,赵国厚,等.血清 CRP,IL-6,PCT 在支气管扩张症合并肺部感染中的表达水平及意义[J].中华医院感染学杂志,2020,30(9):1350-1354.
- [3] 曲忠慧,辛秋平,赵晓彬,等.高流量湿化氧疗系统对气管切开术患者下呼吸道感染的预防作用及相关炎性因子的影响研究[J].临床和实验医学杂志,2020,19(4):406-409.
- [4] 王瑞,沈悦好,原志芳,等.经鼻高流量湿化氧疗不同流速与温度设置对轻中度社区获得性肺炎伴 I 型呼吸衰竭患者的影响[J].中华现代护理杂志,2021,27(33):4563-4568.
- [5] 吴薇薇,陈鸿敏,吕洪萍.经鼻高流量湿化氧疗治疗 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭的疗效及对血清 HIF-1 α 和 IL-17 水平的影响[J].中国医学装备,2021,18(8):118-122.
- [6] Halvarsson C, Rörby E, Eliasson P, et al. Putative Role of Nuclear Factor-Kappa B But Not Hypoxia-Inducible Factor-1 α in Hypoxia-Dependent Regulation of Oxidative Stress in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31(3):211-226.

(下转第 796 页)

血小板HLA-I类抗体与输注效果的相关性

彭丹 黎欢 彭涛* 甘新宇 杨俊龙 刘丽萍 李恒 周倩羽

[摘要] 目的 分析血小板人类白细胞抗原(HLA)-I类抗体与输注效果的相关性。方法 选择2021年10月至2022年10月期间西部战区总医院收治的62例血小板输注无效(PTR)患者,选取同期60例血小板输注有效患者为对照组,比较两组血小板HLA-I类抗体阳性检出率、输注后校正血小板增高指数(CCI)、血小板回收率(PPR),以PTR为因变量、以血小板HLA-I类抗体为协变量绘制ROC曲线,分析血小板HLA-I类抗体对PTR的预测效果,并分析血小板HLA-I类抗体与CCI、PPR的相关性。结果 PTR组血小板HLA-I类抗体阳性检出率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PTR组输注后1 h、24 h的CCI和PPR均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血小板HLA-I类抗体预测PTR的曲线下面积(AUC)为0.815(95% CI:0.735~0.880),敏感度、特异度为85.45%、77.61%。经Spearman相关检验,血小板HLA-I类抗体与输注后1 h、24 h的CCI和PPR均呈负相关($P<0.05$)。结论 血小板HLA-I类抗体在患者中明显阳性表达,对PTR发生发展有一定预测价值,且血小板HLA-I类抗体与输注后1 h、24 h的CCI和PPR呈负相关,对血小板HLA-I类抗体阳性表达患者采取对应措施有望降低PPR发生率。

[关键词] 血小板输注无效;人类白细胞抗原;输注效果

Correlation between platelet HLA-I class antibody and infusion efficacy

PENG Dan, LI Huan, PENG Tao*, GAN Xinyu, YANG Junlong, LIU Liping, LI Heng, ZHOU Qianyu
(Department of Blood Transfusion, the General Hospital of Western Theater Command, Chengdu, Sichuan, China, 610083)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between platelet human leukocyte antigen (HLA) class I antibodies and infusion efficacy. **Methods** 62 patients with ineffective platelet infusion (PTR) admitted to our hospital from October 2021 to October 2022 were selected, and 60 patients with effective platelet infusion during the same period were selected as the control group. The positive detection rate of HLA class I antibody, corrected platelet elevation index (CCI) after infusion and platelet recovery (PPR) were compared between the two groups. The ROC curve was drawn with PTR as dependent variable and platelet HLA-I antibody as covariable to analyze the correlation between platelet HLA-I antibody and CCI and PPR. **Results** The positive detection rate of platelet HLA class I antibodies in the PTR group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The CCI and PPR in the PTR group were lower than those in the control group at 1 h and 24 h after infusion, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of platelet HLA-I antibody predicted PTR was 0.815 (95% CI: 0.735-0.880), and the sensitivity and specificity were 85.45% and 77.61%. According to Spearman correlation test, platelet HLA class I antibodies were negatively correlated with CCI and PPR at 1 and 24 hours after infusion ($P<0.05$). **Conclusion** Platelet HLA class I antibodies are significantly expressed in patients, which has certain predictive value for the occurrence and development of PTR. Platelet HLA class I antibodies are negatively correlated with CCI and PPR at 1 and 24 hours after infusion. Taking corresponding measures for patients with positive expression of platelet HLA class I antibodies is expected to reduce the incidence of PPR.

[KEY WORDS] Ineffective platelet infusion; Human leukocyte antigen; Infusion efficacy

基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题资助项目(20PJ2837)

作者单位:西部战区总医院输血医学科,四川,成都 610083

*通信作者:彭涛, E-mail:tao-1226@com

血小板输注是临床预防和治疗各种血小板数量减少疾病或血小板功能障碍疾病的主要手段,可以用于恢复和维持机体的止血、凝血功能。随着输血医学的快速发展,血小板输注的重要性已经得到了普遍认可^[1]。但血小板输注过程中会有部分患者出现血小板输注无效(Platelet transfusion refractoriness, PTR)现象, PTR是指患者输注的血小板受到破坏,外周血血小板计数(platelet count, PLT)未能有效增加,从而未能改善因血小板数量减少或血小板功能障碍引起的出血。目前 PTR 发生率正在日益增高,如何预防 PTR 已经成为了当前研究重点^[2-3]。有报道指出^[4-5],部分 PTR 是由免疫因素引起,血小板抗体作为最重要的免疫因素受到临床广泛关注,其中 80% 以上的 PTR 是由人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-I 类抗体的同种免疫引起的。临床主要使用输注后校正血小板增高指数(corrected count increment, CCI)和血小板回收率(percentage platelet recovery, PPR)来评价血小板输注效果,积极了解 HLA-I 类抗体与血小板输注效果的相关性对 PTR 的预防至关重要。因此,本研究以 PTR 患者为研究对象,探究 HLA-I 类抗体与输注效果的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 10 月至 2022 年 10 月期间于西部战区总医院接受血小板输注的 PTR 患者,纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②患者因血小板数量减少或功能障碍需反复多次输注血小板;③符合 PTR 诊断标准^[6]:临床出血未改善,PLT 未能有效增加甚至下降,1 h、24 h CCI 小于 7.5、4.5,1 h、24 h PPR 小于 30%、20%;④均接受 ABO 同型血小板输注;⑤不存在影响血小板输注的非免疫因素。排除标准:①合并血液系统疾病、感染性疾病、恶性肿瘤者;②精神异常,难以配合输注;③临床病历资料不全者。共纳入 62 例 PTR 患者为 PTR 组,选取 60 例血小板输注有效患者为对照组。PTR 组男性 33 例,女性 29 例;年龄 19~68 岁,平均年龄(48.72 \pm 6.24)岁;血型:A 型 24 例、B 型 12 例、O 型 23 例、AB 型 3 例。对照组男性 31 例,女性 29 例;年龄 22~69 岁,平均年龄(50.15 \pm 7.58)岁;血型:A 型 22 例、B 型 13 例、O 型 21 例、AB 型 4 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经院医学伦理

委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

1.2 血小板输注方法

血小板输注遵循临床输血技术规范^[7],血液由本院所属采供血机构提供,输注血型相同的血小板,使用白细胞滤器去除成分血液中的白细胞,单次输注 1 个治疗量血小板,约 300 mL,20 min 内输完。

1.3 血小板 HLA-I 类抗体检测

输注前采集患者空腹静脉血 2 mL, EDTA 抗凝,经 3 000 rpm 离心 5 min,取上清进行检测。使用由长春博讯生物科技有限公司提供的 HLA 检测试剂盒,采用固相凝集法检测血小板 HLA-I 抗体。严格遵循说明书进行操作。

1.4 血小板输注效果评价

使用 CCI 和 PPR 评价血小板输注效果, CCI=(输注后 PLT-输注前 PLT)($\times 10^9/L$) \times 体表面积(m^2)/输注的血小板总数($\times 10^{11}$), PPR(%)=(输注后 PLT-输注前 PLT)($\times 10^9/L$) \times 血容量(mL)/输注的 PLT($\times 10^{11}$) $\times 2/3$ 。

1.5 观察指标

比较两组 HLA-I 类抗体阳性检出率,比较两组输注后 1 h、24 h 的 CCI 和 PPR,分析血小板 HLA-I 类抗体对 PTR 的预测效果,并分析 HLA-I 类抗体和 CCI、PPR 的相关性。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 26.0 统计软件进行数据统计分析,计量资料使用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料使用 n 或 % 表示,组间比较采用 χ^2 检验。以曲线下面积(AUC)评价预测价值。相关性分析使用 Spearman 相关系数。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血小板 HLA-I 类抗体阳性检出率比较

PTR 组血小板 HLA-I 类抗体阳性检出率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血小板 HLA-I 类抗体阳性检出率比较
Table 1 Comparison of the positive detection rate of platelet HLA class I antibody between the two groups

组别	n	血小板 HLA-I 类抗体阳性数	阳性率(%)
PTR 组	62	47	75.81
对照组	60	8	13.33
χ^2 值		48.068	
P 值		<0.001	

2.2 两组输注后 1 h、24 h 的 CCI 和 PPR 比较

PTR 组输注后 1 h、24 h 的 CCI 和 PPR 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 1 h、24 h 的 CCI 和 PPR 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of CCI and PPR between the two groups at 1 h and 24 h ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CCI (10 ⁹ /L)		PPR (%)	
		输注后 1 h	输注后 24 h	输注后 1 h	输注后 24 h
PTR 组	62	5.23±1.14	3.61±1.08 ^a	21.37±2.76	11.25±2.21 ^a
对照组	60	18.96±2.73	16.34±2.59 ^a	40.18±5.45	34.62±5.13 ^a
t 值		36.456	35.636	24.164	32.861
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组输注后 1 h 比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 血小板 HLA- I 类抗体对 PTR 的预测价值

血小板 HLA- I 类抗体预测 PTR 的 AUC 为 0.815(95%CI:0.735~0.880), Youden 指数为 0.630, 敏感度、特异度为 85.45%、77.61%。见图 1。

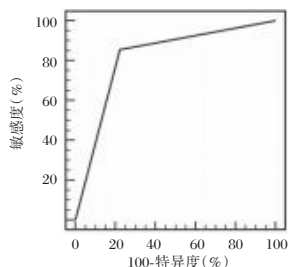


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

2.4 血小板 HLA- I 类抗体与 CCI、PPR 的相关性

Spearman 相关检验结果显示,血小板 HLA- I 类抗体与输注后 1 h、24 h 的 CCI 和 PPR 均呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血小板 HLA- I 类抗体与 CCI、PPR 的相关性

Table 3 Correlation between platelet HLA class I antibody and CCI and PPR

指标	血小板 HLA- I 类抗体	
	r 值	P 值
输注后 1 h CCI	-0.571	<0.001
输注后 24 h CCI	-0.524	<0.001
输注后 1 h PPR	-0.599	<0.001
输注后 24 h PPR	-0.583	<0.001

3 讨论

近年来随着现代输血学的不断发展,成分输血被不断应用于各类临床输血中,成分输血制剂容量小、纯度高、疗效佳、利于保存,是现代医疗的

重要治疗措施。血小板输注是成分输血的主要种类,常用于血小板数量减少或功能障碍患者,目前已经成为临床主要输血方式。但研究指出,血小板输注患者会发生 PTR,导致输注效果不佳,继而影响预后,因此 PTR 是临床治疗面临的一大难题^[8-10]。免疫因素和非免疫因素是引起 PTR 的两大因素,非免疫性因素包括血小板质量、发热感染、肝功能不全、静脉闭塞等,而免疫因素主要包括 ABO 血型不合、血小板抗原、血浆蛋白同种免疫等^[11]。既往研究^[12]证实,血液制剂成分是导致 PTR 发生的重要因素,尤其是含有白细胞的混合血液成分,更易产生抗体,导致 PTR 发生,另外据报道^[13],血小板输注患者抗体阳性率越来越高,其中以血小板 HLA- I 同种免疫为主。HLA 是人体内重要的具有高度多态性的同种异体抗原,主要编码人主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC),而 MHC 与机体免疫调节、免疫应答密切相关,因此推测血小板 HLA- I 类抗体是可能引起 PTR 的主要原因。

陈扬凯等^[14]对广州地区各医院的 245 份 PTR 送检标本进行检测,发现血小板 HLA- I 类抗体阳性检出率 85.30%(209/245),证实了血小板 HLA- I 类抗体是引起 PTR 的主要原因。张忠印等^[15]也指出 HLA- I 类抗体是影响 PTR 发生的独立危险因素。本研结果显示,PTR 组血小板 HLA- I 类抗体阳性检出率为 75.81%,对照组血小板 HLA- I 类抗体阳性检出率为 13.33%,PTR 组血小板 HLA- I 类抗体阳性检出率高于对照组,差异有统计学意义,CCI 和 PPR 是反映输注效果的直接指标,CCI 根据体表面积进行换算,PPR 根据血容量进行换算,这两个指标可以最大限度地减少了患者个体差异影响,评价效果更精确客观,报道指出 CCI、PPR 越大血小板输注效果越好^[16]。本研究结果显示,PTR 组输注后 1 h、24 h 的 CCI 和 PPR 均低于对照组,差异有统计学意义,与既往研究^[17]相符。另外本研究还发现,血小板 HLA- I 类抗体预测 PTR 的 AUC 为 0.815(95%CI:0.735~0.880),敏感度、特异度为 85.45%、77.61%,AUC 高于张忠印等^[15]的 0.726,侧面暗示了血小板 HLA- I 类抗体阳性检出率正在不断升高,因此提高了预测敏感度。进一步经 Spearman 相关检验显示,血小板 HLA- I 类抗体与输注后 1 h、24 h 的 CCI 和 PPR 均呈负相关,提示了随着血小板 HLA- I 类抗体阳性检出率增加,CCI 和 PPR 会随之降低。目前 PTR 在我国仍是

临床输血难题,本研究提示对存在免疫性因素的血小板输注患者进行血小板 HLA- I 类抗体检测可以降低 PTR 发生率。对于存在 HLA- I 类抗体同种免疫的患者,临床对存在选择 HLA- I 类抗体的患者采取的措施主要是选择 HLA- I 类抗原缺失进行血小板输注,这是行之有效的对应方案^[17]。

综上所述, PTR 患者血小板 HLA- I 类抗体阳性检出率较高,或可以预测 PTR 发生发展,且血小板 HLA- I 类抗体与输注后 1 h、24 h 的 CCI 和 PPR 均呈负相关,对血小板 HLA- I 类抗体阳性表达患者采取对应措施有望降低 PPR 发生率。

参考文献

- [1] Carr BJ. Platelet-Rich Plasma as an Orthobiologic: Clinically Relevant Considerations [J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2022, 52(4):977-995.
- [2] Youk HJ, Hwang SH, Oh HB, et al. Evaluation and management of platelet transfusion refractoriness [J]. *Blood Res*, 2022, 57(S1):6-10.
- [3] 赛娟,田力. 免疫性血小板输注无效发生机制和解决策略 [J]. *中国输血杂志*, 2022, 35(6):677-682.
- [4] Webber AM, Bradstreet TR, Wang X, et al. Antigen-guided depletion of anti-HLA antibody-producing cells by HLA-Fc fusion proteins [J]. *Blood*, 2022, 140(16):1803-1815.
- [5] Barbagallo NBA, Costa TH, Bastos E, et al. The relevance of a bank with genotyped platelets donors [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2022, 44(4):465-471.
- [6] 王宏阳,李晓丰,周助人,等. 沈阳地区血小板输注无效患者的抗体检测与交叉配型结果分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(24):3875-3879.
- [7] 刘景汉,林武存,王海林. 临床输血指南 [M]. 北京:人民军医出版社, 1998:15-17.
- [8] Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Chalayer E, et al. Platelet transfusion in adults: An update [J]. *Transfus Clin Biol*, 2022, 9(27):1-19.
- [9] Devey A, Gothot A. Continuous platelet infusion in patient refractory to platelet transfusion: a retrospective study [J]. *Rev Med Liege*, 2022, 77(11):637-643.
- [10] 张敏敏,肖翡,李娟,等. 血小板输注疗效影响因素探究及其与预后的关系 [J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2020, 41(4):351-357.
- [11] 唐雯,袁君,严京梅,等. 抗体特异性预测方法克服 HLA- I 类抗体所致血小板输注无效患者 1 例 [J]. *临床输血与检验*, 2021, 23(6):797-800.
- [12] 李海文,何章勇,彭小友. 混合去白细胞浓缩血小板与单采血小板的质量和临床疗效比较 [J]. *湘南学院学报:医学版*, 2022, 24(3):33-36.
- [13] Sullivan JC, Peña JR. Use of Human Leukocyte Antigen (HLA)-Incompatible Platelet Units in HLA Platelet-Refractory Patients With Limited Number of or Low-Level HLA Donor-Specific Antibodies Results in Permissive Transfusions [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146(10):1243-1251.
- [14] 陈扬凯,徐秀章,叶欣,等. 广州地区 209 例 HLA- I 类抗体引起的小血小板输注无效患者抗体特异性及 epitopes 分析 [J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(7):941-944.
- [15] 张忠印,吉飞跃,周小玉. HLA- I 抗体及血小板膜糖蛋白 CD41a 的表达与血小板输注无效的相关性及影响因素分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(8):545-547, 551.
- [16] 许云波,张静. 血液病反复输血患者血小板抗体、交叉配型结果与血小板输注效果的相关性分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(3):323-326.
- [17] 芦凤亮,李鑫,颜廷宇,等. 哈尔滨地区血小板输注无效患者的抗体鉴定与分析 [J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(8):751-752.

(上接第 792 页)

- [7] Liu J, Zhuang T, Pi J, et al. Endothelial Forkhead Box Transcription Factor PI Regulates Pathological Cardiac Remodeling Through Transforming Growth Factor- β 1-Endothelin-1 Signal Pathway [J]. *Circulation*, 2019, 140(8):665-680.
- [8] Wang B, Li K, Wang H, et al. Systemic chemotherapy promotes HIF-1 α -mediated glycolysis and IL-17F pathways in cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Exp Dermatol*, 2020, 29(10):987-992.
- [9] 国外科技资料目录. 内科学 [J]. *医药卫生*, 2000, 27(2):18-21.
- [10] 陈龙,张丹嗣,刘丹舟. 经鼻高流量湿化氧疗对慢性阻塞性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭患者血气分析指标及平均动脉压的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(21):2295-2299.
- [11] 孙金昊,刘晓飞,李香兰,等. 经鼻高流量氧疗治疗 AECOPD 合并轻度 II 型呼吸衰竭对患者血气分析指标及 CTGF, ET-1, TGF- β 1 指标水平的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(11):1148-1152.
- [12] 李婧,武卫东,王秀哲. 经鼻高流量氧疗在 Stanford A 型主动脉夹层术后低氧血症患者中的应用 [J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(9):1499-1500.
- [13] Hayashi Y, Yokota A, Harada H, et al. Hypoxia/pseudohypoxia-mediated activation of hypoxia-inducible factor-1 α in cancer [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(5):1510-1517.
- [14] Tian B, Zhao L, Li R, et al. Electrochemical Immunoassay of Endothelin-1 Based on a Fenton-Type Reaction Using Cu(II)-Containing Nanocomposites as Nanozymes [J]. *Anal Chem*, 2020, 92(24):15916-15926.
- [15] 张帅,刘满仙,刘健斌. 经鼻高流量湿化氧疗治疗 ACPE 的疗效及对患者血气分析指标的影响 [J]. *海南医学*, 2022, 33(1):90-92.

· 论 著 ·

鸟嘴形切口整形保乳术对乳腺癌术后美观效果及血清 VEGF、MMP-9 及 T 淋巴细胞亚群的影响

王绪麟^{1*} 刘新梅¹ 孟娟² 李慧璇¹

[摘要] 目的 探讨鸟嘴形切口整形保乳术对乳腺癌术后美观效果及血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和血管表皮生长因子 (VEGF) 及 T 淋巴细胞亚群的影响。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月于海口市人民医院乳腺外科行肿瘤整形术的 I ~ II 期乳腺癌患者作为研究对象, 按照切口类型将患者分为观察组 (使用鸟嘴切口, $n=50$) 和对照组 (使用半月形切口, $n=50$), 比较两组的双乳对称性评分、综合美学效果评分、术前术后血清 VEGF、MMP-9、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+ 水平、并发症发生率、外形满意度。结果 观察组的双乳对称性评分及综合美学效果评分明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($t=8.171, 4.502, P$ 均 <0.05)。术后观察组的血清 VEGF、MMP-9 明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($t=2.755, 5.962, P$ 均 <0.05)。术后观察组的 CD4+、CD8+、CD4+/CD8+ 明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($t=4.081, 4.193, 5.613, P$ 均 <0.05)。对照组的并发症总发生率为 2.00%, 明显低于对照组的 18.00%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.111, P<0.05$)。观察组患者的外形满意度为 88.00% 明显高于对照组的 58.00%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=11.416, P<0.05$)。结论 鸟嘴形切口整形保乳术能够提高术后美观度, 降低血清 VEGF、MMP-9 水平, 维持免疫功能的稳定, 并且降低并发症发生的风险, 提高患者的满意度。

[关键词] 鸟嘴形切口整形保乳术; 乳腺癌术后; 美观效果; 血清 VEGF; MMP-9; T 淋巴细胞亚群

Effect of plastic and breast conserving surgery with beak shaped incision on postoperative beauty and serum VEGF, MMP-9 and T lymphocyte subsets in breast cancer patients

WANG Xulin^{1*}, LIU Xinmei¹, MENG Juan², LI Huixuan¹

(1. Department of Breast and Thyroid Surgery, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan, China, 570100;

2. Department of Oncology, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan, China, 570100)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of plastic and breast conserving surgery with beak shaped incision on the postoperative beauty of breast cancer and the influence of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), vascular epidermal growth factor (VEGF) and T lymphocyte subsets. **Methods** The patients with stage I ~ II breast cancer who underwent tumor plastic surgery in the breast surgery department of Haikou People's Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the research objects. According to the type of incision, the patients were divided into the observation group (using the beak incision, $n=50$) and the control group (using the half-moon incision, $n=50$). The symmetry score of the two breasts, the comprehensive aesthetic effect score, the level of serum VEGF, MMP-9, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ before and 3 days after surgery were compared between the two groups. The incidence of complications and satisfaction with appearance were also compared between the two groups. **Results** The symmetry score and comprehensive aesthetic effect score in the observation group were significantly higher than those in the control group, with statistically significant

基金项目:海南省卫生健康委科研项目(ZZA2000123)

作者单位:1. 海口市人民医院乳腺甲状腺外科, 海南, 海口 570100

2. 海口市人民医院肿瘤内科, 海南, 海口 570100

*通信作者:王绪麟, E-mail: wangxulin19731024@163.com

differences ($t=8.171, 4.502, P<0.05$). The serum VEGF and MMP-9 levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($t=2.755, 5.962, P<0.05$). CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ in the observation group were significantly higher than those in the control group after operation, with a statistically significant difference ($t=4.081, 4.193, 5.613, P<0.05$). The total incidence of complications in the control group was 2.00%, significantly lower than in the control group (18.00%) ($\chi^2=7.111, P<0.05$). The appearance satisfaction of the patients in the observation group was 88.00%, which was significantly higher than that in the control group (58.00%) ($\chi^2=11.416, P<0.05$). **Conclusion** The plastic and breast conserving surgery with beak shaped incision can improve the postoperative beauty, reduce the levels of serum VEGF and MMP-9, maintain the stability of immune function, reduce the risk of complications, and improve patient satisfaction.

[KEY WORDS] Plastic and breast conserving surgery with beak shaped incision; Postoperative breast cancer; Aesthetic effect; Serum VEGF; MMP-9; T-lymphocyte subsets

早期乳腺癌主要的治疗方式为进行保乳手术与术后化疗联合治疗,目前,随着乳腺癌患病人群的年轻化以及女性对乳房外观的追求,乳腺癌手术治疗的主要理念已转变为兼顾切除肿瘤组织和维持形体美的整形手术方向^[1]。当前乳腺外科手术质量的评价指标包括有肿瘤切除是否彻底,剩余乳房外观是否自然以及双乳是否对称,因此找到兼顾美观度和临床疗效的手术方法是十分必要的。选择切口的主要要求是尽可能地切除癌变组织,使得切口边缘达到阴性切缘的同时,能够兼顾患者的乳房原有外观。鸟嘴形切口不仅能够使下垂乳房提升达到浑圆的效果,还能够使双侧乳房达到对称。本研究通过探讨鸟嘴形切口整形保乳术对乳腺癌术后美观效果及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP9)及T淋巴细胞亚群的影响,旨在评估鸟嘴形切口在乳腺癌患者的整形保乳术中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年1月于海口市人民医院乳腺外科行肿瘤整形术的I~II期乳腺癌患者作为研究对象,按照切口类型将患者分为观察组(使用鸟嘴切口, $n=50$)和对照组(使用半月形切口, $n=50$)。观察组平均年龄(39.01 ± 2.51)岁,平均病程(13.04 ± 2.03)个月,病灶范围为单侧29例,双侧21例。对照组平均年龄(40.29 ± 2.32)岁,平均病程(12.96 ± 2.31)个月,病灶范围为单侧25例,双侧25例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者及家属均知情并签署知情同意书。

纳入标准:①经病理结果确诊为乳腺浸润性导管癌(I~II期)^[2];②经乳腺X线摄影检查无远处转移且为单发病灶;③肿瘤距乳头距离 ≤ 2 cm;④肿瘤最大径 ≤ 3 cm。排除标准:①合并其他乳腺疾病者;②术前乳房畸形者;③合并精神类疾病者;④临床资料不完整者。

1.2 手术方法

所有患者的手术由同一外科医生团队独立完成,麻醉范围为全身麻醉。观察组患者根据肿瘤位置设计鸟嘴形切口,对照组采用半月形切口。沿着患皮肤上的标记线切开患者批复后,采用电刀游离患者的皮瓣,同时将患者的肿瘤以及肿瘤周围2 cm的正常组织切除,切除下来的组织快速冰冻后送完检验科进行病理检查。病理结果确诊为乳腺癌组织后,在确保切口边缘是阴性的情况下,将观察组患者切口周围剩余的游离乳腺组织制作成腺体瓣后相互拉拢缝合起来,填补残腔。对照组患者的切口沿着乳房横轴进行缝合并重塑其外形。采用胸大肌旁腋窝皱褶下1 cm与皱褶平行的弧形切口行前哨淋巴结探查或腋窝淋巴结清扫。术后于患者切口处放置负压引流球加压包扎2天,术后10 d拆线,拆线之前应密切关注患者伤口情况,若出现并发症应进行清创,给予相应的治疗措施并重新包扎。术后所有患者均按照美国国家综合癌症网络乳腺癌指南^[3]进行辅助性化疗,观察期间均未行放疗。

1.3 观察指标

1.3.1 乳房美观程度

于术后2 d采用双乳对称性评分和综合美学效果评分对患者的乳房美观效果进行评价,双乳对称性评分分值为0~5分,综合美学效果评分的分值为0~10分,两者分数均与乳房美观效果呈正比^[4]。

1.3.2 血清 VEGF、MMP-9 水平检测

于术前 2 h、术后 4 h 采集患者的静脉血 5 mL, 在 3 000 r/min, 离心半径 10 cm 的条件下离心 5 min, 分离上层血清, 采用酶联免疫法检测血清 VEGF、MMP-9 水平^[5]。

1.3.3 T 淋巴细胞亚群

于患者术后 4 h 采集肘静脉血 2 mL, 采用流式细胞仪(厂商:深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BC-5300型)测定 T 淋巴细胞亚群 CD4+、CD8+ 的百分率以及 CD4+/CD8+ 比值^[6]。

1.3.4 并发症发生情况

观察并记录患者不良反应发生情况,如乳房变形、血肿、切口感染的发生情况。

1.3.5 乳房外形满意率

术后 6 个月,由 2 名非主刀的副主任医师以上职称医生根据欧洲癌症治疗研究组 SOMA-LNET 评分^[7]对所有保乳患者进行乳房美容效果评估,评分表包括 9 个条目,每个条目赋分 1~4 分,31~36 分为优秀,26~30 分为良好,21~25 分为一般,<21 分者评为较差。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验,计数资料以 *n*(%)表示,行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组双乳对称性评分、综合美学效果评分的比较

对照组的双乳对称性评分、综合美学效果评分明显低于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者双乳对称性评分、综合美学效果评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	双乳对称性评分(分)	综合美学效果评分(分)
观察组	50	3.10±0.67	7.08±1.63
对照组	50	2.12±0.52	5.78±1.23
<i>t</i> 值		8.171	4.502
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 两组术前、术后 3d 血清 VEGF、MMP-9 水平比较

两组术前的血清 VEGF、MMP-9 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后两组患者的血清

VEGF、MMP-9 水平均低于术前,且观察组的血清 VEGF、MMP-9 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者术前、术后 2 d 血清 VEGF、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum VEGF and MMP-9 levels between the two groups before and 2 days after operation ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF(pg/mL)		MMP-9(ng/mL)	
		术前	术后	术前	术后
观察组	50	31.74±13.28	17.51±8.33	521.59±75.63	289.31±29.77
对照组	50	32.07±15.06	22.69±10.36	519.34±75.00	337.32±48.54
<i>t</i> 值		0.116	2.755	0.149	5.962
<i>P</i> 值		0.908	0.007	0.882	<0.001

2.3 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较

术后观察组患者的 CD4+、CD8+ 细胞分数以及 CD4+/CD8+ 细胞比值均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组术后 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups after operation ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+
观察组	50	36.56±6.08	32.47±4.97	1.34±0.37
对照组	50	31.67±5.90	28.29±5.00	1.02±0.16
<i>t</i> 值		4.081	4.193	5.613
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 两组患者并发症发生情况比较

观察组的并发症总发生率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者并发症发生情况比较 [*n*(%)]

Table 4 Comparison of complications between the two groups [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	乳房变形	血肿	切口感染	总发生
观察组	50	0(0.00)	1(2.00)	0(0.00)	1(2.00)
对照组	50	3(6.00)	4(8.00)	2(4.00)	9(18.00)
χ^2 值					7.111
<i>P</i> 值					0.008

2.5 两组患者的外形满意度比较

观察组的外形满意率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

早期乳腺癌患者的首选治疗方式通常为手术治疗,随着手术技术的发展以及时代的进步,患者的需求进一步提升,乳腺癌的治疗模式也随之发

表5 两组乳房外形满意率比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of breast shape satisfaction rate between the two groups [n(%)]

组别	n	优秀 (31~36)	良好 (26~30)	一般 (21~25)	差 (0~20)
观察组	50	19(38.00)	25(50.00)	5(10.00)	1(2.00)
对照组	50	4(8.00)	14(28.00)	19(38.00)	13(26.00)
χ^2 值					11.960
P值					<0.001

生转变,从以往的传统模式转变为尽可能的减少过度的治疗和不确定性的治疗,采用对患者伤害最小的治疗方法^[8]。由于乳腺癌的改良根治术虽具有较佳的手术效果,但其对患者的乳房的美观效果影响极大,易对患者术后的心理状态造成负面影响^[9]。目前,整形保乳术能够在切除乳腺癌组织的基础上,采用整形外科技术对乳房的费腺体组织进行重塑以及重排,最大限度的兼顾切缘阴性以及术后乳房的美观度,具有手术创伤小以及恢复快等优势,且能够保留患者乳房的正常外观,降低患者术后的心理负担^[10]。鸟嘴形切口能够使下垂乳房呈现对称效果,符合乳房曲线。

本研究结果显示,采用鸟嘴形切口的观察组患者的双乳对称性评分以及综合美学效果评分明显高于对照组。鸟嘴形切口设计时充分考虑到了各种影响因素,能够降低发生异常疤痕增生以及乳头乳晕复合体移位的可能性。叶高等^[11]的研究结果显示,血清 VEGF 对乳腺癌的具有较高的诊断效能,能够作为乳腺癌患者病情的评估指标之一。此外,VEGF 还能够作为防止乳腺癌术后淋巴结转移的靶点^[12]。邱鹏^[13]的研究结果显示,MMP-9 与乳腺良、恶性病变密切相关,说明 MMP-9 与乳腺病变密切相关,能够作为相应的指标检测乳腺病变情况。有研究^[14]显示,血清 VEGF 和 MMP-9 均能够作为乳腺癌患者治疗有效的参考指标。在抗肿瘤的过程中,T 淋巴细胞亚群具有免疫监视功能,能够起到抑制肿瘤细胞的增殖以及转移的作用,T 淋巴细胞各亚群的数量以及比例正常情况下都保持在一定的范围内。刘刚等^[15]研究表明,治疗效果较好的患者免疫功能改善效果就更显著,CD4+、CD8+、CD4+/CD8+均具有评估乳腺癌患者临床疗效的价值。本研究成果显示,术后 2d,两组患者的血清 VEGF、MMP-9 水平均低于术前,且观察组的血清 VEGF、MMP-9 水平明显低于对照组,术后 4 h,观察组患者的 CD4+、CD8+ 细胞分数以

及 CD4+/CD8+ 细胞比值均低于对照组,提示鸟嘴形切口的整形保乳术对乳腺癌肿瘤细胞的切除更彻底,改善患者的免疫功能,具有更佳临床疗效。此外,本研究结果显示,采用鸟嘴形切口的患者的不良反应发生率以及乳房外形满意度都高于采用半月形切口的对照组。鸟嘴形切口是根据乳房的神经走向设计的,对患者的皮肤神经的破坏大大减弱,使患者术后乳房感觉较好,同时对患者乳房外观的影响较少,能够使患者的性别认同感和女性魅力最大限度地得以保存^[16]。

综上所述,鸟嘴形切口在乳腺癌患者的整形保乳术中的应用效果较好,具有较佳的临床疗效,能够获得的较好的术后美观程度,安全性高,并且改善患者的免疫功能,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] Katsura C, Ogunmwoyi I, Kankam HK, et al. Breast cancer: presentation, investigation and management [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022, 83(2): 1-7.
- [2] 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(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680.
- [3] Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(4): 452-478.
- [4] 薛彦娜, 胡道军, 石雪枫. 单切口环乳晕入路行保留乳头乳晕乳腺癌改良根治术联合即刻乳房再造对乳腺癌患者美学效果、应激反应指标及外泌体 miRNA 表达量的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(18): 54-56.
- [5] 王玲, 杜倩宇, 王西勇. 安罗替尼联合化疗治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌的疗效及对血清 VEGF、bFGF、MMP-9 水平的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(1): 39-43.
- [6] 龚亚丽, 韩俊丽. T 淋巴细胞亚群在重症肺炎患者中的水平变化及在疾病转归评估中的应用 [J]. 河南医学研究, 2022, 31(18): 3430-3432.
- [7] Kanatas A, Velikova G, Roe B, et al. Patient-reported outcomes in breast oncology: a review of validated outcome instruments [J]. Tumori, 2012, 98(6): 678-688.
- [8] 丘雅波, 罗庆, 倪雪菲, 等. 海南省 2014—2018 年 35~64 岁妇女乳腺癌筛查结果分析 [J]. 中国热带医学, 2021, 21(11): 1041-1046.
- [9] Qiu H, Xu WH, Kong J, et al. Effect of breast-conserving surgery and modified radical mastectomy on operation index, symptom checklist-90 score and prognosis in patients with early breast cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(11): e19279.
- [10] 王磊. 整形保乳术治疗早期乳腺癌的效果观察 [J]. 中国医药指南, 2022, 20(28): 45-48.

· 论 著 ·

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

杨建美^{1*} 王芳¹ 王秀云¹ 杨三华² 聂尧尧¹

[摘要] 目的 分析血清铁蛋白(SF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)联合血清癌胚抗原(CEA)检测在乳腺癌诊断、复发转移预测中的价值。方法 选取2020年2月至2022年1月东营市人民医院收治的104例乳腺疾病患者,病理学检查结果显示54例为乳腺癌患者,将其纳入观察组,50例良性乳腺疾病患者,纳入对照组。对比两组血清SF、VEGF及CEA水平,分析SF、VEGF及CEA单独检测与联合检测在乳腺癌诊断中的敏感性、特异性。随访12个月,根据肿瘤复发转移情况将观察组分为未复发转移组与复发转移组,比较两组血清SF、VEGF及CEA水平,并分析三者联合检测对乳腺癌复发转移的预测价值。结果 观察组患者血清SF、VEGF及CEA水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在乳腺癌的诊断中,SF、VEGF及CEA联合检测的敏感性和特异性均高于单项检测($P < 0.05$)。在54例乳腺癌患者中,发生复发转移的患者有11例,未复发转移的患者有43例。复发转移组患者血清SF、VEGF及CEA水平均高于未复发转移组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。依据ROC曲线可知,SF、VEGF及CEA联合检测乳腺癌复发转移的敏感度和特异度分别为0.819和0.802, $AUC=0.843$ (95% $CI: 0.761\sim 0.926$),明显高于单项检测($P < 0.05$)。结论 乳腺癌患者血清SF、VEGF及CEA表达水平均升高,三者联合检测在乳腺癌的诊断及术后复发转移的预测中具有重要的指导意义。

[关键词] 血清SF; VEGF; CEA; 乳腺癌; 复发转移

The value of serum SF, VEGF combined with CEA detection in the diagnosis and prediction of recurrence and metastasis of breast cancer

YANG Jianmei^{1*}, WANG Fang¹, WANG Xiuyun¹, YANG Sanhua², NIE Yaoyao¹

(1. Department of Oncology, Dongying People's Hospital, Dongying, Shandong, China, 257091; 2. Department of Pharmacy, Lijin County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dongying, Shandong, China, 2257447)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the value of serum ferritin (SF), vascular endothelial growth factor (VEGF) combined with serum carcinoembryonic antigen (CEA) detection in the diagnosis and prediction of recurrence and metastasis of breast cancer. **Methods** A total of 104 patients with breast diseases admitted to Dongying People's Hospital from February 2020 to January 2022 were selected. Pathological examination results showed that 54 patients with breast cancer were included in the observation group, and 50 patients with benign breast diseases were included in the control group. The serum SF, VEGF, and CEA levels between the two groups were compared, and the sensitivity and specificity of SF, VEGF, and CEA alone and combined detection in the diagnosis of breast cancer were analyzed. After 12 months of follow-up, the observation group was divided into the non-recurrence metastasis group and the recurrence metastasis group according to tumor recurrence and metastasis. Serum SF, VEGF, and CEA levels between the two groups were compared, and the predictive value of the combined detection of the three on breast cancer recurrence and metastasis was analyzed. **Results** The levels of serum SF, VEGF and CEA in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the diagnosis of breast

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2020WS15583)

作者单位:1. 东营市人民医院肿瘤科, 山东, 东营 257091

2. 利津县中医院药剂科, 山东, 东营 257447

*通信作者:杨建美, E-mail: 15505466125@163.com

cancer, the sensitivity and specificity of combined detection of SF, VEGF and CEA were higher than those of single detection, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Among the 54 breast cancer patients, there were 11 patients with recurrence and metastasis, and 43 patients without recurrence and metastasis. The levels of serum SF, VEGF and CEA in the recurrence and metastasis group were higher than those in the non-relapse and metastasis group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). According to the ROC curve, the sensitivity and specificity of SF, VEGF and CEA combined detection of breast cancer recurrence and metastasis were 0.819 and 0.802, respectively; $AUC=0.843$ (95% CI : 0.761~0.926), which was significantly higher than that of the single detection ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum SF, VEGF, and CEA in patients with breast cancer are elevated, and the combined detection of the three has important guiding significance in the diagnosis of breast cancer and the prediction of postoperative recurrence and metastasis.

[KEY WORDS] Serum SF; VEGF; CEA; Breast cancer; Recurrence and metastasis

乳腺癌是临床常见的恶性肿瘤之一,据统计,我国乳腺癌的发病率逐年上升,对女性生命健康造成严重威胁^[1]。临床主要通过外科手术及靶向药物、放射治疗、传统中医等多种方式控制患者病情,由于乳腺癌具有高侵袭性、易转移等特点,术后随访监测十分重要。近年来,血清学检测被广泛应用于宫颈癌、肺癌、胆囊癌等多种疾病的诊断中。通过检测相关肿瘤标志物,不仅能提高乳腺癌诊断的特异度、灵敏度,还能连续性检测患者的病情变化^[2]。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)一般用于乳腺癌的早期诊断与预后评估中,由于CEA属于一种非特异性肿瘤标志物,常与其它指标联合使用^[3]。血清铁蛋白(serum ferritin, SF)属于铁储存蛋白,对改善人体免疫、造血功能产生积极影响,能直观反映出体内铁贮存情况,其表达异常多见于急性炎症、肝脏病变及恶性肿瘤等疾病中。王运伟等^[4]研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)对血管再生起到促进作用,与肿瘤生长、转移密切相关。由于SF、VEGF及CEA单独检测对乳腺癌的诊断效能欠佳,故本研究主要分析三者联合检测在乳腺癌诊断、复发转移预测中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年2月至2022年1月东营市人民医院收治的104例乳腺疾病患者,所有患者均为女性,均经临床B超及病理学检查结果^[5]显示54例为乳腺癌患者,将其纳入观察组,50例良性乳腺疾病患者,纳入对照组。观察组年龄:38~70岁,平均年龄(47.12±4.01)岁;TNM分期^[6]:0期5例、I期27例、II期12例,III期10例。对照组年龄:40~69

岁,平均年龄(46.83±3.96)岁;乳腺纤维腺瘤18例,乳腺导管内乳头状瘤11例,乳腺囊性增生21例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①观察组患者经实验室检查确诊,且符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)》^[5]的相关诊断标准;②研究前未接受手术及放、化疗等;③临床资料完整。排除标准:①合并免疫系统疾病者;②存在重要脏器功能障碍者;③合并其他恶性肿瘤;④研究中途退出者。

1.2 方法

1.2.1 SF、VEGF及CEA水平的测定

取患者清晨空腹静脉血5 mL,进行离心处理(10 min, 3 000 r/min, 离心半径:8 cm),分离血清后,采用化学发光法检测SF,采用酶联免疫吸附法测定血清VEGF及CEA水平,试剂盒均购自美国R&D公司,严格遵循试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 复发、转移评估

通过患者返院复查、电话、微信等方式进行1年随访,并根据肿瘤复发转移情况^[7]将患者分为未复发转移组与复发转移组,随访截止时间为2023年1月。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析,计量采用($\bar{x} \pm s$)描述,两两间使用 t 检验;采用ROC曲线分析SF、VEGF及CEA检测对乳腺癌复发转移的预测价值,均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清SF、VEGF及CEA水平

观察组患者血清SF、VEGF及CEA水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者血清SF、VEGF及CEA水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum SF, VEGF and CEA levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SF(ng/mL)	CEA(ng/mL)	VEGF(pg/mL)
对照组	50	47.53±6.81	2.14±0.57	127.54±31.62
观察组	54	132.05±7.11	14.96±2.91	284.37±61.55
t值		61.808	30.602	16.148
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 单项及联合检测对乳腺癌的诊断结果

在乳腺癌的诊断中,CEA 敏感性 81.48%(44/54),特异性 66.00%(33/50);SF 敏感性 75.93%(41/54),特异性 72.00%(36/50);VEGF 敏感性 77.78%(42/54),特异性 64.00%(32/50);三者联合敏感性 92.59%(50/54),特异性 88.00%(44/50),均高于单项检测($P<0.05$)。见表2。

表2 单项及联合检测对乳腺癌的诊断结果

Table 2 Diagnosis of breast cancer by single and combined tests

项目	CEA			SF			VEGF			三者联合		
	+	-	合计	+	-	合计	+	-	合计	+	-	合计
乳癌	44	10	54	41	13	54	42	12	54	50	4	54
非乳癌	17	33	50	14	36	50	18	32	50	6	44	50
合计	61	43	104	55	49	104	60	44	104	56	48	104

2.3 未复发转移组与复发转移组患者血清SF、VEGF及CEA水平比较

在54例乳腺癌患者中,发生复发转移的患者有11例,未复发转移的患者有43例。复发转移组患者血清SF、VEGF及CEA水平均高于未复发转移组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 未复发转移组与复发转移组患者血清SF、VEGF及CEA水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum SF, VEGF and CEA levels in patients without recurrence and metastasis and in patients with recurrence and metastasis ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SF(ng/mL)	CEA(ng/mL)	VEGF(pg/mL)
未复发转移组	43	111.96±6.31	12.13±2.11	271.13±5.42
复发转移组	11	210.58±7.84	26.02±3.42	336.13±6.11
t值		44.012	17.003	34.604
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 SF、VEGF及CEA联合检测对乳腺癌复发转移的预测价值分析

依据ROC曲线可知,SF、VEGF及CEA联合检测乳腺癌复发转移的敏感度和特异度分别为0.819和0.802,AUC=0.843(95% CI: 0.761~0.926),明显高于单项检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 SF、VEGF及CEA联合检测对乳腺癌复发转移的预测价值

Table 4 The predictive value of SF, VEGF and CEA in the recurrence and metastasis of breast cancer

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
SF	0.713	0.597~0.829	0.630	0.724	<0.001
VEGF	0.723	0.603~0.844	0.667	0.692	<0.001
CEA	0.777	0.657~0.896	0.741	0.615	<0.001
三者联合	0.843	0.761~0.926	0.819	0.802	<0.001

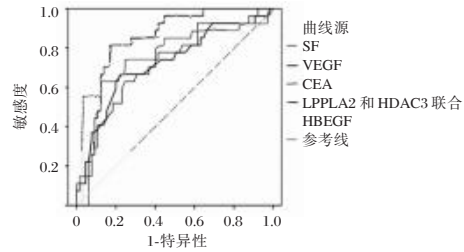


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

3 讨论

乳腺癌作为一种高度异质性肿瘤,具有复发高、病死率高等特点。相关研究显示,有30%~40%的早期乳腺癌患者在进行外科手术根治后仍有复发转移的风险,不少学者猜测这可能与基因异质性导致的临床病理改变和生物学行为息息相关^[8]。因此,早诊断、早治疗是改善患者预后的关键。

目前,临床通常采用血清肿瘤标志物、病理学结果或影像学检查来诊断乳腺癌,但上述方法价格昂贵,且为有创性操作,存在不可避免的局限性^[9]。因此,寻找新的生物学标志物来监测患者术后复发情况已发展为临床研究的热点。SF作为铁元素的主要贮存方式,其在多种组织细胞中均存在,主要参与铁代谢过程。Hu等^[10]研究发现,SF在宫颈癌、非小细胞肺癌及胃癌等多种恶性肿瘤疾病中均出现表达水平升高的趋势,这可能与恶性肿瘤对铁蛋白异构体合成、分泌起促进作用有关,从而导致患者SF升高。因此,SF不仅能有效评估机体储存铁含量,同时具有发展为肿瘤标志物的潜质。李静等^[11]研究表明,治疗后的乳腺癌患者血清SF明显下降。本次研究结果显示,观察组患者血清SF水平明显高于对照组,而出现复发转移的乳腺癌患者血清SF水平明显高于未出现复发转移患者,与赵媛媛等^[12]研究一致。提示血清SF升高可能与乳腺癌的发生、复发转移有关。CEA是一种广谱肿瘤标志物,主要存在于在肠道、

胰腺、肝脏组织内,近年来,CEA在肺癌、大肠癌及乳腺癌的病情发展、疗效判断及预后监测中的相关研究较多^[13]。癌细胞的生长、转移依赖于新生血管的形成,而VEGF是最有效的促血管生长因子。刘杰等^[14]研究结果表明,乳腺癌患者血清中CEA、VEGF表达水平明显高于乳腺良性疾病者,与本次研究结果相符。本研究进一步分析术后乳腺癌患者血清CEA、VEGF表达情况发现,复发转移组患者血清VEGF及CEA水平均高于未复发转移组。VEGF及CEA升高可能与下述因素相关:细胞的基因调控受到损伤可能引起相关胎儿蛋白的合成;乳腺癌组织合成分泌相关肿瘤抗原。且癌变后基膜与正常组织间的阻挡作用被破坏,导致血清VEGF及CEA水平进一步升高。过往研究显示,单项肿瘤标志物检测难以满足临床诊断的需求,联合检测可为乳腺癌的诊断提供更为全面的指导^[15]。本次研究结果显示,SF、VEGF及CEA联合检测的敏感性和特异性分别为92.59%、88.00%,均高于单项检测,提示三项指标联合检测有利于提高乳腺癌的诊断效能,减少漏诊、误诊的发生。本次研究进一步通过绘制ROC曲线可知,SF、VEGF及CEA联合检测乳腺癌复发转移的敏感度和特异度分别为0.819和0.802,明显高于单项检测。说明三者联合检测对乳腺癌治疗后复发转移的预测效能更佳,为后续临床获取更全面参考信息奠定基础。

综上所述,乳腺癌患者血清SF、VEGF及CEA表达水平均升高,三者联合检测在乳腺癌的诊断及术后复发转移的预测中具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] 朱龙飞,钱银锋,李玲玲. 磁共振成像测量肿瘤/乳腺体积比在乳腺癌手术治疗中的应用[J]. 肿瘤影像学, 2019, 28(3): 165-169.
- [2] 柯瑶,张琪,王娜. 晚期乳腺癌患者经TP方案治疗后TNF- α 、IL-6和IL-2水平变化及对预后的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9): 1468-1471.
- [3] 王璐,赵琳,张丽芬,等. VEGF通过激活ERK/MAPK通路促进三阴性乳腺癌肿瘤干细胞的形成[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(10): 1484-1491.
- [4] 王运伟,刘中强,夏熙学,等. 联合检测HIF-1 α 、ET-1、VEGF、CEA、CA153在乳腺癌转移及预后评估中的作用[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(1): 118-122.
- [5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.
- [6] 刘裔莎,魏兵,杨雯娟,等. 美国癌症联合会乳腺癌分期(第七版)简介[J]. 中华病理学杂志, 2010, 39(11): 787-790.
- [7] Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer[J]. Cancer Cell, 2020, 37(4): 496-513.
- [8] 王月. 超声造影征象结合血清学指标对40岁以下乳腺癌患者发生腋窝淋巴结转移的预测价值[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(10): 78-82.
- [9] 李建梅,孙静宜,马英桥,等. 上调miR-328-5p对乳腺癌细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(6): 119-122.
- [10] Hu Z, Wang L, Han Y, et al. Ferritin: A potential serum marker for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1): 314-322.
- [11] 李静,雷俊梅,金亮亮,等. 曲妥珠单抗联合多西他赛化疗对HER2阳性晚期乳腺癌患者血清铁蛋白、IL-6、IL-8、IL-10表达及甲状腺功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 29(4): 257-261.
- [12] 赵媛媛,王帅力,高晓莉. 血清铁蛋白、癌胚抗原、糖类抗原15-3联合检测在乳腺癌诊断、复发转移预测中的价值分析[J]. 癌症进展, 2022, 20(9): 956-958.
- [13] 何永昱,曹玉斌,覃东庙,等. 磁免疫结合单颗粒模式ICP-MS同时测定乳腺癌病人血清中的CEA与CA15-3[J]. 分析测试学报, 2021, 40(6): 965-972.
- [14] 刘杰,刘琪,杜丽娟,等. DCE-MRI联合血清CEA、CA125水平检测评估进展期乳腺癌新辅助化疗疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(16): 2821-2825.
- [15] 徐春燕,谢嘉伟,杨春霞,等. 基于病理穿刺切片组织形态学分析的乳腺癌新辅助化疗疗效预测[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(2): 279-285.
- [11] 叶高,王楷. 超声弹性成像联合血管内皮生长因子、癌胚抗原及糖类抗原15-3检测对乳腺癌的诊断价值[J]. 中国当代医药, 2022, 29(15): 104-107.
- [12] 刘平贤,张浩,王征,等. ABCG2、VEGF及miRNA-23a与乳腺癌术后同侧锁骨上淋巴结转移的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(11): 1900-1904.
- [13] 邱鹏. ERK2、nm23、MMP9的表达在乳腺病变中的意义[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(17): 2997-2999.
- [14] 郑立峰,杨笑琼,廖纯榜. 经乳晕切口手术对乳腺纤维瘤患者疗效及血清VEGF、MMP-9水平的影响[J]. 名医, 2020(16): 62-63.
- [15] 刘刚,薛孝斌,任冬莉. 外周血T淋巴细胞亚群变化对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值[J]. 海南医学, 2022, 33(7): 864-868.
- [16] 陈宇霞,吴宗源,徐宇航,等. 鸟嘴形切口在乳腺癌保乳整形术中的应用研究[J]. 长治医学院学报, 2020, 34(6): 435-439.

(上接第800页)

NLR与CAR在大肠癌围术期感染患者中的表达及其检测价值

王勇* 何能 刘佳 刘伟 郑祖文

[摘要] **目的** 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与C反应蛋白/白蛋白比值(CAR)在大肠癌围术期感染患者中的表达及其检测价值。**方法** 选取2019年10月至2021年10月于四川护理职业学院附属医院诊治的102例大肠癌患者为观察组,另取同期体检健康者60名为对照组,比较两组的CAR和NLR水平;根据围术期是否发生感染将观察组分为感染组与未感染组,比较两组一般资料和CAR和NLR水平;随访12个月,根据患者是否死亡将感染患者分为死亡组和存活组,采用ROC曲线分析CAR、NLR及两者联合检测对大肠癌患者围术期感染和预后的诊断价值。**结果** 观察组的CAR、NLR水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);感染组的C-反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)、中性粒细胞和淋巴细胞以及CAR、NLR水平均高于未感染组,白蛋白(Alb)水平低于未感染组,差异有统计学意义($P<0.05$);死亡组的CAR和NLR水平均高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$);CAR和NLR联合诊断大肠癌患者围术期感染的AUC为0.915(95%CI:0.843~0.961),且联合诊断的AUC高于单一诊断($P<0.05$);CAR和NLR联合评估大肠癌围术期感染患者预后的AUC为0.900(95%CI:0.766~0.971),且联合评估的AUC高于单一评估($P<0.05$)。**结论** NLR和CAR可有效诊断大肠癌围术期感染,并预测感染患者预后。

[关键词] NLR; CAR; 大肠癌; 感染

Expression and detection value of NLR and CAR in patients with colorectal cancer perioperative infection

WANG Yong*, HE Neng, LIU Jia, LIU Wei, ZHENG Zuwen

[Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Sichuan Nursing Vocational College (Sichuan Third People's Hospital), Chengdu Sichuan, China, 610000]

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression and detection value of neutrophils to lymphocytes ratio (NLR) and C-reactive protein/albumin ratio (CAR) in patients with colorectal cancer and perioperative infection. **Methods** A total of 102 patients with colorectal cancer treated in Affiliated Hospital of Sichuan Nursing Vocational College were enrolled as the observation group between October 2019 and October 2021, while 60 healthy controls during the same period were enrolled as the control group. CAR and NLR were compared between the two groups. According to presence or absence of perioperative infection, patients in the observation group were divided into the infection group and the non-infection group, general data, CAR and NLR in the two groups were compared. After 12 months of follow-up, patients in infection group were divided into the death group and the survival prognosis group according to presence or absence of death. The diagnostic value of CAR, NLR and combined detection for perioperative infection and prognosis was analyzed by ROC curves. **Results** CAR and NLR in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC), neutrophils, lymphocytes, CAR and NLR in the infection group were higher than those in the non-infection group, while albumin (Alb) level was lower than that in the non-infection group ($P<0.05$). CAR and NLR in the death group were higher than those in the

基金项目:四川省科技厅课题(2017TD0029)

作者单位:四川护理职业学院附属医院(四川省第三人民医院)普外科,四川,成都 610000

*通信作者:王勇, E-mail: sccdwy77@163.com

survival group ($P<0.05$). The AUC of CAR combined with NLR in the diagnosis of perioperative infection was 0.915 (95% CI: 0.843~0.961), greater than that of single indicator ($P<0.05$). The AUC of CAR combined with NLR for assessing prognosis of patients with perioperative infection was 0.900 (95% CI: 0.766~0.971), greater than that of single indicator ($P<0.05$). **Conclusion** NLR and CAR can effectively diagnose perioperative infection and predict prognosis of patients with colorectal cancer.

[KEY WORDS] NLR; CAR; Colorectal cancer; Infection

大肠癌死亡率高,预后较差,是消化科常见的癌症^[1]。近些年随着我国经济腾飞,居民生活方式与饮食习惯的极大转变,大肠癌发病率逐渐攀升^[2]。当前大肠癌主要的治疗方式仍为手术治疗,尽管能在一定程度上延长患者的生存时间,但仍有许多患者术后有复发、转移的情况^[3]。感染是大肠癌术后常见并发症,不仅会增加疾病复发风险,还可能会导致菌血症,甚至引起死亡^[4]。因此,准确诊断大肠癌患者围术期感染对于改善预后至关重要。中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophils to lymphocytes ratio, NLR)是临床较常见的恶性肿瘤预后评估指标,已在大肠癌预后相关研究中应用较好^[5]。相对而言,C反应蛋白/白蛋白比值(C-reactive protein/albumin ratio, CAR)则属于较新的评分系统,作为肺癌、肝癌等恶性肿瘤的评估指标,其是近年来研究热点之一,但在大肠癌围术期感染的研究尚在起步阶段^[6]。对此,本研究将分析NLR和CAR对大肠癌患者围术期感染的诊断价值,以期为大肠癌围术期感染和预后评估提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年10月至2021年10月于四川护理职业学院附属医院诊治的102例大肠癌患者为观察组,本研究已获得医院医学伦理委员会批准。纳入标准:①符合大肠癌诊断标准^[7],经影像学及肠镜病理检查确诊;②均于本院行外科手术;③患者对研究了解知情并签署同意书;④可随访。排除标准:①近期无使用白蛋白、免疫增强剂;②合并免疫系统性疾病;③有放化疗手术史和其他干预;④妊娠、孕期妇女;⑤合并重要器官功能障碍;⑥精神类疾病。另取同期体检健康者60名为对照组。其中,观察组男65例,女37例;平均年龄(56.99±8.00)岁;吸烟或饮酒史65例;营养不良55例。对照组男36名,女24名;平均年龄(56.81±9.27)岁;吸烟或饮酒史38例。两组受试者一般资

料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者临床资料,包括患者年龄、性别、病程和吸烟饮酒史、营养状况、肿瘤分期等一般临床资料。采用免疫比浊法检测C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白蛋白(albumin, Alb)水平,试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司;采用BC-5500型全自动五分类血液分析仪(仪器和试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测白细胞(White blood cell, WBC)、中性粒细胞、淋巴细胞水平。根据围术期是否感染,将患者分为感染组和未感染组,其中感染组符合卫生部门医院感染标准^[8],再根据随访结果,患者12个月内是否死亡,将感染组患者分为死亡组和存活组。

1.2.2 治疗方法

根据大肠癌根治指南^[9],患者行大肠癌根治术。同时给予常规营养支持,包括服用肠内营养液,初始剂量1 000 kcal/d,并根据各患者对营养成分需求制定相应个体方案。

1.3 随访

随访时间为12个月,截止时间2022年10月,以患者死亡或随访截止时间为观察终点,通过门诊方式随访,频率为术后1个月、术后3个月、术后半年、术后一年各一次,统计患者生存情况。

1.4 统计学方法

应用IBM SPSS Statistics 24.0软件行统计学分析,对正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立 t 检验;计数资料使用 $n(\%)$ 表示,比较采用 χ^2 检验,采用ROC曲线分析CAR、NLR及两者联合检测对大肠癌患者围术期感染和预后的诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CAR、NLR水平比较

观察组的CAR、NLR水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组CAR、NLR水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of CAR and NLR between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CAR	NLR
观察组	102	1.76±0.32	3.10±0.57
对照组	60	0.74±0.15	1.62±0.33
t值		23.874	18.369
P值		<0.001	0.035

2.2 感染与未感染患者的一般资料以及CAR和NLR水平比较

102例大肠癌患者,根据感染诊断标准,诊断出感染41例,未感染61例,并对应分为感染组和未感染组。两组的年龄、性别和病程、吸烟饮酒史比较,差异无统计学意义($P>0.05$);感染组的WBC、CRP、中性粒细胞和淋巴细胞以及CAR、NLR均高于未感染组,Alb水平低于未感染组,两组TNM分期、营养不良比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 感染与未感染患者的一般资料以及CAR和NLR水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, n(%)]

Table 2 Comparison of general data, CAR and NLR between infection group and non-infection group [$(\bar{x} \pm s)$, n(%)]

临床资料	感染组 (n=41)	未感染组 (n=61)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	58.23±9.41	56.15±7.05	1.275	0.205
性别(男/女)	26/15	39/22	0.003	0.957
病程(年)	2.78±0.64	2.62±0.60	1.669	0.202
WBC($\times 10^9/L$)	7.55±2.13	6.48±1.70	2.813	0.006
CRP(mg/L)	62.47±18.76	10.52±3.71	21.072	<0.001
Alb(g/L)	25.60±9.62	33.48±8.57	4.333	<0.001
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	3.77±0.84	3.12±0.55	4.726	<0.001
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.02±0.35	0.89±0.26	2.151	0.034
CAR	2.86±0.87	1.02±0.25	15.620	<0.001
NLR	4.78±1.48	1.97±0.43	14.005	<0.001
TNM分期				
I	2(28.57)	5(71.43)	11.417	0.010
II	4(14.81)	23(85.19)		
III	24(53.33)	21(46.67)		
IV	11(47.83)	12(52.17)		
吸烟、饮酒史			2.646	0.104
有	30(46.15)	35(53.85)		
无	11(29.73)	26(70.27)		
营养不良			3.929	0.047
有	27(49.09)	28(50.91)		
无	14(29.79)	33(70.21)		

2.3 不同预后情况感染患者CAR、NLR水平比较

随访12个月,41例感染患者中,死亡16例,存活25例,并对应纳入死亡组和存活组。结果显示,

死亡组的CAR和NLR水平均高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 不同预后情况感染患者CAR、NLR水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of CAR and NLR in patients with different prognosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CAR	NLR
死亡组	16	4.11±0.67	5.28±1.18
存活组	25	2.06±0.34	4.46±1.01
t值		12.968	2.375
P值		<0.001	0.023

2.4 CAR、NLR及两者联合检测对大肠癌患者围术期感染的诊断价值

采用ROC曲线分析CAR、NLR及两者联合检测对大肠癌围术期感染的诊断价值,结果显示,CAR、NLR联合诊断大肠癌患者围术期感染的AUC为0.915(95%CI:0.843~0.961),且联合诊断的AUC高于单一诊断($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 CAR、NLR及两者联合检测对大肠癌患者围术期感染的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of CAR, NLR and combined detection for perioperative infection in patients with colorectal cancer

检测指标	临界值	AUC	95% CI	P值
CAR	2.27	0.815	0.726~0.885	<0.001
NLR	4.10	0.853	0.769~0.915	<0.001
联合检测		0.915	0.843~0.961	<0.001

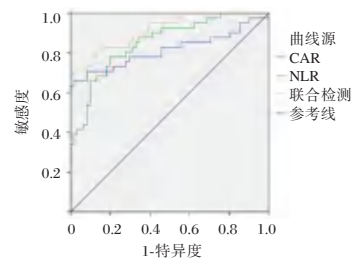


图1 CAR、NLR及联合检测诊断大肠癌患者围术期感染的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of CAR, NLR and combined detection in the diagnosis of perioperative infection in patients with colorectal cancer

2.5 CAR、NLR及两者联合检测对大肠癌围术期感染患者预后的评估价值

采用ROC曲线分析CAR、NLR及两者联合检测对大肠癌围术期感染患者预后的评估价值,结果显示,CAR、NLR联合评估大肠癌围术期感染患者预后的AUC为0.900(95%CI:0.766~0.971),且联合评估的AUC高于单一评估($P<0.05$),见表5、图2。

表5 CAR、NLR及两者联合检测对大肠癌围术期感染患者预后的评估价值

Table 5 Evaluation value of CAR, NLR and combined detection for prognosis of perioperative infection in patients with colorectal cancer

检测指标	临界值	AUC	95% CI	P值
CAR	3.46	0.845	0.698~0.939	<0.001
NLR	5.17	0.739	0.578~0.863	0.005
联合检测		0.900	0.766~0.971	<0.001

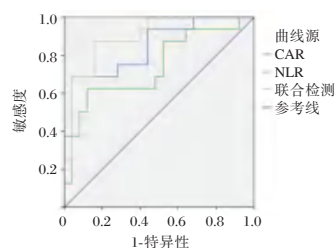


图2 CAR、NLR及两者联合检测评估大肠癌围术期感染患者预后的ROC曲线

Figure 2 ROC curves of CAR, NLR and combined detection for evaluating the prognosis of perioperative infection in patients with colorectal cancer

3 讨论

大肠癌作为消化道恶性肿瘤中较常见的一类,其发病率、病死率都居于恶性肿瘤前列,给患者健康带来极大威胁,给社会造成严重的医疗负担^[10]。临床治疗大肠癌以手术治疗为主,但是患者由于免疫功能下降,难以阻止病原菌的侵袭,加上手术对身体造成的创伤,术后容易发生感染。感染会影响手术治疗效果,并会进一步加重免疫系统损伤,导致患者预后不良^[11]。胃肠道感染诊断的金标准是病原菌检测,但是该方法花费时间较长,而且对感染患者的早期诊断价值不高^[12]。近年来,血清学指标在多种感染性疾病的诊断中应用较多,但是在大肠癌围术期感染中的作用研究较少。NLR是各种应激反应产生免疫的一个显著标志,在重症感染肺炎、血流感染、腹膜透析相关性感染等疾病中均有较高的应用价值^[13]。CAR则是较新的评分工具,也是近年来癌症预测的热门指标之一,但在大肠癌围术期感染方面鲜有报道^[14]。

有研究报道指出,人体胃肠道细菌数多达500种,菌群的稳定至关重要,可以确保肠道的正常生理功能。当肠道菌群失衡,有害菌占据优势时,会促进有毒物质的分泌,增加肿瘤复发风险。大肠癌患者胃肠道受损,防御系统被破坏,易发生胃肠

道感染,导致肠道菌群失调^[15]。本文研究结果显示,感染组和未感染组的WBC、CRP、CAR以及NLR均存在明显差异,提示上述指标与大肠癌患者围术期感染有关。WBC、CRP、NLR均为常见的炎症指标,大肠癌患者发生感染时,会加剧炎症反应,促进炎症因子的释放,导致炎症指标升高。另外,炎症反应会进一步损伤胃肠道黏膜,导致吸收功能障碍,患者摄入的白蛋白水平下降,因此,CAR水平会升高。本研究显示,死亡组患者的CAR和NLR水平均明显高于存活组,提示CAR、NLR具有良好的预后评估价值。分析原因:①CRP可以清理机体病原微生物,反映机体炎症状态,Alb可以维持机体营养,当CAR水平升高,即CRP水平较高而Alb不足时,说明患者炎症反应严重,同时营养状态较差,因此,易引起不良预后。②NLR水平升高,意味着机体免疫系统被破坏,肿瘤细胞容易增殖,从而导致预后不良。

另一方面,在对大肠癌围术期感染的诊断价值分析中,本研究发现CAR和NLR联合诊断大肠癌围术期感染的AUC为0.915,且联合诊断的AUC高于单一诊断;同时二者联合检测评估感染患者预后的AUC为0.900,评估效能亦高于单一评估。分析其原因,可能是大肠癌围术期的感染机制较为复杂,大肠癌的预后存在多种危险因素,其中包括年龄、病理分期、基础疾病、放化疗、手术、肿瘤生物学特征等,这些因素皆有可能对血清标志物和CAR、NLR的单一评估效能造成一定影响,而联合检测可较好地减少上述因素的影响,提高评估效能。

综上所述,NLR和CAR可有效诊断大肠癌围术期感染,并对感染患者预后的评估价值较高。

参考文献

- [1] Li T, Jin X, Dong J, et al. Long noncoding RNA ARSR is associated with a poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. J Gene Med, 2020, 22(10):e3241-e3241.
- [2] 杨华南, 鱼麦侠, 许鹏. 龙慈仙胶囊联合CapeOx方案治疗大肠癌临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(6): 780-783+809.
- [3] 吴泉霖, 马福军, 李肖亮. 结肠癌组织SATB2、SIRT1、HO-TAIR表达及与预后的相关性[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(1): 33-37.
- [4] 刘芯妤, 彭丽华, 曾莉怡. ASA评分与手术时间在结直肠癌患者手术部位感染风险评估中的作用[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(12): 1144-1148. (下转第812页)

左乙拉西坦对癫痫患者肝功能及血脂的影响

鲍勇¹ 李克煌^{1*} 张越²

[摘要] 目的 探究左乙拉西坦对癫痫患者肝功能及血脂的影响。方法 分析2020年5月到2022年5月阜阳市第三人民医院收治的96例类癫痫患者,根据用药方案的不同,将患者分为对照组($n=50$)和观察组($n=46$),其中对照组采用丙戊酸钠治疗,观察组采用左乙拉西坦治疗。对比两组疗效、治疗前及治疗6个月后的肝功能指标、血脂水平。结果 治疗前,两组的TC、TG、LDL-C及HDL-C水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗6个月后,对照组患者的TC、TG、LDL-C水平明显高于对照组,差异有统计学意义($t=4.648, 5.894, 2.593, P<0.05$);两组的HDL-C水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组ALT、AST及GGT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,对照组患者的ALT、AST及GGT水平明显高于观察组,差异具有统计学意义($t=2.535, 2.258, 2.672, P<0.05$)。结论 左乙拉西坦治疗癫痫患者的效果较好,可有效抑制患者的发作,对患者的肝功能及血脂的影响较小,安全性较高。

[关键词] 左乙拉西坦; 癫痫; 肝功能; 血脂; 治疗效果

Effect of levetiracetam on liver function and blood lipid in epileptic patients

BAO Yong¹, LI Kehuang^{1*}, ZHANG Yue²

(1. Pharmacy Department of Fuyang Third People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000; 2. Department of Neurology, Fuyang Third People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of levetiracetam on liver function and blood lipid in epileptic patients. **Methods** A retrospective analysis was performed on 96 patients with epilepsy treated in Fuyang No.3 People's Hospital from May 2020 to May 2022. According to the different medication schemes, the patients were divided into the control group ($n=50$) and the observation group ($n=46$). The control group was treated with valproate and the observation group was treated with levetiracetam. The curative effect, liver function index and blood lipid level before and after 6 months of treatment were compared between the two groups. **Results** Before treatment, there was no significant difference in TC, TG, LDL-C and HDL-C levels between the two groups ($P>0.05$). After 6 months of treatment, the levels of TC, TG and LDL-C in the control group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($t=4.648, 5.894, 2.593, P<0.05$). There was no significant difference in HDL-C level between the two groups ($P>0.05$). Before treatment, there was no significant difference in ALT, AST and GGT levels between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST and GGT in the control group were significantly higher than those in the observation group, with statistical significance ($t=2.535, 2.258, 2.672; P<0.05$). **Conclusion** Levetiracetam has a good therapeutic effect on epilepsy patients, can effectively suppress their seizures, has a small impact on liver function and blood lipids, and is relatively safe.

[KEY WORDS] Levetiracetam; Epilepsy; Liver function; Blood lipid; Treatment effect

基金项目:阜阳市卫生健康委科研立项课题(FY2019-074)

作者单位:1. 阜阳市第三人民医院药剂科,安徽,阜阳 236000

2. 阜阳市第三人民医院神经内科,安徽,阜阳 236000

*通信作者:李克煌, E-mail:422015087@qq.com

癫痫是一种因多种原因引起的慢性非传染性脑部疾病,其主要是由于大脑神经元异常放电从而引发的短暂性脑功能障碍^[1]。临床癫痫的治疗主要以药物治疗为主,但临床研究发现,长期服用抗癫痫药物不仅会对导致患者出现血脂代谢及骨代谢异常,还会对肝肾功能等产生一定的影响^[2]。血脂代谢异常诱发患者出现多心脑血管硬化、肝胆疾病,同时还将引发一系列的代谢异常,且由于大部分的药物都是通过肝脏进行代谢,因此在药物治疗中药物对患者肝功能等的影响也被受到关注。丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)是临床常选用的口服广谱抗癫痫药,其对癫痫的大发作、肌肉痉挛、局限性发作等均有较好的抑制效果,且其价格便宜,对癫痫的治疗效果好,在临床中应用较广,但有临床研究表明,长期服用VPA容易发生多种不良反应,从而对患儿的生长发育造成一定的影响。而左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)是新型抗癫痫药物,目前已被广泛用于癫痫的治疗中,其主要是通过调节神经递质释放发挥治疗癫痫作用^[3],目前LEV的适应证已扩展至新发癫痫的单药治疗阶段。本研究拟探究丙戊酸钠和左乙拉西坦治疗癫痫对患者血脂及肝功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

分析2020年5月到2022年5月阜阳市第三人民医院收治的96例癫痫患者,纳入标准:①患者临床症状及相关检查符合癫痫诊断标准^[4]的患者;②年龄18~65岁的患者;③治疗前3个月,发作>2次/月的患者;④入院前未服用抗癫痫药物的患者;⑤对丙戊酸钠及左乙拉西坦无过敏反应的患者;⑥患者及家属均知情同意。排除标准:①合并有心、肝、肾、肿瘤等严重疾病及高胆固醇家族史、肝胆疾病史的患者;②治疗前有服用影响肝功能及血脂水平的药物的患者;③存在精神障碍智力障碍等疾病的患者;④处于孕妇、哺乳期的患者。根据用药方案的不同,将96例癫痫患者分为对照组($n=50$)和观察组($n=46$)。其中对照组患者男28例,女22例;平均年龄(35.40 ± 10.21)岁;平均BMI(22.64 ± 2.47) kg/m^2 ,简单部分发作14例,复杂部分发作18例,全面性强直阵挛性发作13例,继发性全面性强直阵挛性发作5例。观察组患者男25例,女21例;平均年龄(36.22 ± 12.37)岁;平均BMI(22.13 ± 2.05)

kg/m^2 ,简单部分发作15例,复杂部分发作17例,全面性强直阵挛性发作10例,继发性全面性强直阵挛性发作4例。两组的性别、年龄、发作类型等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经医院伦理委员会批准同意。

1.2 治疗方法

对照组:采用丙戊酸钠缓释片(商品名:德巴金,国药准字H20010595,赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格:0.5 g)治疗。起始剂量为10~15 mg/kg,1天2次;后剂量逐渐加至20~30 mg/kg,1天2次,共治疗6个月。观察组:给予左乙拉西坦片(商品名:优胜美特,国药准字:H20193256,浙江普洛康裕制药有限公司,规格:0.25 g)治疗。起始剂量为500 mg,1天2次;每日剂量逐渐增加至1 500 mg/次。每2~4周增加或减少500 mg每次,1天2次,共治疗6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血脂水平

分别于治疗前及治疗6个月后,空腹抽取5 mL静脉血,测定患者的血脂水平。用全自动生化分析仪检测2组的甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平。TG检测采用酶法,TC检测采用胆固醇氧化酶法,LDL-C和HDL-C检测采用PEG修饰酶法进行检测。

1.3.2 肝功能指标

分别于治疗前及治疗6个月后,空腹抽取5 mL静脉血,3 000 r/min(离心半径为10 cm)离心15 min,分离血清,取上清液测定肝功能指标。采用全自动生化分析仪检测患者血清中丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate Aminotransferase, AST)及 γ -谷氨酰转肽酶(γ - Glutamyl transpeptidase, GGT)水平。

1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0对数据进行处理。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前和治疗6个月后的血脂水平比较

治疗前,两组的TC、TG、LDL-C及HDL-C水平

比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月后,对照组患者的TC、TG、LDL-C水平明显高于观察组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组的HDL-C水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前和治疗6个月后的血脂水平比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)Table 2 Comparison of blood lipid levels between the two groups before and after 6 months of treatment ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	n	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	3.55±0.86	4.69±1.05 ^a	1.45±0.31	1.89±0.50 ^a	2.23±0.74	3.07±0.88 ^a	1.20±0.29	1.23±0.33
观察组	46	3.67±0.57	3.75±0.92	1.39±0.36	1.30±0.34	2.27±0.76	2.64±0.73 ^a	1.15±0.34	1.19±0.38
t值		0.799	4.648	0.877	5.894	0.261	2.593	0.777	0.552
P值		0.427	0.000	0.383	0.000	0.795	0.011	0.439	0.582

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前和治疗6个月后的肝功能指标比较
治疗前,两组ALT、AST及GGT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,对照组的

ALT、AST及GGT水平明显高于观察组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前和治疗6个月后的肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$, Z/U·L⁻¹)Table 2 Comparison of liver function indexes between the two groups before and after 6 months of treatment ($\bar{x}\pm s$, Z/U·L⁻¹)

组别	n	ALT		AST		GGT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	15.63±4.02	19.83±5.86 ^a	25.46±6.03	30.16±6.26 ^a	15.03±4.12	20.05±5.43 ^a
观察组	46	15.44±3.76	17.04±4.82 ^a	25.85±5.92	27.32±6.04 ^a	15.57±4.28	17.23±4.86 ^a
t值		0.239	2.535	0.319	2.258	0.645	2.672
P值		0.812	0.013	0.750	0.026	0.521	0.009

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

癫痫是神经系统疾病^[5],药物治疗是其一线治疗方案,70%~80%的患者可通过药物有效的控制癫痫的发作^[6]。但长期用药会导致患者出现不良反应,选择适合的长期抗癫痫药物也是临床关注的重点^[7]。

本研究显示在6个月治疗期内,两组的疗效比较无明显差异,均可对患者的病情进行较为有效的控制。用药6个月后,对照组的TC、TG、LDL-C水平均升高,HDL-C水平无明显变化;观察组仅有LDL-C水平升高,TC、TG、HDL-C水平无明显变化;且治疗6个月后,观察组的TC、TG、LDL-C水平明显高于对照组。VPA是常用的广谱抗癫痫药,可通过抑制机体内Na⁺、K⁺传导,降低动作电位幅度,降低细胞兴奋性;同时可提高谷氨酸脱羧酶活性,增加GABA对神经冲动的抑制作用。其还可通过降低兴奋性神经递质谷氨酸水平,达到抑制癫痫发作的效果^[8]。但其可影响人体的内分泌系统、造血系统等,致使患者出现脂代谢异常的情况^[9]。VPA是肝酶抑制剂,其经肝脏的葡萄糖醛

酸化及β-氧化等途径进行代谢,目前研究猜测VPA可能通过影响纤维细胞的脂肪分化及脂肪酸的代谢从而影响患者的脂代谢,因此对照组的TC、TG、LDL-C水平均升高明显。而LEV作为新型广谱AEDs,具有毒副作用较小等优势,常用于儿童癫痫持续状态的治疗。LEV主要作用于突触囊泡蛋白SV2A,通过下调GABA受体等控制着癫痫的发作^[10]。LEV对脂代谢的影响较小,可能是影响了内分泌调节导致^[11]。且还有研究^[12]将患者的酶诱导剂CBZ换成非酶诱导剂LEV,发现换成LEV后患者有出现非暂时性的血清TC降低。目前临床关于VPA及LEV对于脂代谢异常的机制还尚未完全明确。本研究表示,治疗后对照组的ALT、AST及GGT水平明显高于观察组。VPA的代谢较为复杂,临床研究认为VPA的代谢产物可引起肝损伤。但张利等^[13]在报道中表示,控制VPA的用药剂量可有效控制VPV的肝毒性。LEV药代动力学则较为理想,代谢不涉及肝脏细胞色素P450酶系统,蛋白结合率低,其还可经肾脏的肾小球的滤过及肾小管的重吸收,且2/3可以原型通过肾脏排出^[14],1/3代谢为无活性物质,生物

利用度高,因此对患者的肾功能影响较小。但当患者的肾功能较低的情况下,会导致LEV清除率降低,LEV半衰期可能延长,从而引起不良反应的发生。因此,在LEV的临床使用中,建议缓慢增加LEV的使用剂量。目前关于LEV肝毒性的机制尚未完全明确,可能是剂量、疗程与个体情况相互影响所致。及时停用LEV,并对病情较严重者给予保肝治疗,可有利于患者肝功能的恢复^[15]。

综上所述,左乙拉西坦在癫痫患者的治疗中疗效明显,对患者的肝功能及血脂的影响较小,安全性较高。

参考文献

- [1] 王伟伟. 左乙拉西坦与卡马西平对难治性癫痫的疗效[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(32): 155-158.
- [2] 陈夏, 张爱莲, 黄晨, 等. 左乙拉西坦对急性脑卒中后癫痫患者认知功能、血脂及骨代谢指标的影响[J]. 药品评价, 2021, 18(17): 1069-1072.
- [3] Incecik F, Herguner OM, Besen S. Effect of Levetiracetam Usage on Serum Creatine Phosphokinase Concentration in Patients with Epilepsy [J]. J Pediatr Neurosci, 2020, 15(2): 81-85.
- [4] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册 (2015 修订版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 100-168.
- [5] 陈凌云. 平顶山地区 6~14 岁癫痫儿童共患注意缺陷多动障碍发生情况及影响因素研究[J]. 华南预防医学, 2022, 48(3): 370-372.
- [6] 郑志业, 郑玉婷. 2017-2019 年我院抗癫痫药物使用情况分析[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(4): 116-119.
- [7] 刘琛, 赵浩, 王宁, 等. 神经外科围手术期患者应用丙戊酸钠预防癫痫的有效性和安全性分析[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(8): 404-409.
- [8] 田聪, 李秀娥. 癫痫持续状态药物治疗的临床研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2022, 54(6): 701-703+706.
- [9] Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, et al. Influence of anti-epileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients [J]. Epilepsy Res, 2016, 127: 101-106.
- [10] 杨黎, 董宪喆, 张兰. 左乙拉西坦和苯妥英钠治疗儿童惊厥性癫痫持续状态疗效与安全性 meta 分析[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(10): 782-787.
- [11] 郝鲁娜. 左乙拉西坦单药治疗对学龄期癫痫患儿血脂及甲状腺激素的长期影响[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(7): 1158-1160.
- [12] Mintzer S, Miller R, Shah K, et al. Long-term effect of anti-epileptic drug switch on serum lipids and C-reactive protein [J]. Epilepsy Behav, 2016, 58: 127-132.
- [13] 张利利, 程亚颖. 左乙拉西坦与丙戊酸钠对小儿癫痫认知功能的影响比较[J]. 西北国防医学杂志, 2016, 37(5): 346-347.
- [14] 陈少川, 陈鲁鲁, 许琳婷, 等. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的临床观察[J]. 医学食疗与健康, 2022, 20(1): 16-19.
- [15] 梁霄, 沈姗, 魏敦灿, 等. 左乙拉西坦相关肝损伤文献病例分析[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(8): 429-434.

(上接第 808 页)

- [5] Ashizawa N, Furuya S, Katsutoshi S, et al. Clinical significance of dynamic neutrophil-lymphocyte ratio changes in patients with colorectal cancer [J]. Anticancer Res, 2020, 40(4): 2311-2317.
- [6] Matsubara T, Takamori S, Haratake N, et al. Identification of the best prognostic marker among immunonutritional parameters using serum C-reactive protein and albumin in non-small cell lung cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2020, 28(6): 3046-3054.
- [7] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南 (2014 年) [J]. 胃肠病学, 2015, 20(6): 345-365.
- [8] 李六亿, 巩玉秀, 王力红, 等. 病区医院感染管理规范 WS/T510-2016 [J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(3): 289-292.
- [9] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会腹腔镜外科学组. 腹腔镜结直肠癌根治手术操作指南 (2008 版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2009, 12(3): 310-312.
- [10] Liu Y, Duan Y, Yang N, et al. The TIM-3 Rs10053538 Polymorphism Is Associated with Clinical Prognosis of Colorectal Cancer [J]. Immunol Invest, 2022, 51(5): 1302-1312.
- [11] 胡松, 房姝妍, 王永鹏. Th1/Th2、MCP-1、sTREM-1 在结直肠癌术后医院感染患者中的水平及对病原菌类型的鉴别价值 [J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(7): 21-25.
- [12] 郑达武, 罗永香, 江款, 等. 三种指标联合检测在结肠癌患者术后胃肠道感染中的临床诊断作用研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(6): 888-892.
- [13] Broca-Garcia BE, Saavedra MA, Martínez-Bencomo MA, et al. Utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio plus C-reactive protein for infection in systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2019, 28(2): 217-222.
- [14] Liu A, Lv H, Tan B, et al. Accuracy of the highly sensitive C-reactive protein/albumin ratio to determine disease activity in inflammatory bowel disease [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(14): e25200-e25200.
- [15] 孙晖, 张波钱, 海华, 等. 结直肠癌根治术后温针灸干预对患者免疫功能和肠道菌群的影响 [J]. 针刺研究, 2021, 46(7): 592-597.

· 论 著 ·

EOS、IL-5、IL-5R α 及鼻窦CT评分预测CRSw NP患者术后复发的可行性

李文杰¹ 王亮^{2*} 马庆林¹

[摘要] **目的** 探讨鼻息肉组织中的嗜酸性粒细胞(EOS)、白细胞介素-5(IL-5)、白介素5受体 α (IL-5R α)及鼻窦CT评分预测慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者术后复发的价值。**方法** 选取2019年12月至2021年10月安阳市人民医院收治的102例经鼻内镜手术治疗的CRSwNP患者进行分析。根据术后复发进行分组。比较两组EOS、IL-5、IL-5R α 及鼻窦CT评分,采用多因素Logistic回归分析影响CRSw NP患者术后复发的危险因素,采用ROC曲线分析EOS、IL-5、IL-5R α 及鼻窦CT评分对CRSw NP患者术后复发的预测效果。**结果** 复发组鼻息肉组织中指标(EOS、IL-5、IL-5R α)水平、鼻窦CT评分、前期鼻窦炎手术史者占比均高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,EOS、IL-5、IL-5R α 水平、鼻窦CT评分及前期鼻窦炎手术史均是影响CRSw NP患者术后复发的确定性因素($P<0.05$)。ROC结果显示:四者联合预测AUC(0.826)优于单一检测。**结论** EOS、IL-5、IL-5R α 及鼻窦CT评分是引发CRSw NP患者术后复发的相关因素,可作为预测CRSw NP患者术后复发的相关可靠指标。

[关键词] 慢性鼻窦炎伴鼻息肉;嗜酸性粒细胞;IL-5;IL-5R α ;术后复发

Feasibility of EOS, IL-5, IL-5R α in nasal polyp tissue and sinus CT score in predicting postoperative recurrence in patients with CRSw NP

LI Wenjie¹, WANG Liang^{2*}, MA Qinglin¹

(1. Department of Otolaryngology, Anyang Municipal People's Hospital, Anyang, Henan, China, 455000;
2. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450006)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of Eosinophils (EOS), interleukin-5 (IL-5), interleukin 5 receptor α (IL-5R α) in nasal polyp tissue and sinus CT score in predicting postoperative recurrence in patients with chronic sinusitis with nasal polyps (CRSwNP). **Methods** 102 patients with CRSwNP treated by nasal endoscopic surgery in our hospital from December 2019 to October 2021 were selected for retrospective analysis. The patients were grouped according to postoperative recurrence. Various indicators of the two groups were compared. The risk factors of postoperative recurrence in patients with CRSw NP by multivariate logistic regression were analyzed. The ROC curve was used to analyze the predictive effect of EOS, IL-5, IL-5R α and sinus CT score on postoperative recurrence in patients with CRSw NP. **Results** The levels of indicators (EOS, IL-5, IL-5R α) in nasal polyp tissue, sinus CT score, and the proportion of patients with prior sinusitis surgery history in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that EOS, IL-5, IL-5R α levels, sinus CT score, and prior sinusitis surgery history were deterministic factors affecting postoperative recurrence in patients with CRSw NP ($P<0.05$). The ROC results show that the combined

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2019062305)

作者单位:1.安阳市人民医院耳鼻咽喉科,河南,安阳 455000

2.郑州大学第一附属医院耳鼻咽喉科,河南,郑州 450006

*通信作者:王亮, E-mail:lwjb5000@163.com

prediction of the AUC (0.826) was better than that of single detection. **Conclusion** EOS, *IL-5*, *IL-5R α* and sinus CT score are related factors for postoperative recurrence of CRSw NP patients, and can be used as relevant and reliable indicators for predicting postoperative recurrence in CRSw NP patients.

[KEY WORDS] Chronic sinusitis with nasal polyps; Eosinophils; *IL-5*; *IL-5R α* ; Postoperative recurrence

慢性鼻窦炎伴鼻息肉(Chronic sinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是以鼻塞、嗅觉障碍、头痛等为主要症状的一种鼻腔、鼻窦黏膜炎症性疾病^[1]。对于药物治疗无效的CRSwNP患者多采用鼻内镜手术,虽具有一定疗效,但术后炎症转归时间较长,准确预测CRSwNP患者术后复发率,对评估其预后具有重要意义^[2]。研究发现,CRSwNP患者病变组织中长伴有嗜酸性粒细胞(Eosinophils, EOS),CRSwNP发病后会大量释放EOS并浸润至鼻黏膜上皮,其在血清中的含量是评估CRSwNP病情的重要指标之一^[3]。白细胞介素-5(Interleukin-5, *IL-5*)是由活化的Th2细胞产生的细胞因子,*IL-5*及其受体白介素5受体 α (Interleukin 5 receptor α , *IL-5R α*)*IL-5R α* 在EOS生长及分化过程中发挥重要作用^[4]。鼻窦CT评分是临床诊断鼻窦炎分型的重要依据,亦是评估鼻窦炎病情的重要手段之一。目前鲜少研究探讨鼻息肉组织中的EOS、*IL-5*、*IL-5R α* 及鼻窦CT评分在预测CRSwNP患者术后复发方面的作用。为此,本研究进行了相关探究,报道内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年12月至2021年10月安阳市人民医院收治的102例经鼻内镜手术治疗的CRSwNP患者进行分析。纳入标准:①均符合CRSwNP相关诊断标准^[5];②年龄20~65岁,病程>6个月,且经保守治疗效果不佳,症状加重需手术治疗者;③病例资料齐全,首次接受鼻内镜治疗鼻息肉;④患者自愿参与本研究,且签署同意书。排除标准:①存在放疗、化疗等治疗病史;②伴鼻咽部恶性肿瘤者;③伴精神异常、认知功能障碍等;④近期内有心脏病、脑血管疾病等病史。根据患者术后是否复发进行分组,其中术后12个月内复发患者36例(复发组),未复发患者66例(未复发组)。复发组男20例,女16例,年龄20~65岁,平均(45.16 \pm 8.12)岁。未复发组男47例,女19例,年龄20~64岁,平均

(44.54 \pm 7.56)岁。两组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集两组病程、体重指数、吸烟史、合并症等基线临床资料。

1.2.2 EOS、*IL-5*、*IL-5R α* 检测

于术中取患者鼻息肉组织分为两等份,一份固定于4%甲醛溶液中石蜡包埋,并切成5 μ m的石蜡薄片行HE染色。在 $\times 400$ 高倍视野下,任意读取黏膜固有层细胞浸润区域中10个HPF,计算EOS。另一份鼻息肉组织进行充分研磨后加入Trizol裂解液充分裂解细胞,置于EP管中,加入200 μ L氯仿震荡20s,取上层置于另一EP管中,加入300 μ L异丙醇后以3500r/min离心20min,随后留取沉淀,用乙醇洗涤干燥,利用15 μ L DEPC水溶解RNA。采用逆转录试剂盒逆转录为cDNA,RT-PCR技术检测*IL-5*、*IL-5R α* 。*IL-5*引物序列:上游:5'-ATGCTTCTGCATTTGAGT-3',下游:5'-ATTCTAGTTGTGGTTTGT-3',*IL-5R α* 引物序列:上游:5'-CTGTAGCCAAACAAGGCACA-3',下游:5'-ACTCCCAACAACCAAACTGC-3'。PCR反应条件:94 $^{\circ}$ C 45s,55 $^{\circ}$ C 30s,70 $^{\circ}$ C 25s,连续36个循环,每个样本均设置3个反应复孔。凝胶电泳PCR反应产物后,采用图像分析软件分析*IL-5*、*IL-5R α* 表达。

1.2.3 鼻窦CT评分

两组患者均于术前行鼻窦CT检查,按Lund-Mackay^[6]评估方法对术前鼻窦CT进行分级。评估范围包括上颌窦、前组筛窦、后组筛窦、蝶窦、额窦及窦口鼻道复合体,评分标准:鼻窦无异常为0,部分浑浊为1,全部浑浊为2;窦口鼻道复合体无阻塞为0,阻塞为2。每侧12分,共计24分。CT评分由同一名影像科技师独立完成,得分越高表示严重程度越高。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析,计量

资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间对比采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析影响 CRSw NP 患者术后复发的危险因素;ROC 曲线分析 EOS、IL-5、IL-5R α 及鼻窦 CT 评分对 CRSw NP 患者术后复发的预测价值;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 EOS、IL-5、IL-5R α 及鼻窦 CT 评分比较

复发组鼻息肉组织中 EOS、IL-5、IL-5R α 水平及鼻窦 CT 评分均高于未复发组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 EOS、IL-5、IL-5R α 及鼻窦 CT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of EOS, IL-5, IL-5R α And sinus CT score between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	EOS (%)	IL-5 mRNA	IL-5 α mRNA	鼻窦 CT 评分(分)
未复发组	66	10.48 \pm 1.14	2.43 \pm 0.52	1.67 \pm 0.21	10.56 \pm 1.12
复发组	36	14.84 \pm 2.34	4.73 \pm 0.88	3.48 \pm 0.69	15.76 \pm 3.02
t 值		12.664	16.607	19.767	12.537
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者临床资料比较

复发组前期鼻窦炎手术史患者占比明显高于未复发组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组在年龄、体重指数、病程、白细胞计数、性别、吸烟史、合并高血压、糖尿病及激素类药物服用史方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

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

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

类别	复发组 ($n=36$)	未复发组 ($n=66$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	45.16 \pm 8.12	44.54 \pm 7.56	0.377	0.707
体重指数(kg/m ²)	24.07 \pm 2.65	23.28 \pm 2.14	1.535	0.128
病程(年)	4.98 \pm 0.52	5.01 \pm 0.48	0.286	0.776
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.15 \pm 1.33	6.98 \pm 0.85	0.693	0.490
性别			2.533	0.111
	男 20(55.56)	47(71.21)		
	女 16(44.44)	19(28.79)		
吸烟			0.463	0.496
	有 21(58.33)	43(65.15)		
	无 15(41.67)	23(34.85)		
高血压			1.802	0.179
	有 12(33.33)	14(21.21)		
	无 24(66.67)	52(78.79)		
糖尿病			0.387	0.534
	有 9(25.00)	13(19.70)		
	无 27(75.00)	53(80.30)		
激素类药物服用史			0.541	0.462
	有 31(86.11)	53(80.30)		
	无 5(13.89)	13(19.70)		
前期鼻窦炎手术史			17.825	<0.001
	有 26(72.22)	19(28.79)		
	无 10(27.78)	47(71.21)		

2.3 Logistic 回归分析影响 CRSw NP 患者术后复发的危险因素

以 CRSw NP 术后复发(未复发组=0,复发组=1)作为因变量,将上述有统计学差异的因素 EOS、IL-5、IL-5R α 水平、鼻窦 CT 评分及前期鼻窦炎手术史(0=无,1=有)作为自变量,纳入 Logistic 回归分析模型。Logistic 回归分析结果显示, EOS、IL-5、IL-5R α 水平、鼻窦 CT 评分及前期鼻窦炎手术史均是影响 CRSw NP 患者术后复发的确定性因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响 CRSw NP 患者术后复发的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of factors influencing postoperative recurrence of CRSw NP patients

因素	回归系数	标准误	Walds 值	OR(95% CI)值	P 值
EOS	0.426	0.161	9.651	1.513(1.123~2.038)	<0.001
IL-5	0.564	0.203	10.565	1.781(1.171~2.709)	<0.001
IL-5R α	0.623	0.215	11.593	1.887(1.273~2.798)	<0.001
鼻窦 CT 评分	0.562	0.206	12.686	1.770(1.123~2.789)	<0.001
前期鼻窦炎手术史	0.442	0.177	8.984	1.493(1.035~2.154)	<0.001

2.4 EOS、IL-5、IL-5R α 及鼻窦 CT 评分对 CRSw NP 患者术后复发的预测价值

ROC 结果显示, EOS、IL-5、IL-5R α 及鼻窦 CT 评分单项检测曲线下面积(AUC)分别为 0.785、0.808、0.813、0.821,均明显低于四者联合预测(EOS+IL-5+IL-5R α +鼻窦 CT 评分)的 0.826。见表 4、图 1。

表 4 EOS、IL-5、IL-5R α 及鼻窦 CT 评分对 CRSw NP 患者术后复发的预测价值

Table 4 The predictive value of EOS, IL-5, IL-5R α and nasal sinus CT score on postoperative recurrence in patients with CRSw NP

预测因子	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P 值
EOS	0.750	0.818	0.785	0.684~0.886	<0.001
IL-5	0.806	0.833	0.808	0.711~0.906	<0.001
IL-5R α	0.806	0.773	0.813	0.729~0.897	<0.001
鼻窦 CT 评分	0.814	0.878	0.821	0.733~0.910	<0.001
四者联合	0.889	0.917	0.826	0.734~0.918	<0.001

3 讨论

CRSw NP 是临床耳鼻咽喉科较为常见的疾病,若不及时治疗可导致患者下呼吸道感染,影响肺通气功能,病情严重者可危及生命安全^[7]。鼻内

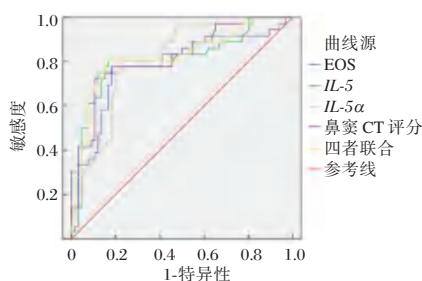


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

镜下鼻窦开放手术是临床目前治疗 CRSw NP 患者常见的微创手术,经置入鼻内镜,术者可直视鼻窦与鼻腔结构,有效避免了传统开放性手术对鼻窦、鼻腔造成的损伤,且更有助于鼻粘膜重建^[8-9]。鼻内镜微创手术具有创伤小、患者术后易恢复等优势,但无法直接治愈疾病,且术后创伤愈合时间较长,患者复发率仍高居不下^[10]。故准确预测 CRSw NP 患者术后复发情况,对于患者预后评估及疾病进一步的治疗尤其重要。

CRSw NP 发生与慢性病原微生物感染、慢性骨质炎症等存在紧密联系,但有关其发病机制尚未明确。近年来相关报道发现,CRSw NP 发生与 EOS 浸润密切相关。EOS 是白细胞的重要成分,可释放多种细胞内容物,具有杀伤细菌、寄生虫的作用^[11-12]。在 CRSw NP 中 EOS 可因炎症反应而大量释放,损伤鼻黏膜,诱发鼻黏膜上皮增厚及鳞状上皮化生,导致 CRSw NP 复发^[13]。何腾等^[14]指出,T 细胞介导的免疫反应与 CRSw NP 发病、进展关系密切。*IL-5* 是由 T2 细胞产生的细胞因子,*IL-5Rα* 是 *IL-5* 受体的重要亚型之一,*IL-5* 可通过与 EOS 表面 *IL-5Rα* 受体结合而参与 EOS 生长、分化过程,与 EOS 参与 Th2 细胞免疫存在一定关系。鼻窦 CT Land-Mackay 评分法是在鼻窦 CT 检查的基础上,通过对上颌窦、前组筛窦、后组筛窦及窦口鼻道复合体等各部位的 CT 显像进行量化评分,从而评估鼻窦病情严重程度,其在多种疾病鼻窦的诊疗过程中均具有明确的诊断价值。一般认为鼻窦 CT 总分代表了疾病的严重程度,评分越高,病情越重,鼻息肉术后复发的比例亦越高。最近报道发现,鼻窦 CT 评分总分 >15 分时,预测 CRSw NP 复发的特异性可高达 87.25%^[15]。本研究中,与未复发组比较,复发组鼻息肉组织中 EOS、*IL-5*、*IL-5Rα* 水平及鼻窦 CT 评分更高,差异

有统计学意义,且经 Logistic 回归分析发现上述指标均是影响 CRSw NP 患者术后复发的独立危险因素。究其原因可能是,EOS 会经 Th2 细胞所产生的 *IL-5* 趋化而活化迁徙到炎症组织,导致患者炎症程度增加,诱发 CRSw NP 在术后复发;同时活化后的 EOS 会进一步释放 *IL-5*、*IL-5Rα* 等因子,趋化更多以 EOS 为主的炎症因子浸润,使患者在术后仍存在一定复发倾向。此外,本研究经 ROC 曲线分析发现,EOS、*IL-5*、*IL-5Rα* 及鼻窦 CT 评分对 CRSw NP 患者术后复发具有一定预测价值,且上述指标联合检测的 AUC 更高,提示 EOS、*IL-5*、*IL-5Rα* 及鼻窦 CT 评分可作为 CRSw NP 患者术后复发的预测指标,且联合检测效能更佳。

综上所述,EOS、*IL-5*、*IL-5Rα* 及鼻窦 CT 评分是引发 CRSw NP 患者术后复发的相关因素,可作为预测 CRSw NP 患者术后复发的相关可靠指标。

参考文献

- [1] 苏飞,汪银凤,潘春晨. IL-19 在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者组织中的表达及其临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(9): 1416-1420.
- [2] Rademacher J, Konwert S, Fuge J, et al. Anti-IL5 and anti-IL5Rα therapy for clinically significant bronchiectasis with eosinophilic endotype: a case series[J]. Eur Respir J, 2019, 55(1): 190-193.
- [3] 赵宁,王亚莉,祁顺来. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻内镜术后炎症细胞及因子表达与术后复发的关系[J]. 中国医刊, 2021, 56(2): 173-177.
- [4] Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. Allergol Int, 2020, 69(2): 606-608.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年,昆明)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(2): 92-94.
- [6] Spille DC, Adeli A, Sporns PB, et al. Correction to: Predicting the risk of postoperative recurrence and high-grade histology in patients with intracranial meningiomas using routine preoperative MRI[J]. Neurosurgical Rev, 2022, 45(2): 1815.
- [7] 姜翠菊,蔡永明,张文渊,等. 嗜酸粒细胞(Eos)与慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的临床病理特征的关系研究[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(1): 9-12.
- [8] Justinas V, Astra V, Vilte M, et al. Local inflammatory marker production in Lithuanian patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Immunotoxicol, 2020, 17(1): 202-206.

(下转第 821 页)

血清 TBIL、GGT、HCY、LP(a) 等指标在 PCAD 和 LCAD 风险评估中的价值

叶丹 赵阳 张春婷 毛星星 冯磊*

[摘要] 目的 分析血清总胆红素(TBIL)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、同型半胱氨酸(HCY)、脂蛋白 a[LP(a)]等指标在冠心病(CAD)患者与健康对照人群中的水平,探讨这些指标在早发冠心病(PCAD)和迟发冠心病(LCAD)风险评估中的价值。方法 选取2016年03月至2020年12月玉溪市人民医院确诊的CAD患者1 827例,选取同期健康体检人群2 643名,按性别和发病年龄分成四个病例组和四个对照组,对比分析TBIL、GGT、HCY、LP(a)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、载脂蛋白A1(APOA1)、载脂蛋白B100(APOB100)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)13项血清指标水平,并采用Logistic回归分析影响PCAD和LCAD风险的相关因素。结果 男性PCAD组和LCAD组分别与对照组有7项[APOA1、HDL-C、UA、TBIL、IBIL、LP(a)、GGT]和9项[TG、TC、APOA1、HDL-C、UA、TBIL、IBIL、LP(a)、APOB100]指标比较差异有统计学意义,女性PCAD组和LCAD组分别与对照组有12项[TC、APOA1、HDL-C、LDL-C、TBIL、IBIL、TG、APOB100、HCY、LP(a)、DBIL、GGT]和9项(TC、APOA1、HDL-C、TBIL、IBIL、APOB100、HCY、DBIL、GGT)指标比较差异有统计学意义($P<0.05$)。男性PCAD的发生与APOA1、UA、TBIL呈负相关,与LP(a)、GGT呈正相关($P<0.05$);男性LCAD的发生与UA、TBIL、TC、HDL-C呈负相关,与LP(a)、GGT呈正相关($P<0.05$);女性PCAD的发生与TBIL、HDL-C呈负相关,与LP(a)、GGT、HCY呈正相关($P<0.05$);女性LCAD的发生与TBIL、HDL-C呈负相关,与GGT、HCY呈正相关($P<0.05$)。结论 不同性别PCAD和LCAD血清指标危险因子构成存在差异,应用血清指标评估和防治CAD时有必要进行性别及发病年龄的区分。

[关键词] 早发冠心病;迟发冠心病;血清指标;危险因素

The value of serum TBIL, GGT, HCY, LP(a) and other indicators in risk assessment of PCAD and LCAD

YE Dan, ZHAO Yang, ZHANG Chunting, MAO Xingxing, FENG Lei*

(Department of Laboratory Medicine, the Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi, Yunnan, China, 653100)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the levels of serum total bilirubin (TBIL), glutamyl transpeptidase (GGT), homocysteine (HCY), lipoprotein a [LP(a)] and other indicators in patients with coronary artery disease (CAD) and healthy controls, and explore the value of these indicators in risk assessment of early onset coronary heart disease (PCAD) and late onset coronary heart disease (LCAD). **Methods** 827 CAD patients diagnosed in Yuxi People's Hospital from March 2016 to December 2020 were selected, and 2 643 healthy people in the same period were selected. They were divided into four case groups and four control groups according to sex and age of onset. The levels of TBIL, GGT, HCY, LP(a), triglyceride (TG), total

基金项目:国家自然科学基金(82160402);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(202001AY070001-096);云南省教育厅科学研究基金(2019J1307);云南省教育厅科学研究基金(2019J1309)

作者单位:昆明医科大学第六附属医院医学检验科,云南,玉溪 653100

*通讯作者:冯磊, E-mail: fngj2004@163.com

cholesterol (TC), apolipoprotein A1 (APOA1), apolipoprotein B100 (APOB100), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), including low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), uric acid (UA), direct bilirubin (DBIL), and indirect bilirubin (IBIL) were analyzed using logistic regression analysis to identify the relevant factors affecting the risk of PCAD and LCAD. **Results** The male PCAD group and the LCAD group showed statistically significant differences in 7 indicators [APOA1, HDL-C, UA, TBIL, IBIL, LP(a), GGT] and 9 indicators [TG, TC, APOA1, HDL-C, UA, TBIL, IBIL, LP(a), APOB100] indicators compared to the control group, while the female PCAD group and the LCAD group showed statistically significant differences in 12 indicators [TC, APOA1, HDL-C, LDL-C, TBIL, IBIL, TG, APOB100, HCY, LP(a), DBIL, GGT] and 9 indicators (TC, APOA1, HDL-C, TBIL, IBIL, APOB100, HCY, DBIL, GGT) compared to the control group ($P < 0.05$). The occurrence of male PCAD is negatively correlated with APOA1, UA, TBIL, and positively correlated with LP(a) and GGT; The occurrence of male LCAD is negatively correlated with UA, TBIL, TC, HDL-C, and positively correlated with LP(a) and GGT; The occurrence of female PCAD is negatively correlated with TBIL and HDL-C, but positively correlated with LP(a), GGT, and HCY; The occurrence of female LCAD is negatively correlated with TBIL and HDL-C, and positively correlated with GGT and HCY ($P < 0.05$). **Conclusion** There are differences in the composition of serum risk factors for PCAD and LCAD between different genders. It is necessary to differentiate between gender and age of onset when using serum indicators to evaluate and prevent CAD.

[KEY WORDS] Premature coronary artery disease; Late onset coronary artery disease; Serum indicators; Risk factors

国家卫生健康委员会发布的《中国卫生健康统计年鉴 2022》^[1]显示,冠心病(coronary artery disease, CAD)是我国城乡居民疾病致死的最主要原因之一。近些年西方国家的CAD死亡率呈下降趋势,但我国却呈持续升高趋势,且发病呈低龄化趋势,防控形势日益严峻。血清生物指标可反映机体生理或病理代谢过程,部分血清指标近年被发现是CAD的新危险因素^[2]。但新近关于血清指标与CAD发生风险的研究中,将性别和发病年龄纳入一起研究的报道较少。美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第3次会议报告^[3]首次提出早发冠心病(premature coronary artery disease, PCAD)的概念,指CAD发生时男性小于55岁,女性小于65岁,反之则为迟发冠心病(late-onset coronary artery disease, LCAD)。为探讨不同性别和不同发病年龄CAD人群的危险因素,本次研究对13项常规血清指标水平进行了分析,旨在为CAD早期预防和诊断指标的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2016年03月至2020年12月于玉溪市人民医院行冠状动脉造影提示至少有1支主要冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$ 的确诊CAD患者1 827例,排除临床资料不全、恶性肿瘤、免疫系统疾病、严重

感染、严重血液系统疾病、肝肾功能不全、近期有输血和手术史的患者,再选取同期健康体检者2 643名,依据性别和年龄分成四个病例组和四个对照组。男性PCAD组335例,平均年龄(47.83 \pm 4.43)岁,对照A组523例,平均年龄(49.14 \pm 4.43)岁;男性LCAD组892例,平均年龄(68.00 \pm 6.68)岁,对照B组1 078例,平均年龄(65.48 \pm 8.21)岁;女性PCAD组268例,平均年龄(57.31 \pm 5.20)岁,对照C组579例,平均年龄(54.03 \pm 5.76)岁;女性LCAD组332例,平均年龄(72.04 \pm 4.29)岁,对照D组463例,平均年龄(73.80 \pm 5.27)岁。

1.2 方法

研究对象的性别、年龄、病历信息收集于本院电子病历信息系统。入组后,同步检测病例组和对照组甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, APOA1)、载脂蛋白B100(apolipoprotein B100, APOB100)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、脂蛋白a [lipoprotein a, LP(a)]、尿酸(uric acid, UA)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transferase,

GGT) 13项血清指标的数值。所有检测均使用瑞士 Roche cobas c701全自动生化分析仪。本实验室已通过 ISO 15189 认可,所有检测均按照标准操作程序执行。本研究已通过玉溪市人民医院伦理委员会审核,受试者已签署知情同意书。

1.3 统计方法

将所收集的材料整理入 Excel 数据库,采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。先对 13 个血清指标数据进行 K-S 正态性检验,符合正态性分布或近似正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;不符合正态分布的变量将其进行对数转换(ln)成正态分布或近似正态分布后再进行后续分析。两组均数比较采用 *t* 检验;血清指标相关性分析采用

pearson 相关性检验;各病例组危险因素筛查采用二元 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 男性 PCAD 组和 LCAD 组与对照组的血清指标水平比较

男性 PCAD 组 APOA1、HDL-C、UA、TBIL、IBIL 低于对照 A 组,LP(a)、GGT 高于对照 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);男性 LCAD 组 TG、TC、APOA1、HDL-C、UA、TBIL、IBIL 低于对照 B 组,APOB100 和 LP(a)高于对照 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 男性 PCAD 组和 LCAD 组与对照组血清指标水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of serum indicator levels between male PCAD and LCAD groups and the same age control group $(\bar{x} \pm s)$

血清指标	年龄 <55 岁				年龄 ≥55 岁			
	对照 A 组 n=523	男 PCAD 组 n=335	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	对照 B 组 n=1 078	男 LCAD 组 n=892	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
lnTG (mmol/L)	0.71±0.6	0.78±0.64	-1.578	0.115	0.51±0.58	0.40±0.52	-1.254	0.210
TC (mmol/L)	4.84±0.9	4.74±1.12	1.259	0.209	4.85±0.95	4.42±1.01	3.669	<0.001
APOA1 (g/L)	1.46±0.27	1.23±0.23	13.317	<0.001	1.50±0.30	1.24±0.23	20.311	<0.001
lnAPOB100 (g/L)	-0.05±0.25	-0.08±0.23	1.608	0.108	-0.06±0.26	-0.14±0.24	4.587	<0.001
lnHDL-C (mmol/L)	0.16±0.21	0.07±0.22	5.794	<0.001	0.22±0.23	0.14±0.22	10.750	<0.001
LDL-C (mmol/L)	2.58±0.85	2.65±0.96	-1.111	0.267	2.70±0.85	2.65±0.90	1.714	0.087
lnHCY (μmol/L)	2.77±0.35	2.82±0.49	-1.497	0.135	2.82±0.36	2.85±0.39	-9.445	<0.001
lnLp(a) (mg/L)	4.14±1.21	5.10±1.03	-12.480	<0.001	4.34±1.21	5.19±1.00	-1.196	0.232
UA (μmol/L)	396.6±78.52	381.51±102.14	2.303	0.022	387.38±84.4	376.39±99.86	0.179	0.858
lnTBIL (μmol/L)	2.55±0.39	2.42±0.44	4.421	<0.001	2.64±0.42	2.44±0.43	5.323	<0.001
lnDBIL (μmol/L)	1.06±0.54	1.11±0.58	-1.244	0.214	1.16±0.54	1.19±0.56	-3.226	0.001
lnIBIL (μmol/L)	2.27±0.43	2.02±0.61	6.526	<0.001	2.35±0.46	2.04±0.53	8.685	<0.001
lnGGT (U/L)	3.76±0.67	3.98±0.70	-4.666	<0.001	3.56±0.70	3.56±0.65	-8.467	<0.001

注:ln 为对数转换。

2.2 女性 PCAD 组和 LCAD 组与同龄对照组的血清指标水平比较

女性 PCAD 组 TC、APOA1、HDL-C、LDL-C、TBIL、IBIL 低于对照 C 组,TG、APOB100、HCY、LP(a)、DBIL、GGT 高于对照 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);女性 LCAD 组 TC、APOA1、HDL-C、TBIL、IBIL 低于对照 D 组,APOB100、HCY、DBIL、GGT 高于对照 D 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 影响不同性别 PCAD 和 LCAD 发生的相关因素分析

回归结果显示,男性 PCAD 的发生与 APOA1、UA、TBIL 呈负相关,与 LP(a)、GGT 呈正相关($P < 0.05$);男性 LCAD 的发生与 UA、TBIL、TC、HDL-C

呈负相关,与 LP(a)、GGT 呈正相关($P < 0.05$);女性 PCAD 的发生与 TBIL、HDL-C 呈负相关,与 LP(a)、GGT、HCY 呈正相关($P < 0.05$);女性 LCAD 的发生与 TBIL、HDL-C 呈负相关,与 GGT、HCY 呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

CAD 不仅能引起心绞痛和心肌梗死,还能引起心肌缺血,进而造成心力衰竭、心脏扩大、心律失常等一系列临床表现,严重者可突发猝死^[4]。血清指标较冠状动脉造影更为经济和普及,适用于临床早期预防、诊断和治疗监测。笔者通过对 13 个血清指标水平进行性别和 CAD 发病年龄的分组研究,结果显示,男性 PCAD 和 LCAD 组

表2 女性PCAD组和LCAD组与对照组血清指标水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of biochemical indicators between female PCAD and LCAD groups and the same age control group ($\bar{x} \pm s$)

血清指标	年龄 <65 岁				年龄 ≥65 岁			
	对照 C 组 n=579	女 PCAD 组 n=268	t 值	P 值	对照 D 组 n=463	女 LCAD 组 n=332	t 值	P 值
lnTG (mmol/L)	0.44±0.49	0.72±0.54	-7.475	<0.001	0.52±0.50	0.57±0.46	-1.254	0.210
TC (mmol/L)	5.13±0.92	4.95±1.30	2.102	0.036	5.12±1.00	4.83±1.17	3.669	<0.001
APOA1 (g/L)	1.70±0.42	1.33±0.28	13.098	<0.001	1.73±0.29	1.32±0.27	20.311	<0.001
lnAPOB100 (g/L)	-0.03±0.25	-0.08±0.25	2.598	0.010	-0.03±0.26	-0.11±0.25	4.587	<0.001
lnHDL-C (mmol/L)	0.36±0.23	0.19±0.23	10.056	<0.001	0.39±0.26	0.21±0.22	10.750	<0.001
LDL-C (mmol/L)	2.92±0.84	2.79±0.90	2.031	0.043	2.96±0.90	2.84±0.91	1.714	0.087
lnHCY (μmol/L)	2.49±0.33	2.58±0.36	-3.658	<0.001	2.50±0.43	2.76±0.36	-9.445	<0.001
lnLp(a) (mg/L)	4.70±1.19	5.25±1.03	-6.846	<0.001	4.99±1.25	5.09±1.07	-1.196	0.232
UA (μmol/L)	302.01±64.03	307.58±80.77	-0.993	0.321	336.62±87.19	335.45±96.73	0.179	0.858
lnTBIL (μmol/L)	2.47±0.36	2.31±0.41	5.664	<0.001	2.49±0.33	2.34±0.45	5.323	<0.001
lnDBIL (μmol/L)	0.90±0.51	1.03±0.52	-3.457	0.001	1.02±0.45	1.15±0.57	-3.226	0.001
lnIBIL (μmol/L)	2.22±0.41	1.92±0.53	8.141	<0.001	2.21±0.36	1.89±0.59	8.685	<0.001
lnGGT (U/L)	3.12±0.62	3.53±0.70	-8.217	<0.001	3.09±0.68	3.51±0.70	-8.467	<0.001

注:ln 为对数转换。

表3 影响不同性别 PCAD 和 LCAD 发生的相关因素分析

Table 3 Analysis of relevant factors affecting the occurrence of PCAD and LCAD in different genders

变量	男性 PCAD			男性 LCAD			女性 PCAD			女性 LCAD		
	P 值	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI
APOA1	<0.001	0.016	0.007~0.035									
LP(a)	<0.001	2.130	1.831~2.478	<0.001	2.044	1.863~2.242	<0.001	1.664	1.434~1.930			
UA	0.032	0.998	0.996~1.000	0.006	0.998	0.997~1.000						
lnTBIL	0.016	0.597	0.392~0.908	<0.001	0.350	0.272~0.451	<0.001	0.386	0.247~0.602	<0.001	0.386	0.252~0.590
lnGGT	<0.001	2.091	1.619~2.701	<0.001	1.793	1.598~2.012	<0.001	2.070	1.602~2.674	<0.001	2.239	1.755~2.856
TC				<0.001	0.669	0.600~0.745						
lnHDL-C				<0.001	0.189	0.117~0.307	<0.001	0.049	0.022~0.108	<0.001	0.073	0.036~0.148
lnHCY							0.005	1.981	1.225~3.202	<0.001	4.702	3.051~7.246

注:ln 为对数转换。

APOA1、HDL-C、UA、TBIL、IBIL 均低于对照组, LP(a)高于对照组。TC、TG、APOB100 这三个指标只在男性 LCAD 与对照人群中比较差异有统计学意义,GGT 则只在男性 PCAD 与对照人群中存在差异。与男性不同,女性 PCAD 和 LCAD 组 TC、APOA1、HDL-C、TBIL、IBIL 低于对照组, APOB100、HCY、DBIL 和 GGT 高于对照组。LDL-C、TG、LP(a)这三个指标只在女性 PCAD 组与对照人群中存在差异。TC、TG、HDL-C、LDL-C 四个指标在女性 PCAD 组的结论与既往报道^[5]的研究结果一致,但在其他三个组的结果却不相同。分析出现这种差异的原因为该报道病例偏少,而且对照组年龄与病例组差异较大,不排除是年龄因素导致了实验结果的偏差。

本次研究从 13 个血清指标中共筛选出 8 个 CAD 的相关因子, APOA1、UA、TBIL、TC、HDL-C 与 CAD 发生呈负相关,是保护因子; LP(a)、GGT、

HCY 与 CAD 发生呈正相关,是危险因子。但四个病例组相关因子构成不同, TBIL 是四个病例组共同的保护因子, GGT 是共同的危险因子。这两个指标过去一直被认为是肝脏和胆道阻塞性疾病的评价指标,但最新研究显示 TBIL 与 CAD 呈负相关,尤其是绝经后女性更为显著,这可能与女性雌激素可抑制 CAD 炎症进展有关^[6]。同样有研究表明 GGT 活性升高与 CAD 发病风险和死亡率相关,且在两种性别中均观察到^[7]。在本次研究四个病例组也均得到证实。除共同因子外,研究显示 UA 是男性独有的 CAD 保护因子,但其 OR 值接近 1 (OR=0.998),与 CAD 的相关性较弱。UA 是目前国内外研究中有争议的一个指标,有研究报道^[8]UA 与 CAD 呈正相关性;也有报道^[9]UA 是女性 CAD 的独立危险因素,与男性不相关;还有研究^[10]认为当前没有切实证据可将高 UA 视为 CAD 的独立危险因素。各种研究结论相矛盾,分析原因

可能是UA检测的影响因素较多,饮食、药物等均会导致尿酸的明显变化,所以该指标不建议作为CAD风险评估的因子。此外,HCY是女性CAD发生的危险因素,与陈斌等^[11]报道一致。本次研究也证实APOA1和HDL-C是CAD保护因子,LP(a)是CAD的独立危险因素,与传统的CAD血脂危险因素一致^[12-14]。但与既往认知相悖的是,本次研究结果中,TC是男性LCAD组保护因子,且四个病例组的TC水平都低于对照组,而LDL-C又没有进入任何一个组别的危险因素。分析出现这种结果可能与中国血脂管理的成效以及目前国人的健康意识提高有关,这两个指标已成为日常健康体检的重点筛查项目,多数人发现异常后会通过生活习惯的改变或降脂药物的干预来降低指标水平^[15]。

综上所述,不同性别PCAD和LCAD危险因素构成存在差异,应用血清指标评估和防治CAD时有必要进行性别及发病年龄的区分。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴 2022 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2022.
- [2] 吴孟娜, 年士艳, 叶丹, 等. 冠心病风险评估模型构建的进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(7):839-842+847.
- [3] National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol In A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report[J]. Circulation, 2002, 106(25):3143-421.
- [4] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 心血管系统疾病基层诊疗指南编写专家组, 等. 稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(3):265-273.
- [5] 林瑞挺, 蔡诗云, 潘志琼, 等. 早发冠心病患者血清补体C3、C4水平与LDL-C的相关性分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2019, 40(4):554-559.
- [6] 李琼, 张兴锋, 叶丹, 等. 雌激素对冠心病炎症进展的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(12):1909-1912.
- [7] Ndrepepa G, Colleran R, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease[J]. Clin Chim Acta, 2018, 476:130-138.
- [8] Maulana S, Nuraeni A, Nugraha BA. The Potential of Prognostic Biomarkers of Uric Acid Levels in Coronary Heart Disease Among Aged Population: A Scoping Systematic Review of the Latest Cohort Evidence [J]. J Multidiscip Healthc, 2022, 15:161-173.
- [9] 李晨怡, 陈佳, 施向凡. 不同性别尿酸水平与冠心病的相关性[J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(3):338-343.
- [10] 姜伟伟, 王海涛. 冠心病合并高尿酸血症患者尿酸水平与冠脉病变的关系研究[J]. 继续医学教育, 2021, 35(7):70-71.
- [11] 陈斌, 康品方, 李妙男, 等. MTHFR C677T基因多态性、同型半胱氨酸与早发冠心病的相关性[J]. 山西医科大学学报, 2022, 53(8):992-997.
- [12] Guan J, Wu L, Xiao Q, et al. Levels and clinical significance of serum homocysteine (Hcy), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), vaspin, and visfatin in elderly patients with different types of coronary heart disease [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(5):5679-5686.
- [13] Caselli C, Caterina RD, Smit JM, et al. Triglycerides and low HDL cholesterol predict coronary heart disease risk in patients with stable angina[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):20714.
- [14] Afanasieva OI, Tyurina AV, Klesareva EA, et al. Lipoprotein (a), Immune Cells and Cardiovascular Outcomes in Patients with Premature Coronary Heart Disease [J]. J Pers Med, 2022, 12(2):269.
- [15] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3):221-255.

(上接第816页)

- [9] Hashiguchi M, Kashiwakura Y, Kanno Y, et al. IL-21 and IL-5 coordinately induce surface IgA+ cells [J]. Immunol Lett, 2020, 224(5):323-326.
- [10] Ramonell RP, Iftikhar IH. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis[J]. Lung, 2020, 198(1):457-459.
- [11] 张志存, 李佩忠, 唐海燕, 等. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者外周血和息肉组织中嗜酸粒细胞相关性分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(1):14-16.
- [12] 王彩华, 李慎玲, 张永红, 等. NLR、IL-6及鼻窦CT评分对慢性鼻窦炎伴鼻息肉的诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(16):3168-3171.
- [13] Bequignon E, Mangin D, Justine Bécaud, et al. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: role of IL-6 in airway epithelial cell dysfunction[J]. J Transl Med, 2020, 18(1):475-479.
- [14] 何腾, 彭顺林, 谢松桃, 等. 摄涕止鼾颗粒对变应性鼻炎患者IL-5和NF-κB p-p65的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3):534-536.
- [15] 林秋红, 肖祥, 张书嘉, 等. 鼻息肉组织中嗜酸性阳离子蛋白/髓过氧化物酶-趋化因子配体4、免疫球蛋白E对慢性鼻窦炎伴鼻息肉术后复发的预测价值[J]. 中国医药导报, 2022, 19(27):106-109.

不同剂量的马来酸麦角新碱联合缩宫素对剖宫产术后NO、NOS及D-二聚体水平的影响

王立敏 左志洪* 刘晓伟

[摘要] **目的** 探讨不同剂量的马来酸麦角新碱联合缩宫素对剖宫产术后一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)及D-二聚体(D-D)水平的影响。**方法** 选取2020年1月至2020年12月于廊坊市人民医院产科接受剖宫产的186例孕妇作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组、观察1组与观察2组各62例。对照组仅予以宫体内10U缩宫素,观察1组在对照组的基础上剖宫产术后予以马来酸麦角新碱0.2 mg宫体注射,观察2组在对照组的基础上剖宫产术后予以马来酸麦角新碱0.4 mg宫体注射。比较3组术中、术后2 h、术后24 h的出血量,比较3组术前、术后12 h的NO、NOS及D-D水平,同时观察三组治疗期间不良反应。**结果** 术后2 h与术后24 h患者出血量:对照组>观察1组>观察2组,差异具有统计学意义($F=14.064, 33.633, P<0.05$)。三组术后12 h的NO、NOS水平均低于术前、对照组与观察1组术后12 h D-D水平低于术前,差异有统计学意义($t_{NO}=5.067, 11.592, 13.657, t_{NOS}=9.082, 15.817, 17.036, t_{D-D}=7.245, 4.134, P<0.05$);术后12 h患者NO、NOS水平:对照组>观察1组>观察2组, D-D水平:观察2组>观察1组>对照组,差异具有统计学意义($F_{NO, NOS}=46.263, 50.412, F_{D-D}=32.758, P<0.05$)。对照组、观察1组、观察2组治疗期间不良反应发生率分别为11.29%、6.45%、9.68%,三组比较差异无统计学意义($\chi^2=3.812, P>0.05$)。**结论** 马来酸麦角新碱联合缩宫素可降低剖宫产术后出血量、改善血管内皮与凝血功能,0.4 mg剂量较0.2 mg剂量的马来酸麦角新碱效果更显著,不良反应不明显。

[关键词] 马来酸麦角新碱;缩宫素;产后出血;血管内皮功能;凝血功能

Effect of different doses of ergonovine maleate combined with oxytocin on NO, NOS, and D-dimer levels after cesarean delivery

WANG Limin, ZUO Zhihong*, LIU Xiaowei

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

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of different doses of ergonovine maleate combined with oxytocin on the levels of nitric oxide (NO), nitric oxide synthase (NOS), and D-Dimer (D-D) after cesarean section. **Methods** A total of 186 pregnant women who underwent cesarean section at the Department of Obstetrics, Langfang People's Hospital, from January 2020 to December 2020 were selected as study subjects and divided into control, observation 1, and observation 2 groups using the random number table method with 62 cases each. Control group received only 10 U of oxytocin by EC, group 1 was treated with 0.2 mg of intrauterine injection of edonergic maleate after cesarean section based on the control group, and group 2 was treated with 0.4 mg of intrauterine injection of edonergic maleate after cesarean section on the basis of the control group. The blood loss of the three groups at the time of operation, 2 h and 24 h after operation, and the levels of NO, NOS and D-D among the three groups before operation, 12 h after operation, the adverse effects during the treatment among the three groups were compared. **Results** The difference was statistically significant between the 2 h postoperative and 24 h postoperative blood loss control groups > observation 1 > observation 2 groups ($F=14.064, 33.633, P<0.05$). The levels of NO and NOS at 12 h after surgery among three

基金项目:廊坊市科学技术研究与发展计划项目(2020013068)

作者单位:河北省廊坊市人民医院产科,河北,廊坊065000

*通信作者:左志洪, E-mail: wlm18003368556@126.com

groups were lower than those before surgery, and the levels of D-D at 12 h after surgery in the control and observation 1 group were lower than those before surgery ($t_{NO}=5.067, 11.592, 13.657$, and $t_{NOS}=9.082, 15.817, 17.036$, and $t_{D-D}=7.245, 4.134$, respectively, $P<0.05$). The levels of NO and NOS in patients 12 h after operation were controlled > observation 1 > observation 2, D-D level: observation 2 > observation 1 > control, and the differences were specifically statistically significant ($F_{NO, NOS}=46.263, 50.412$, $F_{D-D}=32.758$, $P<0.05$). The incidence of adverse reactions during treatment in the control, observation 1, and observation 2 groups were 11.29%, 6.45%, and 9.68%, respectively, with no significant differences among the three groups ($\chi^2=3.812$, $P>0.05$). **Conclusion** The combination of ergometrine maleate and oxytocin can reduce postpartum hemorrhage, improve vascular endothelial and coagulation function after cesarean section. The 0.4mg dose of ergometrine maleate has a more significant effect than the 0.2 mg dose, and the adverse reactions are not significant.

[KEY WORDS] Ergonovine maleate; Oxytocin; Postpartum hemorrhage; Vascular endothelial function; Coagulopathy

剖宫产是一项在妇产科领域不可或缺的手术方式,在目前该术式是挽救产妇、围产儿生命与解决产科合并症的一项有效手段^[1]。产后出血是指胎儿娩出后 24 h 内分娩者阴道出血 ≥ 500 mL、剖宫产术后出血 ≥ 1000 mL,产后出血是全球范围内产妇死亡的主要原因,占产妇死亡的四分之一,产后出血的发生率高达 5~10%^[2]。绝大多数产后出血可通过使用促宫缩药物来预防与治疗,大量的循证医学证据表明,预防性使用促宫缩药物可有效降低产后出血的发生率。关于产后出血的防治药物,缩宫素是世界卫生组织(World Health Organization, WHO)指南中积极推荐使用的促宫缩药物之一^[3],但单独使用缩宫素预防与治疗产后出血,效果仍达不到期望。与单独使用缩宫素相比,联合使用马来酸麦角新碱可更有效降低产后出血的发生率^[4]。本研究对 186 例患者进行分组比较,探讨不同剂量的马来酸麦角新碱联合缩宫素对剖宫产术后血管内皮与凝血功能相关指标的影响,旨在为临床剖宫产后出血的防治提供依据。报道如下:

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2020 年 12 月于廊坊市人民医院产科接受剖宫产的 186 例孕妇作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组、观察 1 组与观察 2 组各 62 例。纳入标准:①年龄 20~40 岁;②妊娠 36 周以上;③单胎,并可符合剖宫产手术指征;④无血液病、血栓形成史、凝血功能正常且对本研究所使用药物无过敏史。排除标准:①合并严重的心、肺、肾、肝等重要器官功能障碍或损伤;②近期使用过抗凝药物;③存在宫颈裂伤、胎盘前

置、胎盘早剥等情况;④合并严重的精神疾病;⑤临床资料完整者。对照组:年龄平均(27.49 \pm 2.18)岁;孕周平均(39.58 \pm 0.33)周;孕次平均(1.25 \pm 0.21)次;孕前体质量指数(body mass Index, BMI)平均(24.63 \pm 0.67)kg/m²;其中初产妇 33 例,经产妇 29 例;合并妊娠糖尿病 6 例、其他 2 例。观察 1 组:年龄平均(28.74 \pm 2.56)岁;孕周平均(39.45 \pm 0.28)周;孕次平均(1.51 \pm 0.30)次;BMI 指数平均(24.25 \pm 0.58)kg/m²;其中初产妇 30 例,经产妇 32 例;合并妊娠糖尿病 7 例、其他 3 例。观察 2 组:年龄平均(27.93 \pm 2.77)岁;孕周平均(39.66 \pm 0.32)周;孕次平均(1.53 \pm 0.24)次;BMI 指数平均(24.31 \pm 0.61)kg/m²;其中初产妇 34 例,经产妇 28 例;合并妊娠糖尿病 5 例、其他 4 例。三组产妇一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有孕妇或家属均知情同意。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

主要药物:注射用缩宫素(马鞍山丰原制药有限公司,国药准字 H34020472, 10 U),马来酸麦角新碱注射液(成都倍特药业有限公司,国药准字 H32024525, 1 mL:0.2 mg)。

对照组:胎儿娩出后宫体内注射缩宫素 10 U(加入 500 mL 生理盐水中),给药速度为 150 mL/h, 10 U 滴注完毕,回病房后另取 20 U 缩宫素(加入 500 mL 生理盐水中)进行静脉滴注预防产后出血给药速度为 100~150 mL/h。观察 1 组:在对照组的基础上,在子宫切口第一层缝合后,于切口处的宫体基层注射马来酸麦角新碱注射液 0.2 mg。观察 2 组:在对照组的基础上,在子宫切口第一层缝合后,于切口处的宫体基层注射马来酸麦角新碱注射液 0.4 mg。

1.3 观察指标

1.3.1 出血量估算

于剖宫产术中、术后 2 h、术后 24 h 采用容积法与称重法估算三组产妇的出血量, 并进行比较。容积法: 在术中, 子宫切开, 破膜将羊水吸尽, 胎儿娩出后更换负压瓶时收集出血, 并进行测量。称重法: 术后予以产妇专用护垫, 2 h、4 h 后各更换 1 次, 直至术后 24 h。分别对护垫进行称重, 出血量=(护垫使用后重量-护垫使用前重量)/1.05。

1.3.2 血管内皮与凝血功能指标检测

分别于术前、术后 12 h 采集产妇空腹静脉血 8 mL, 以 3 500 r/min 速率离心(半径为 10 cm)离心 10 min(离心机购自海世嘉生物科技有限公司, 型号: L-500), 分离血浆与血清。采用全自动血液分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 型号: BC-10)检测血管内皮功能指标: 一氧化氮(nitric oxide, NO)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)水平; 采用免疫比浊法检测凝血功能指标: D-二聚体(D-dimer, D-D)水平, 试剂盒购自北京九强生物技术股份有限公司, 操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 不良反应观察

观察治疗中产妇出现的不良反应, 如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、瘙痒、头痛、低血压等, 并比较三组的不良反应发生率。不良反应发生率=发生不良反应例数/总例数×100%。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 进行统计分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较用 *t* 检验, 多组间比较用 *F* 检验, 进一步两两比较用 SNK-*q* 检验; 计数资料用 *n*(%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组术中、术后 2、24 h 的出血量比较

术后 2 h 与术后 24 h 患者出血量: 对照组>观察 1

组>观察 2 组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 三组术中、术后 2、24 h 的出血量比较 (mL, $\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of blood loss between the 3 groups at intraoperative, 2 h, and 24 h (mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	术中	术后 2 h	术后 24 h
对照组	62	316.57±82.46	69.23±21.46	525.72±117.43
观察 1 组	62	299.74±75.41	56.49±17.83 ^a	461.53±102.65 ^a
观察 2 组	62	311.69±78.69	52.46±15.33 ^{ab}	400.19±89.74 ^{ab}
<i>F</i> 值		0.747	14.064	22.633
<i>P</i> 值		0.475	0.000	0.000

注: 与对照组比较, ^a*P*<0.05; 与观察 1 组比较, ^b*P*<0.05。

2.2 三组术前、术后 12 h 的 NO、NOS 及 D-D 水平比较

三组术后 12 h 的 NO、NOS 水平均低于术前, 对照组与观察 1 组术后 12 h D-D 水平低于术前, 术后 12 h 患者 NO、NOS 水平: 对照组>观察 1 组>观察 2 组, D-D 水平: 观察 2 组>观察 1 组>对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 三组治疗期间不良反应发生率比较

三组治疗期间不良反应发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

表 3 三组治疗期间不良反应发生率比较 [*n*(%)]

Table 3 Incidence comparison of adverse effects during treatment among the 3 groups [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	恶心呕吐	腹痛腹泻	瘙痒	头痛	低血压	总发生率
对照组	62	3(4.84)	2(3.23)	0	1(1.61)	1(1.61)	7(11.29)
观察 1 组	62	1(1.61)	1(1.61)	1(1.61)	0	1(1.61)	4(6.45)
观察 2 组	62	2(2.23)	2(2.23)	1(1.61)	1(1.61)	0	6(9.68)
χ^2 值							3.812
<i>P</i> 值							0.874

3 讨论

剖宫产率在过去 10 年中从 5% 稳步上升到 30%~32%^[5], 随着我国 3 胎政策的开放, 我国剖宫产率也随之逐年上升。产后出血可导致大量失血, 损害母体血流动力学稳定性, 从而导致严重的

表 2 3 组术前、术后 12 h 的 NO、NOS 及 D-D 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of NO, NOS and D-D levels in the 3 groups before operation and 12 h after operation ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NO (nmol/L)		NOS (nmol/L)		D-D (mg/L)	
		术前	术后 12 h	术前	术后 12 h	术前	术后 12 h
对照组	62	132.15±25.43	112.56±16.74	36.74±6.69	27.53±4.36	3.77±1.01	2.76±0.43
观察 1 组	62	134.26±19.87	97.43±15.20 ^a	35.83±4.52	24.74±3.17 ^a	3.65±0.98	3.10±0.37 ^a
观察 2 组	62	131.64±21.49	84.71±16.44 ^{ab}	36.01±5.88	20.55±4.06 ^{ab}	3.57±1.02	3.31±0.34 ^{ab}
<i>F</i> 值		0.239	46.263	0.433	50.412	0.624	32.758
<i>P</i> 值		0.788	0.000	0.649	0.000	0.537	0.000

注: 与对照组比较, ^a*P*<0.05; 与观察 1 组比较, ^b*P*<0.05。

母体并发症,相关研究表明剖宫产与产后出血存在显著的相关性^[6-7]。而宫缩乏力是产后出血的四大主要因素之一,该原因造成的产后出血占70%,因此缩宫剂是预防与治疗产后出血的一类重要的药物。但是单独使用缩宫素后产妇阴道出血仍不能及时减少或停止时,还需联合使用其他缩宫药物,以求达到更快、更有效的治疗效果。马来酸麦角新碱是麦角新碱的半合成衍生物,可引起子宫血管平滑肌中血管收缩,作用与子宫下段及宫颈部位,与缩宫素受体的分布位置相互补^[8]。

本研究结果显示,联合使用马来酸麦角新碱的两组产妇产后出血量显著低于单独使用缩宫素产妇,表明联合使用马来酸麦角新碱预防与治疗产后出血效果更佳。其中原因可能为,缩宫素主要加强对子宫内血管的压迫从而达到止血效果,而马来酸麦角新碱于胎盘娩出后子宫基层注射,加强子宫下段和宫颈的肌纤维收缩,以压迫子宫供血有关,以达到增加止血效果的目的,同时马来酸麦角新碱作用快,效果持续更久。而使用0.4 mg 马来酸麦角新碱组产妇的效果优于使用0.2 mg 马来酸麦角新碱组产妇,结果与以前研究^[9]结果相同,增加马来酸麦角新碱的使用剂量可加快子宫肌的强直性收缩,与对破裂血管产生更强的机械压迫,从而达到比低剂量更有效的止血效果。但与其它研究^[10]缩宫素联合使用0.2 mg与0.4 mg 马来酸麦角新碱术后出血量无明显差异的结果不一致,其中原因可能为研究对象之间存在个体差异,同时出血量的测量操作也可能存在差别,从而导致研究结果的不一致。

在缺血、缺氧或应激等过程中,NOS表达增加,而NO也随之增加,进而引起养护应激、炎症反应等情况^[11],因此抑制NOS与NO的表达,可促进血管收缩,从而减少子宫出血^[12]。D-D是反应人体血栓水平的指标^[13],其水平升高可使凝血功能增强,对产后出血具有预防作用。本研究结果显示,三组术后12 h的NO、NOS水平与对照组与观察组术后12 h D-D水平低于术前;联合使用马来酸麦角新碱术后12 h NO、NOS水平降低,D-D水平更高;而使用0.4 mg 马来酸麦角新碱产妇的NO、NOS水平更低、D-D水平更高,其中机制尚未明确,仍需要更深入的研究。表明马来酸麦角新碱可能通过增加NO、NOS表达的抑制作用、提高D-D水平,以达到更好的止血效果。而相关研究表明^[14-15],马来酸麦角新碱可能引起产妇血压异常升高,本研究中并未发现

血压异常升高的产妇,因此仍需进一步探讨。

综上所述,马来酸麦角新碱联合缩宫素可降低剖宫产产后出血量、改善血管内皮与凝血功能,0.4 mg 剂量较0.2 mg 剂量的马来酸麦角新碱效果更显著,不良反应不明显,或可对该方案进行推广。

参考文献

- [1] 李懿蔚,马一玮,张燕君,等.剖宫产术后产褥感染病原菌及其影响因素研究[J].华南预防医学,2021,47(11):1451-1453.
- [2] 何国琳,潘天颖,刘兴会,等.马来酸麦角新碱预防剖宫产术后出血的多中心随机双盲对照临床研究[J].中华妇产科杂志,2022,57(11):836-842.
- [3] World Health Organization. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage [M]. Geneva: World Health Organization, 2018: 16-24.
- [4] Gallos ID, Williams HM, Price MJ, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018,4(4):CD011689.
- [5] Antoine C, Young BK. Cesarean section one hundred years 1920-2020: the Good, the Bad and the Ugly [J]. J Perinat Med, 2020,49(1):5-16.
- [6] Obore N, Liuxiao Z, Haomin Y, et al. Intraoperative Cell Salvage for Women at High Risk of Postpartum Hemorrhage During Cesarean Section: a Systematic Review and Meta-analysis[J]. Reprod Sci, 2022,29(11):3161-3176.
- [7] Zhou C, Zhang L, Bao Y, et al. Effect of blood transfusion during cesarean section on postpartum hemorrhage in a tertiary hospital over a 4-year period [J]. Medicine (Baltimore), 2021,100(3):e23885.
- [8] 卢艳峰,庄淑虹.马来酸麦角新碱结合缩宫素预防宫缩乏力产后出血的作用[J].中外医学研究,2020,18(34):156-158.
- [9] 宋小侠,陈慧,韩田骏,等.不同剂量马来酸麦角新碱预防宫缩乏力性产后出血的安全性和有效性临床研究[J].岭南急诊医学杂志,2020,25(3):263-265.
- [10] 杨沐怿,汤琳琳,陈坚,等.不同剂量的马来酸麦角新碱预防产后出血的效果分析[J].现代医学,2021,49(4):429-434.
- [11] 陈杰,李觉.成人暴发性心肌炎患者血清一氧化氮水平的变化及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(12):2077-2080+2085.
- [12] 高艺炜,嵇萍,万瑞.卡孕栓联合缩宫素对产后出血患者出血量及血清NO、NOS水平的影响[J].医药论坛杂志,2022,43(18):104-107.
- [13] 赵露旭,刘芳.D-二聚体、hs-CRP对老年冠状动脉非阻塞性心肌梗死预后的预测价值[J].中国老年学杂志,2022,42(23):5676-5679.
- [14] 韩小雪,潘颖,董南,等.静脉滴注新麦角新碱预防产后出血对血压的影响[J].妇产与遗传(电子版),2018,8(1):23-26.
- [15] 申翠,冯亚娟.马来酸麦角新碱辅助预防剖宫产术后出血的临床效果与不良反应分析[J].系统医学,2022,7(14):170-173.

防城港市 2 711 例耳聋基因筛查结果分析

蓝家富

【摘要】 目的 对广西防城港妇幼保健院 2 711 例孕妇进行常见耳聋基因突变筛查检测, 针对筛查结果进行分析。方法 分析 2019 年 3 月至 2022 年 11 月广西防城港妇幼保健院 2 711 例孕妇耳聋基因突变筛查的临床资料, 分析 *GJB2*、*GJB3*、*SLC26A4* 基因、线粒体 12S_r RNA 基因等 10 个热点突变的筛查结果。结果 2 711 例孕妇中共检出耳聋基因突变携带者 76 例, 携带率为 2.80% (76/2711)。其中 *SLC26A4* 基因突变 22 例, 携带率为 0.81%, 包括 1229C>T 位点突变 6 例, 2168A>G 位点突变 1 例, 迟发型耳聋的 IVS7-2 A>G 位点突变 15 例; *GJB3* 基因 538C>T 位点突变 1 例, 携带率为 0.04%; *GJB2* 基因突变 46 例, 携带率为 1.69%, 包括先天性遗传性耳聋的 176-191 del 16 突变杂合子 2 例, 235M 突变纯合子 1 例, 235 突变杂合子 31 例, 299 突变杂合子 12 例; 线粒体 12S_r RNA 基因位点突变 7 例, 携带率为 0.26%, 包括药物敏感性耳聋的 1 555 均质突变 6 例, 药物敏感性耳聋的 1 555 异质突变 1 例。建议 76 例携带者的配偶接受耳聋基因检测及遗传咨询, 最终 45 名配偶进行了检测, 1 名被发现携带同一类型的耳聋突变基因, 进行了产前诊断。结论 *GJB2* 及 *SLC26A4* 基因为广西防城港市耳聋人群中的常见致病基因, 建议针对上述基因对孕妇及其配偶进行检测以预防遗传性耳聋患儿的出生。

【关键词】 耳聋; 基因突变; 筛查; 孕妇

Analysis of genetic screening results of 2 711 cases of deafness in Fangchenggang City

LAN Jiafu

(Department of Clinical Laboratory, Fangchenggang Maternal and Child Health Care Hospital, Fangchenggang, Guangxi, China, 538001)

【ABSTRACT】 **Objective** To screen 2 711 pregnant women in Fangchenggang Maternal and Child Health Hospital for common deafness gene mutation and analyze the screening results. **Methods** The clinical data of 2 711 pregnant women with deafness gene mutation screening from March 2019 to November 2022 in Guangxi Fangchenggang Maternal and Child Health Hospital were analyzed, and the screening results of 10 hot spot mutations, including *GJB2*, *GJB3*, *SLC26A4* gene and mitochondrial 12S_r RNA gene, were analyzed. **Results** 76 cases of deafness gene mutation carriers were detected in 2 711 pregnant women; the carrier rate was 2.80% (76/2 711). Among them, there were 22 cases of *SLC26A4* gene mutation, with a carrier rate of 0.81%, including 6 cases of 1229 C > T mutation, 1 case of 2168 A > G mutation, and 15 cases of IVS7-2 A > G mutation in patients with delayed deafness; One case of 538 C > T mutation of *GJB3* gene, the carrying rate was 0.04%; 46 cases of *GJB2* gene mutation, the carrying rate was 1.69%, including 2 176-191 del 16 mutation heterozygotes, 1 235 M mutation homozygote, 31 235 mutation heterozygotes and 12 299 mutation heterozygotes for congenital hereditary deafness. There were 7 mutations in mitochondrial 12S_r RNA gene locus, with a carrier rate of 0.26%, including 6 cases of 1 555 homogeneous mutations in drug sensitive deafness and 1 case of 1 555 heterogeneous mutations in drug sensitive deafness. Spouses of 76 carriers were advised to receive deafness gene testing and genetic counseling. Finally, 45 spouses were tested, and 1 was found to be carrying the same type of deafness mutation gene and underwent prenatal diagnosis. **Conclusion** *GJB2* and *SLC26A4* are the common pathogenic genes in deaf population in Fangchenggang, Guangxi. It is recommended to test pregnant women and their spouses for the above genes to prevent the birth of children with hereditary deafness.

【KEY WORDS】 Deafness; Gene mutation; Screening; Pregnant woman

全球听力损失报告表明,在健康婴儿保育人群中,听力损失至少影响了30%的人口,在健康的婴儿保育人群中,中度和重度双侧听力缺陷的患病率约为1/1 000至3/1 000^[1]。在中国,每年约有3万名婴儿出生时患有先天性听力损失^[2]。如果不及时发现并进行干预,患有严重听力损失的婴儿将遭受永久性听力障碍,导致语言、认知功能障碍,对学业成绩造成严重影响。育龄夫妇常见耳聋基因筛查是预防遗传性耳聋患儿的出生重要手段,如果这对夫妇具有相同的耳聋突变位点,则后代患病的风险显著增加^[3]。鉴于产后听力测试的准确性较低,有时无法筛查进行性和药物敏感性耳聋。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析2019年3月至2022年11月广西防城港妇幼保健院2 711例孕妇耳聋基因突变筛查的临床资料,平均年龄(29.78±4.16)岁,平均孕周(13.56±4.08)周。纳入标准:①均为单胎活体;②均接受耳聋基因突变筛查;③孕妇均知情同意。排除标准:①有严重肝肾功能损害;②有耳聋患儿生育史;③具有较差的依从性。本研究经过院伦理委员会审批通过。

1.2 检查方法

耳聋基因检测采用凯普耳聋基因检测试剂盒(PCR-膜杂交法)(包含耳聋基因提取试剂、PCR扩增试剂、杂交试剂)以及配套的样本采集器和医用核酸分子快速杂交仪HBM-2型,均购自广东凯普生物科技股份有限公司。C100 Touch PCR仪购自美国BIO-RAD公司。小型台式高速离心机5424型购自于德国Eppendorf公司。所有操作均严格按照仪器和试剂盒说明书规范进行。每批实验均设有阴、阳性质控对照,确保每批检测结果准确可靠。

首先进行脱氧核糖核酸(DeoxyriboNucleic Acid, DNA)的提取:抽取孕妇静脉血3 mL于EDTA抗凝管,使用全血核酸提取试剂盒(广州凯普医药科技有限公司)提取基因组DNA,将20 μL蛋白酶K添加到外周血样品中进行DNA提取,并使用K3500紫外可见分光光度计(北京凯奥)来确定DNA的质量。K3500对DNA浓度和纯度进行检测,浓度为100~200 ng/μL,纯度OD260/OD280为1.8~2.0,标本保存于-20℃冰箱备用。提取DNA后采用PCR+导流杂交法使用遗传性耳聋基因检

测试剂盒(广州凯普医药科技有限公司,国械注准:20143402188),按照说明书操作流程进行PCR扩增、导流杂交、洗涤、显色等步骤,对常见致病基因及位点进行检测,SLC26A4基因包括1229C>T、2168A>G、迟发型耳聋的IVS7-2 A>G;GJB3基因包括后天高频感音神经型耳聋的538C>T突变杂合子;GJB2基因包括先天性遗传性耳聋的176-191 del 16突变杂合子、235M突变纯合子、235突变杂合子、299突变杂合子;线粒体12Sr RNA基因包括药物敏感性耳聋的1555均质突变、药物敏感性耳聋的1555异质突变。若孕妇携带耳聋基因则对其配偶也展开检测,并针对携带人群展开遗传咨询。孕妇生育后,电话随访了解其子女的听力情况。

2 结果

2.1 2 711例孕妇耳聋基因检测结果

2 711例孕妇中共检出耳聋基因突变携带者76例,携带率为2.80%(76/2 711)。其中SLC26A4基因突变22例,携带率为0.81%,包括1229C>T位点突变6例,2168A>G位点突变1例,迟发型耳聋的IVS7-2 A>G位点突变15例;GJB3基因538C>T位点突变1例,携带率为0.04%;GJB2基因突变46例,携带率为1.69%,包括先天性遗传性耳聋的176-191 del 16突变杂合子2例,235M突变纯合子1例,235突变杂合子31例,299突变杂合子12例;线粒体12Sr RNA基因位点突变7例,携带率为0.26%,包括药物敏感性耳聋的1555均质突变6例,药物敏感性耳聋的1555异质突变1例。见表1。

表1 2 711例孕妇耳聋基因突变位点检测结果

Table 1 Detection results of mutation sites of deafness gene in 2711 pregnant women

易感基因	突变位点	携带者例数	携带率(%)
SLC26A4	1229C>T突变杂合子	6	0.22
	2168A>G突变杂合子	1	0.04
	迟发型耳聋的IVS7-2 A>G	15	0.55
GJB3	后天高频感音神经型耳聋的538C>T突变杂合子	1	0.04
	先天性遗传性耳聋的176-191 del 16突变杂合子	2	0.07
GJB2	先天性遗传性耳聋的235M突变纯合子	1	0.04
	先天性遗传性耳聋的235突变杂合子	31	1.14
	先天性遗传性耳聋的299突变杂合子	12	0.44
线粒体12Sr RNA	药物敏感性耳聋的1555均质突变	6	0.22
	药物敏感性耳聋的1555异质突变	1	0.04
合计		76	2.80

2.2 配偶检查结果及遗传咨询

建议76例携带者的配偶接受耳聋基因检测,最终45名配偶进行了检测,1名被发现携带同一耳聋突变基因,参与率为59.21%。配偶中有1例为*GJB2* 235235突变杂合子,与孕妇为同一耳聋突变基因。因此建议进行产前诊断。孕妇生育后,电话随访了解其子女的听力情况正常。

对76例携带者及其配偶一同接受遗传咨询。线粒体基因突变携带者建议孕妇本人及其子女终生禁用氨基糖苷类药物;*GJB3*基因突变携带者可能有耳聋易感性,应注意听觉防护,避免后天高频听力损失;*GJB2*和*SLC26A4*基因突变携带者建议其配偶进行耳聋基因筛查。

3 讨论

我国流行病学调查数据显示,先天性耳聋患病率呈逐年上升趋势,而有效的耳聋基因检测和精准的遗传咨询可预防遗传性耳聋患儿的出生,降低中国新生儿听力损失率^[4]。目前,中国大部分地区对孕妇进行了较为全面的产前耳聋基因筛查。此前一项通过高通量测序技术的研究报告称^[5],廊坊市16440例孕妇的耳聋基因携带率为5.359%。此外,魏新亭等^[6]的研究报道宁夏地区的耳聋基因携带率为4.97%。一项辽宁的耳聋基因筛查报告称^[7],43133例孕妇的常见耳聋基因携带频率为5.08%。葛虎等^[8]的研究报道湖南地区的孕妇耳聋基因携带率为4.89%。然而,关于广西防城港市的耳聋基因突变筛查研究尚未见报道。本研究通过大样本筛选发现广西防城港市耳聋基因携带频率为2.80%,低于上述报道的携带率,这对本地区遗传性耳聋防控工作的开展意义重大。

我国对耳聋分子流行病学的多项研究表明,许多非综合征性听力损失基因仅由几个突变基因引起,如间隙连接蛋白 β -2基因(*GJB2*基因)、 β -3基因(*GJB3*基因)、*SLC26A4*基因和线粒体DNA(mtDNA)^[9]。*GJB2*是中国非综合征性听力损失的第一个致病基因,*GJB2*突变是导致耳聋最常见的病因^[10]。同样,*GJB2*突变是本研究中最常见的突变,*GJB2*的携带率为1.70%。在之前的一项研究中^[11],*GJB2* 235 del C也被观察到是金华地区最常见的耳聋相关突变,在本研究中也发现它具有很高的等位基因频率。中国大前庭水管综合征患

者的遗传分析显示^[12],95%~97%的患者至少发现1个*SLC26A4*基因突变,证实大前庭水管综合征是我国具有特异性突变的遗传病。然而,一项针对美国和英国大前庭水管综合征患者的多机构研究表明,这些患者中只有27%具有*SLC26A4*基因突变^[13]。可见*SLC26A4*的突变热点在不同国家和地区的人群之间存在差异。在此项研究中,*SLC26A4*的携带率为0.81%,与逯铭等^[14]报道的结果相似。

线粒体*12Sr RNA*基因突变与母体遗传有关,氨基糖苷类药物的应用导致不可逆的听力损失。在耳毒性的家族病例中,氨基糖苷类超敏反应通常是通过母体遗传。在人类mtDNA基因组中,m.1555A>G是该基因中最常见的突变。*12Sr RNA*基因被认为是氨基糖苷类药物的主要靶向位点。已鉴定的非综合征性耳聋引起的mtDNA突变包括m.1555A>G, m.1494C>T和m.1095 T>C以及*12Sr RNA*基因中961位置的突变。目前,据估计,这些突变存在于大约3.10%的非综合征性听力损失患者中。在本研究中,2711名孕妇及其伴侣筛查了mtDNA*12Sr RNA*基因,发现此基因位点突变7例,携带率为0.26%。低于薛秀丽等^[15]的致病突变携带率(0.98%),这可能与本研究样本量较小、地区差异有关。通过耳聋基因检测筛选mtDNA*12Sr RNA*基因可能有助于有效识别大量具有该基因突变、对氨基糖苷类药物敏感、听力正常并遗传母系突变的新生儿。因此,通过遗传咨询建议孕妇本人及其子女终生禁用氨基糖苷类药物,可以避免高危人群的耳聋。此外,科学的遗传咨询、产前诊断和干预可防止这种基因突变在家族中遗传。

综上所述,*GJB2*及*SLC26A4*基因为广西防城港市耳聋人群中的常见致病基因,先天性遗传性耳聋的235突变杂合子为*GJB2*基因突变主要形式,迟发型耳聋的IVS7-2 A>G为*SLC26A4*基因突变主要形式。建议针对上述基因对孕妇及其配偶进行检测以预防遗传性耳聋患儿的出生。

参考文献

- [1] Chen S, Liang Z, Chen B, et al. The prevalence of deafness-associated mutations in neonates: A meta-analysis of clinical trials [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 121(8):99-108.

广东阳江地区地中海贫血基因突变谱分析

梁伟敏¹ 谢文光¹ 刘莉莉² 杨立业^{2*}

【摘要】 目的 分析阳江地区地中海贫血的基因突变谱,有助于更准确开展本地区地贫产前诊断和遗传咨询。**方法** 选取2018年1月至2020年12月在阳江市妇幼保健院送检的10 163例地贫基因检测样本,采用反向斑点杂交(RDB)技术和Gap-PCR方法分析阳江地区地中海贫血的基因突变类型。**结果** 10 163例检测的样本中,检测出地贫基因突变4 538例(44.65%)。其中 α 地贫3 274例(32.21%)和 β 地贫1 077例(10.60%), α 和 β 复合地贫187例(1.84%)。检出21种 α 地贫基因突变类型,最常见为--SEA/ $\alpha\alpha$ (59.10%),其次是 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ (20%)、 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ (8%)、 $\alpha WS\alpha/\alpha\alpha$ (3.57%)、 $\alpha CS\alpha/\alpha\alpha$ (3.48%)、 $\alpha QS\alpha/\alpha\alpha$ (2.57%),以上6种单基因型占 α 地贫基因型的96.72%。双重杂合子95例(2.92%),常见为--SEA/ $-\alpha 3.7$ (1.43%),纯合子12例(0.36%)。检出15种 β 地贫基因类型,其中含杂合子12种基因型,双重杂合子2例(2种基因型),1例纯合子CD17/CD17。 β 地贫基因突变类型最常见为CD41-42(41.87%),其次是IVS-II-654(21.82%)、-28(16.80%)、CD17(8.36%)和CD71-72(3.99%),共占92.84%。检出187例 α 复合 β 地贫,基因突变频率最高为--SEA/ $\alpha\alpha$ /CD41-42(48例,25.67%),其次为--SEA/ $\alpha\alpha$ /-28(18例,9.62%)、--SEA/ $\alpha\alpha$ /IVS-II-654(16例,8.56%)、 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ /CD41-42(12例,6.42%)、 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ /IVS-II-654(10例,5.35%)。11例有三种突变复合的基因类型,获得7例病人的血常规数据,年龄10~52岁,其中6例有--SEA基因突变。检测血常规发现MCV都低于70 fl,血红蛋白浓度大部分低于90 g/L,最低61 g/L,最高120 g/L。**结论** 阳江地区地中海贫血基因突变具有区域性特征,本研究数据可为基因诊断遗传咨询提供参考。

【关键词】 地中海贫血; 基因型; 阳江地区

Analysis of gene mutation spectrum of thalassemia in Yangjiang area, Guangdong Province

LIANG Weiming¹, XIE Wenguang¹, LIU Lili², YANG Liye^{2*}

(1. Clinical Laboratory, Yangjiang Maternal and Child Health Care Hospital, Yangjiang, Guangdong, China, 529500; 2. Precision Medicine Laboratory Center, the People's Hospital of Yangjiang, Yangjiang, Guangdong, China, 529500)

【ABSTRACT】 Objective To analyze the gene mutation spectrum of thalassemia in Yangjiang area, to carry out prenatal diagnosis and genetic counseling of thalassemia more accurately. **Methods** Reverse dot blot (RDB) and Gap-PCR were used to analyze the mutation types of thalassemia gene in Yangjiang. **Results** Among the 10 163 tested samples, 4 538 cases (44.65%) of thalassemia gene mutations were detected. Among them, there were 3 274 cases (32.21%) were α -thalassemia, 1 077 cases (10.60%) were β -thalassemia, and 187 cases (1.84%) were α - and β -thalassemia. 21 types of α -thalassemia gene mutations were detected, the most common was --SEA/ $\alpha\alpha$ (59.10%), followed by $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ (20%), $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ (8%), $\alpha WS\alpha/\alpha\alpha$ (3.57%), $\alpha CS\alpha/\alpha\alpha$ (3.48%), and $\alpha QS\alpha/\alpha\alpha$ (2.57%), the above six genotypes accounted for 96.72% of α -thalassemia genotypes. There were 95 cases of compound heterozygotes (2.92%), the most common was --SEA/ $-\alpha 3.7$ (1.43%), and 12 cases of homozygotes (0.36%). Fifteen β -thalassemia genotypes were detected, including 12 heterozygous genotypes, 2 compound heterozygotes (2 genotypes), and 1 homozygous CD17/CD17. The most

基金项目:阳江市人民医院高水平医院建设项目(G2020007)

作者单位:1. 阳江市妇幼保健院检验科, 广东, 阳江 529500

2. 阳江市人民医院精准医学检测中心, 广东, 阳江 529500

*通信作者:杨立业, E-mail: yangliye@sina.com

common type of β -thalassemia gene mutation was CD41-42 (41.87%), followed by IVS-II-654 (21.82%), -28 (16.80%), CD17 (8.36%) and CD71-72 (3.99%), accounted for 92.84% of β -thalassemia genotypes. 187 cases of α - plus β -thalassemia were detected, the highest gene mutation frequency was --SEA/ $\alpha\alpha$ /CD41-42 (48 cases, 25.67%), followed by --SEA/ $\alpha\alpha$ /-28 (18 cases, 9.62%), --SEA/ $\alpha\alpha$ /IVS-II-654 (16 cases, 8.56%), - α 3.7/ $\alpha\alpha$ /CD41-42 (12 cases, 6.42%), - α 3.7/ $\alpha\alpha$ /IVS-II-654 (10 cases, 5.35%). There were 11 cases with gene types combined with three mutations. The blood routine data of 7 patients were obtained, aged 10 to 52 years, and 6 of them had --SEA gene mutation. Blood routine testing found that MCV was lower than 70 fl, most of the hemoglobin concentrations were lower than 90 g/L, the lowest was 61 g/L, and the highest was 120 g/L.

Conclusion The genetic mutation of thalassemia in Yangjiang area has regional characteristics, and the data of this study can provide reference for prenatal counseling and genetic diagnosis.

[KEY WORDS] Thalassemia; Genotype; Yangjiang area

地中海贫血(简称地贫)是全球分布最广、累及人群最多的一种单基因病,全世界大约有3.5亿基因携带者。地贫在地中海、东南亚等地区高发^[1]。我国地贫高发区为长江以南的广大地域,其中以海南、广东和广西三省为甚^[2]。它给流行区的人们造成了巨大的公共卫生问题和社会负担。依据以往研究报道,广东省部分地区 α -地贫基因携带率为3.16~11.72%, β -地贫携带率为1.96~3.87%^[3-5]。阳江地区位于广东省西南沿海,紧邻珠三角,扼粤西要冲,土地面积7955.9平方公里,常住人口为260.29万。阳江地区是广东省21个地区 α -和 β -地贫携带者率最高地区之一^[6]。对高发地区的人群进行遗传基因型研究,对开展人群水平的地贫预防有重要意义。本文对阳江地区的4 538例确诊地贫样本进行基因突变类型分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

样本收集从2018年1月至2020年12月阳江地区10 163例检测地中海贫血基因标本,标本来自阳江市妇幼保健院。标本类型为脐带血、胎儿绒毛组织和年龄1天~53岁人群外周血。受试者平均年龄(18.3±14)岁,中位数年龄25岁。所有患者或监护人均签署了地贫基因检测知情同意书。受试者抽取2 mL外周血,在4℃环境下送至PCR实验室进行地贫基因检测。脐带血或胎儿绒毛组织直接提取DNA进行基因诊断。本研究经院医学伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 试剂

所有标本采用广东凯普生物化学有限公司的

α 和 β 地中海贫血基因检测试剂盒(PCR+膜杂交法)检测^[7]。

1.2.2 标本制备

取受试者EDTA-K2抗凝血100 μ L,严格按照试剂盒说明书来提取样本DNA。胎儿绒毛组织先经过两次生理盐水冲洗,吸出冲洗液,去除母体细胞污染,加入PBS,5 000 rpm离心半径13.5 cm,离心3 min,以后步骤按常规方法进行DNA提取。

1.2.3 阳江地区 α/β 地贫的分子诊断

采用广东凯普生物的地贫基因检测试剂盒检测3种缺失型 α 地贫(--SEA、- α 4.2、- α 3.7)、3种突变型 α 地贫(α WS、 α CS、 α QS)和17种中国人最常见的 β 地贫,分别为:-29(A>G),-28(A>G),-30(T>C),-31(-C),-32(C>A),27-28(+C),CapM(-AAAC,A>C),Int(T>G),CD 14-15(+G),CD 17(A>T), β E(G>A),IVS-I-1(G>A,G>T),IVS-II-654(C>T),IVS-I-5(G>C),CD 41-42(-TTCT),CD 43(G>T),CD 71-72(+A)。引物及探针见报道^[7],所有实验流程严格按照试剂说明书进行。

1.3 统计学方法

所有统计分析用Excel 2010完成;计数资料以 $n(\%)$ 表示。

2 结果

2.1 地贫基因类型总体分布

10 163例检测的样本中,检测出地贫基因突变4 538例(44.65%)。其中 α 地贫3 274例(32.21%)和 β 地贫1 077例(10.60%), α 和 β 复合地贫187例(1.84%)。

2.2 α 地贫基因突变类型及其构成比

3 274人是 α -地中海贫血的携带者。检出21种 α 地贫基因突变类型,最常见为--SEA/ $\alpha\alpha$

(59.10%),其次是 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (20%)、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ (8%)、 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ (3.57%)、 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ (3.48%)、 $\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$ (2.57%),以上6种单基因型占 α 地贫基因型的96.72%。 α 地贫基因频率分布见表1。双重杂合子95例(2.92%),常见为 $--SEA/-\alpha^{3.7}$ (1.43%),纯合子12例(0.36%)。

表1 α -地中海贫血突变谱 [n(%)]

Table 1 Spectrum of α -thalassemia mutations [n(%)]

基因型	病例数	表型
α -地贫杂合子 $--^{SEA}/\alpha\alpha$	1 935(59.10)	α^0/α
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	655(20.00)	α^+/ α
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	262(8.00)	α^+/ α
$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$	117(3.57)	α^+/ α
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$	114(3.48)	α^+/ α
$\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$	84(2.57)	α^+/ α
复合杂合子 $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$	47(1.43)	α^0/α^+
$--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$	12(0.37)	α^0/α^+
$--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$	9(0.27)	α^0/α^+
$--^{SEA}/\alpha^{WS}\alpha$	5(0.15)	α^0/α^+
$--^{SEA}/\alpha^{QS}\alpha$	2(0.61)	α^0/α^+
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{WS}\alpha$	2(0.61)	α^+/ α^+
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$	8(0.24)	α^+/ α^+
$-\alpha^{4.2}/\alpha^{QS}\alpha$	1(0.03)	α^+/ α^+
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{CS}\alpha$	5(0.15)	α^+/ α^+
$-\alpha^{4.2}/\alpha^{WS}\alpha$	1(0.03)	α^+/ α^+
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{QS}\alpha$	3(0.09)	α^+/ α^+
纯合子 $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	8(0.24)	α^+/ α^+
$--^{SEA}/--^{SEA}$	2(0.06)	α^0/α^0
$\alpha^{QS}\alpha/\alpha^{QS}\alpha$	1(0.03)	α^+/ α^+
$-\alpha^{4.2}/-\alpha^{4.2}$	1(0.03)	α^+/ α^+
总数	3 274(100)	

2.3 β 地贫基因突变类型及其构成比

1 077例是 β 地中海贫血的携带者,检出15种 β 地贫基因类型,其中含杂合子12种基因型,双重杂合子2例(2种基因型),1例纯合子CD17/CD17。 β 地贫基因突变类型最常见为CD41-42(41.87%),其次是IVS-II-654(21.82%)、-28(16.80%)、CD17(8.36%)和CD71-72(3.99%),共占92.84%。 β 地贫基因频率分布见表2。常规试剂盒检测范围内的-31、-32、IVS-I-5、Int和-30未被检出。

2.4 α 地贫基因合并 β 地贫基因突变类型及其构成比

检出187例 α 复合 β 地贫,基因突变频率最高为 $--SEA/\alpha\alpha/CD41-42$ (48例,25.67%),其次为 $--SEA/\alpha\alpha/-28$ (18例,9.62%)、 $--SEA/\alpha\alpha/IVS-II-654$ (16例,8.56%)、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha/CD41-42$ (12例,6.42%)、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha/IVS-II-654$ (10例,5.35%)。见表3。

表2 β -地中海贫血突变谱 [n(%)]

Table 2 Spectrum of β -thalassemia mutations alone [n(%)]

基因型	病例数	表型
β -地贫杂合子 $\beta^{CD41-42}/\beta^N$	451(41.87)	β^0/β^N
$\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	235(21.82)	β^+/ β^N
β^{-28}/β^N	181(16.80)	β^+/ β^N
β^{CD17}/β^N	90(8.36)	β^0/β^N
$\beta^{CD71-72}/\beta^N$	43(3.99)	β^0/β^N
β^{-29}/β^N	12(1.11)	β^+/ β^N
β^{27-28}/β^N	16(1.49)	β^0/β^N
β^E/β^N	25(2.32)	β^+/ β^N
β^{IVS-I}/β^N	12(1.11)	β^0/β^N
β^{Csp}/β^N	1(0.09)	β^+/ β^N
$\beta^{CD14-15}/\beta^N$	1(0.09)	β^0/β^N
β^{CD43}/β^N	7(0.65)	β^0/β^N
复合杂合子 $\beta^{IVS-II-654}/\beta^{-28}$	1(0.09)	β^+/ β^+
$\beta^{CD27-28}/\beta^{-28}$	1(0.09)	β^0/β^+
纯合子		
$\beta^{CD17}/\beta^{CD17}$	1(0.09)	β^0/β^0
总数	1 077(100.00)	

2.5 特殊基因突变类型

在标本中发现11例有三种突变复合的基因型,获得7例病人的血常规数据,其中6例有 $--SEA$ 基因突变。年龄10~52岁,检测血常规发现MCV都低于70 fl,血红蛋白浓度大部分低于90 g/L,最低61 g/L,最高120 g/L,跨度很大。见表4。

3 讨论

阳江地处广东沿海经济带西翼地区,属于四级城市。本文研究阳江地区的地贫基因突变类型与以往检测结果类似^[8], α 地贫和 β 地贫人群常见基因突变类型与广东地区一致^[4-5],但是基因携带率较高,这与实验标本人群有关。标本来自妇幼保健院,因为做基因检测的部分人群已经进行过血常规筛查,所以阳性率大大提高。

地中海贫血是由于珠蛋白基因缺陷或者突变,导致珠蛋白肽链合成障碍所致的遗传性溶血性疾病,可导致出生死亡或缺陷^[9]。目前,地贫尚无有效的治疗方法,只有通过控制地贫患儿的出生降低发病率,提高人口素质,所以对婚前育龄人群地贫防治尤为重要^[10]。

以往研究表明,广西、广东、海南地区 β 地贫基因突变的都是CD41-42为主,而福建最高频率的变异位点是IVS-II-654^[11-14]。福建、广西、广东和海南这四个地区的地贫基因突变主要基因型是CD41-42、CD17、CD71-72和IVS-II-654^[11-14]。各个地区既有相同点又有各自的特点^[15]。有研究

表3 α-地贫合并β-地贫突变的基因型分布

Table 3 The genotype distribution of α-thalassemia combined with β-thalassemia mutations

α 链突变	β 链突变	表型	病例数
--SEA/αα	β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁰ α, β ⁰ /β ^N	48
--SEA/αα	β ⁻²⁸ /β ^N	zα ⁰ /α, β ⁺ /β ^N	18
--SEA/αα	β ^{IVS-II-654} /β ^N	α ⁰ /α, β ⁺ /β ^N	16
-α ^{3.7} /αα	β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁺ /α, β ⁰ /β ^N	12
-α ^{3.7} /αα	β ^{IVS-II-654} /β ^N	α ⁺ /α, β ⁺ /β ^N	10
-α ^{3.7} /αα	β ^{CD17} /β ^N	α ⁺ /α, β ⁰ /β ^N	7
αα ^{WS} /αα	β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁺ /α, β ⁰ /β ^N	8
αα ^{OS} /αα	β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁺ /α, β ⁰ /β ^N	1
αα ^{OS} /αα	β ^{CD17} /β ^N	α ⁺ /α, β ⁰ /β ^N	1
--SEA/αα	β ^{CD17} /β ^N	α ⁰ /α, β ⁰ /β ^N	8
--SEA/αα	β ^{CD71-72} /β ^N	α ⁰ /α, β ⁰ /β ^N	4
αα ^{WS} /αα	β ⁻²⁸ /β ^N	α ⁺ /α, β ⁺ /β ^N	1
-α ^{4.2} /αα	β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁺ /α, β ⁰ /β ^N	5
αα ^{CS} /αα	β ⁻²⁸ /β ^N	α/α ⁺ , β ⁺ /β ^N	1
αα ^{WS} /αα	β ^{IVS-II-654} /β ^N	α/α ⁺ , β ⁺ /β ^N	1
--SEA/α ^{WS} α	β ¹⁷ /β ^N	α ⁰ /α ⁺ , β ⁰ /β ^N	2
-α ^{3.7} /--SEA	β ^{CD-26} /β ^N	α ⁺ /α ⁰ , β ⁺ /β ^N	2
--SEA/αα	β ⁻²⁹ /β ^N	α ⁰ /α, β ⁺ /β ^N	1
--SEA/αα	β ²⁷⁻²⁹ /β ^N	α ⁰ /α, β ⁰ /β ^N	1
--SEA/αα	β ^{CD43} /β ^N	α ⁰ α, ⁰ /β ^N	2
--SEA/αα	β ⁷ /β ^N	α ⁰ α, ⁺ /β ^N	2
--SEA/αα	β ^{IVS-II-654} /β ^{IVS-II-654}	α ⁰ α, ⁺ /β ^N	1
-α ^{4.2} /αα	β ⁻²⁸ /β ^N	α ⁺ /α, ⁺ /β ^N	4
-α ^{4.2} /αα	β ^{IVS-I-1} /β ^N	α ⁺ /α, ⁺ /β ^N	1
-α ^{3.7} /αα	β ⁷ /β ^N	α ⁺ /α, ⁺ /β ^N	1
-α ^{3.7} /αα	β ^{CD71-72} /β ^N	α ⁺ /α, ⁰ /β ^N	2
-α ^{3.7} /αα	β ⁻²⁹ /β ^N	α ⁺ /α, ⁺ /β ^N	6
-α ^{4.2} /αα	β ^{IVS-II-654} /β ^N	α ⁺ /α, ⁺ /β ^N	1
αα ^{WS} /αα	β ^{CD41-42} /β ^N	α/α ⁺ , ⁰ /β ^N	3
αα ^{WS} /αα	β ^{CD17} /β ^N	α ⁺ /α, ⁰ /β ^N	1
αα ^{WS} /αα	β ^{IVS-II-654} /β ^N	α/α ⁺ , ⁺ /β ^N	1
α ^{OS} α/αα	β ⁻²⁸ /β ^N	α ⁺ α, ⁺ /β ^N	1
--SEA/αα	β ^{IVS-I-1} /β ^N	α ⁰ α ⁺ , ⁰ /β ⁺	2
-α ^{3.7} /--SEA	β ^{IVS-II-654} /β ^N	α ⁺ /α ⁰ , ⁺ β ^N	1
-α ^{3.7} /--SEA	β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁺ /α ⁰ , ⁰ β ^N	2
-α ^{4.2} /-α ^{3.7}	β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁺ /α ⁺ , ⁰ β ^N	2
αα ^{CS} /αα	β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁺ /α, ⁰ β ^N	1
-α ^{3.7} /αα	β ^{CD41-15} /β ^N	α ⁺ /α, ⁰ β ^N	1
αα ^{CS} /αα ^{CS}	β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁺ /α ⁺ , ⁰ β ^N	1
αα ^{CS} /αα	β ⁻²⁸ /β ^N	α ⁺ /α, ⁺ β ^N	1
αα ^{CS} /αα	β ^{IVS-II-654} /β ^N	α ⁺ /α, ⁺ β ^N	1
α ^{OS} α/αα	β ⁻²⁸ /β ^N	α ⁺ /α, ⁺ β ^N	1
α ^{OS} α/αα	β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁺ /α, ⁰ β ^N	1
总数			187

表明地贫基因突变类型与人群分布密切相关^[7],据历史记载,广东、广西和福建等地部分人群都来自长江中下游地区人群迁徙^[16]。

我国与其他地区的基因突变图谱也有一定差异,中国人和东南亚人常见β突变位点是CD41-42、CD17、IVS- II -654、CD71/72、-28和CD26;亚洲印第安人为IVS-I-5、CD8-9、IVS-I-1、CD41-42、

表4 α-珠蛋白和β-珠蛋白三种突变的患者的红细胞参数

Table 4 Red blood cell parameters of triple mutations of α-globin and β-globin

序号	年龄	性别	基因型	表型	RBC (×10 ¹²)	Hb (g/L)	MCV (fl)	MCH (pg)
1	52	M	--SEA/α ^{OS} α β ^{IVS-II-654} /β ^N	α ⁰ /α ⁺ β ⁺ β ^N	5.36	89	54.7	16.6
2	42	M	--SEA/-α ^{3.7} β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁰ /α ⁺ β ⁺ β ^N	5.10	74	48.6	14.5
3	49	F	--SEA/-α ^{4.2} β ⁻²⁸ /β ^N	α ⁰ /α ⁺ β ⁺ β ^N	5.85	93	49.2	15.9
4	28 ^a	F	--SEA/-α ^{3.7} β ^{CD17} /β ^N	α ⁰ /α ⁺ β ⁰ β ^N	4.96	75	49.2	15.1
5	10	F	--SEA/α ^{CS} α β ^E /β ^N	α ⁰ /α ⁺ β ⁺ β ^N	4.10	61	52.9	14.9
6	28	F	α ^{WS} α/-α ^{3.7} β ^{CD41-42} /β ^N	α ⁺ /α ⁺ β ⁺ β ^N	5.48	120	67.9	21.9
7	24	F	--SEA/αα β ^{CD17} /β ⁻²⁸	α ⁺ /α β ⁰ β ⁺	3.46	63	64.7	18.2

注:^a怀孕状态。

619-bp;黑人常见的β珠蛋白突变为-29,-88、PolyA;地中海人为IVS-I-110、CD39、IVS-I-1、IVS-II-745、IVS-I-6和IVS-II-1^[9]。大量的研究表明,β地贫基因突变及频率分布具有明显的种族特征及地域差异^[17],对β地贫不同民族、不同地域的异性的研究,对各高发群体和地区的优生优育具有重要意义^[18]。本研究病例中有11例合并三种地贫基因突变,对7例的血常规调查显示,MCV普遍偏低,血红蛋白跨度很大,可以粗略看出合并三种基因突变类型的人群,基因表达异质性大,病情因人而异。有一例28岁年轻女性患者αWSα/-α3.7合并βCD41-42/βN基因突变,血红蛋白为120g/L,没有明显贫血。地贫的发病机制是由于珠蛋白肽链合成出现障碍,造成肽链数量的不平衡而导致溶血性贫血^[19],越不平衡贫血越严重。该病人可能是珠蛋白α链和β链的表达达到相对平衡状态,导致其血象没有表现出贫血。

近年来,随着人口流动和南北通婚增加,各地区人口结构越来越复杂,地贫基因突变类型也越来越复杂。本研究对阳江地区地中海贫血基因突变类型进行分析,可以更好地为阳江地区地中海贫血的产前诊断和遗传咨询提供参考资料,对减少本地区重度地贫患儿的出生具有一定的意义。

参考文献

[1] Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia [J]. Lancet, 2018, 391(10116): 155-167.

- [2] Zhong L, Gan X, Xu L, et al. The phenomena of balanced effect between α -globin gene and of β -globin gene [J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1):145.
- [3] Huang H, Xu L, Chen M, et al. Molecular characterization of thalassemia and hemoglobinopathy in Southeastern China [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):3493.
- [4] Lai K, Huang G, Su L, et al. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):920.
- [5] Li CG, Li CF, Li Q, et al. Thalassemia incidence and treatment in China with special reference to Shenzhen City and Guangdong province [J]. Hemoglobin, 2009, 33(5):296-303.
- [6] Yin A, Li B, Luo M, et al. The prevalence and molecular spectrum of α - and β -globin gene mutations in 14,332 families of Guangdong Province, China [J]. PLoS One, 2017, 9(2):e89855.
- [7] Lin M, Zhu JJ, Wang Q, et al. Development and evaluation of a reverse dot blot assay for the simultaneous detection of common alpha and beta thalassemia in Chinese [J]. Blood Cells Mol Dis, 2012, 48(2):86-90.
- [8] 陈文锋,刘恩赐,李桦. 阳江地区地中海贫血常见基因类型的调查分析[J]. 现代医院, 2018, 18(5):701-703.
- [9] 徐湘民. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京:人民军医出版社, 2011.
- [10] 邱月,赵君. 地中海贫血风险防控体系建设的国内外进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(2):264-268.
- [11] 徐韞健,廖颖茵,高俊,等. 广东地区地中海贫血筛查者的基因检测和类型分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(2):285-289+293.
- [12] He S, Li D, Yi S, et al. Molecular Characterization of α - and β -Thalassaemia Among Children From 1 to 10 Years of Age in Guangxi, A Multi-Ethnic Region in Southern China [J]. Front Pediatr, 2021, 9:724196.
- [13] 揭秋玲,李崎,孙文页,等. 海南地区地中海贫血筛查者的基因结果分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(8):1092-1095.
- [14] 陈雅斌,张丹丹,蒋燕成,等. 泉州地区 α 和 β 地中海贫血基因突变类型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(10):32-34.
- [15] 石西南. 中国不同省区 β 地中海贫血基因变异的分布特征[J]. 医学综述, 2011, 17(4):495-497.
- [16] 葛剑雄. 中国移民史[M]. 福州:福建人民出版社, 1997.
- [17] Yang Z, Cui Q, Zhou W, et al. Comparison of gene mutation spectrum of thalassemia in different regions of China and South-east Asia [J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(6):e680.
- [18] Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia [J]. Eur J Haematol, 2020, 105(6):692-703.
- [19] Kazazian HH Jr, Boehm CD. Molecular basis and prenatal diagnosis of beta-thalassemia [J]. Blood, 1988, 72(4):1107-1116.

(上接第828页)

- [2] Dai P, Huang LH, Wang GJ, et al. Concurrent Hearing and Genetic Screening of 180,469 Neonates with Follow-up in Beijing, China [J]. Am J Hum Genet, 2019, 105(4):803-812.
- [3] Fang Y, Gu MS, Suo F, et al. Application of gene detection technique in the antenatal diagnosis of hereditary hearing loss [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(7):1452-1455.
- [4] Wang Q, Xiang J, Sun J, et al. Nationwide population genetic screening improves outcomes of newborn screening for hearing loss in China [J]. Genet Med, 2019, 21(10):2231-2238.
- [5] 邢焕霞,崔丽敏,张娇,等. 廊坊市16,440例孕妇常见耳聋基因筛查临床实践研究[J]. 中华耳科学杂志, 2022, 20(2):170-175.
- [6] 魏新亭,顾洁,朱小燕,等. 宁夏地区4169例孕妇耳聋基因产前筛查及临床意义分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(4):720-723.
- [7] 张萌,赵艳辉,赵肖月,等. 辽宁地区43133例孕妇常见耳聋基因筛查结果分析[J]. 中华耳科学杂志, 2021, 19(6):903-908.
- [8] 葛虎,余艳,周梅华,等. 湖南地区4132例备孕女性遗传性耳聋基因筛查结果分析[J]. 中华耳科学杂志, 2021, 19(4):567-571.
- [9] 李璨,戴尉君,张焱,等. 非综合征型聋相关基因研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 42(6):354-358.
- [10] 燕志强,孙岩,郑桐,等. 徐州地区354例耳聋患者耳聋基因筛查及基因谱分析[J]. 中华耳科学杂志, 2022, 20(2):247-251.
- [11] 梁妙玲,金克勤,毛晓婷,等. 4471名育龄女性常见耳聋基因筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(9):1334-1338.
- [12] 刘亚青,黄正华,孙晨,等. SLC26A4基因在大前庭水管综合征和/或Mondini畸形患儿中突变频率的观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(10):891-895.
- [13] Mey K, Muhamad AA, Tranebjaerg L, et al. Association of SLC26A4 mutations, morphology, and hearing in pendred syndrome and NSEVA [J]. Laryngoscope, 2019, 129(11):2574-2579.
- [14] 逮铭,杨舒涵,裴圆芳. 河南省52120例听力筛查异常新生儿常见遗传性耳聋基因突变现状分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(9):1126-1128+1132.
- [15] 薛秀丽,冀楠,张娇,等. 承德市25,205例新生儿聋病易感基因分子流行病学调查分析[J]. 中华耳科学杂志, 2022, 20(2):181-187.

血清总胆红素、NLR、动脉血乳酸水平变化与ECMO辅助治疗患者预后生存的关系

邢学勇* 郭浩 张保全 袁帅飞 崔星斌 张科技

[摘要] **目的** 分析血清总胆红素、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、动脉血乳酸水平变化与体外膜肺氧合(ECMO)辅助治疗患者预后生存的关系。**方法** 选取2018年1月至2022年9月间新乡医学院第三附属医院收治的74例行ECMO辅助治疗患者,根据患者预后情况分为生存组($n=53$)、死亡组($n=21$),采用多元Logistic回归分析影响ECMO辅助治疗患者死亡的危险因素。**结果** 死亡组年龄大于生存组,其平均动脉压、氧合指数低于生存组,APACHE- II评分高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经ECMO辅助治疗后两组NLR升高,血清总胆红素、动脉血乳酸明显下降;死亡组各治疗阶段NLR及乳酸清除率明显低于生存组,其血清总胆红素水平、动脉血乳酸水平高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后动脉血乳酸水平、血清总胆红素、NLR为ECMO辅助治疗患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清总胆红素及动脉血乳酸高水平,NLR低会导致ECMO辅助治疗患者预后不佳。

[关键词] 血清总胆红素; NLR; 动脉血乳酸; ECMO辅助治疗患者

Relationship between changes in serum bilirubin, NLR and arterial blood lactate levels and the prognosis and survival in patients receiving ECMO adjuvant therapy

XING Xueyong*, GUO Hao, ZHANG Baoquan, YUAN Shuaifei, CUI Xingbin, ZHANG Keji

(Department of Critical Care Medicine, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan, China, 453000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between changes in serum bilirubin, NLR and other arterial blood lactate levels and the prognosis and survival in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy. **Methods** 74 patients who received ECMO adjuvant therapy in the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from January 2018 to September 2022 were selected, and according to their prognosis of patients, they were divided into the survival group ($n=53$) and the death group ($n=21$), and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the death of patients receiving ECMO adjuvant therapy. **Results** The death group was older than the survival group, its mean arterial pressure and oxygenation index were lower than the survival group, and the APACHE- II score was higher than the survival group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After ECMO adjuvant therapy, the NLR increased, the serum total bilirubin and arterial blood lactate decreased significantly in the two groups. The NLR and lactate clearance rates in the death group were significantly lower than those in the survival group, and the serum total bilirubin and arterial blood lactate levels in the death group were higher than those in the survival group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Arterial blood lactate level, serum total bilirubin, and NLR after treatment were independent risk factors for death in patients undergoing ECMO adjuvant therapy after cardiac surgery ($P<0.05$). **Conclusion** High levels of serum bilirubin and arterial blood lactate, and low NLR will lead to poor prognosis in patients receiving ECMO adjuvant therapy after cardiac surgery.

基金项目:河南省自然科学基金(201800410315)

作者单位:新乡医学院第三附属医院重症医学科,河南,新乡 453000

*通信作者:邢学勇, E-mail: xun524051@163.com

[KEY WORDS] Serum bilirubin; NLR; Arterial blood lactate; ECMO adjuvant therapy after cardiac surgery

近些年来,全球体外膜肺氧合(Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)支持患者呈逐年上涨趋势。ECMO支持技术的提高,尤其是插管技术的普及、生物材料的改进,为机体提供了有效呼吸循环支持,恢复机体微循环,缓解心功能障碍程度,既往的禁忌症逐渐转变成成为适应症^[1]。对此,临床广泛认为ECMO治疗对改善患者预后有一定积极影响^[2]。而经长期临床实践发现,ECMO支持技术虽能有效延续患者生命,但其费用高昂,且会给患者带来一定损伤^[3]。面对日益增长的患病群体,如何有效提高患者生存率成了当下治疗的重点。侯剑峰等^[4]调查显示ECMO支持后仍会出现死亡现象。黄金梦等^[5]猜测ECMO治疗患者死亡可能与高胆红素血症等并发症有关。而综合过往文献发现中性粒细胞、淋巴细胞、动脉血乳酸水等指标对患者预后均有一定的风险预测价值^[6]。对此,本文推测中性粒细胞、淋巴细胞、动脉血乳酸、血清总胆红素水平变化对ECMO辅助治疗患者生存率有一定影响,故本文以此为基点展开如下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2022年9月期间新乡医学院第三附属医院收治的74例需进行ECMO辅助治疗患者,根据ECMO撤离1个月内患者预后情况进行分组,分为生存组($n=53$)、死亡组($n=21$)。其中生存组男32例,女21例;年龄:41~72岁,平均年龄(55.43 ± 7.62)岁;死亡组男14例,女7例;年龄:43~70岁,平均年龄(62.96 ± 7.88)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者家属已签署知情同意书。

纳入标准:①均在ECMO辅助治疗;②临床资料完整;排除标准:①非首次进行ECMO辅助治疗患者;②合并恶性肿瘤患者。

1.2 方法

所有患者均进行经皮穿刺,扩张皮下血管后将ECMO系统管路进行连接,并开启ECMO系统,根据患者情况逐渐调节转速。分别在ECMO治疗前、治疗1 d、2 d后采集患者静脉血5 mL及动脉血

3 mL,将其中2 mL静脉血进行离心(2 500 r/min,离心半径10 cm,12 min)后取其血清,采用全自动生化分析仪(型号:AU-5800,贝儿曼库特株式会社,国械注进2016092939)联合重氮酸盐法检测血清总胆红素水平;剩余3 mL静脉血经血液细胞分析仪(型号:BC7500,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,粤械注准20212220570)检测出血细胞计数并计算出中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR);对3 mL动脉血进行离心(2 500 r/min,离心半径10 cm,12 min)后取其血清,采用血气分析仪(型号:ABL90FLEX北京盛景志翔医疗设备有限公司,国械注进20192221680)检测动脉血乳酸水平。乳酸正常参考范围: <2 mmol/L,血清总胆红素正常参考范围: <23 μ mol/L, NLR正常参考范围: $>18\%$ ^[7]。

1.3 观察指标

①比较两组临床数据情况:经各项检查后对比两组年龄、性别、左心射血分数、ECMO建立时间、急性生理与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE-II)评分等临床数据。

②比较两组ECMO辅助治疗前1 h及治疗1 d、2 d后动脉血乳酸情况:包括各时间段患者机体内动脉血乳酸水平及ECMO治疗48 h内乳酸清除率,清除率= $[(\text{ECMO治疗前1 h乳酸水平}-\text{ECMO治疗2 d后乳酸水平})/\text{ECMO治疗前1 h乳酸水平}]\times 100\%$ 。

③比较两组ECMO辅助治疗前1 h及治疗1 d、2 d后血清总胆红素水平。

④比较两组ECMO辅助治疗前1 h及治疗1 d、2 d后NLR情况。

⑤分析影响ECMO辅助治疗患者死亡的危险因素。

1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)的形式表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方 χ^2 检验;采用多元Logistic回归分析影响ECMO辅助治疗患者死亡的危险因素;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床数据情况比较

死亡组年龄大于生存组,其平均动脉压、氧合指数均低于生存组,APACHE- II 评分均高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组在其他临床数据方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组临床数据情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	$(\bar{x}\pm s)$		χ^2/t 值	P值
	生存组 ($n=53$)	死亡组 ($n=21$)		
年龄(岁)	55.43±7.62	62.96±7.88	3.796	<0.001
性别(男/女)	32/21	14/7	0.857	0.355
体表面积(m^2)	1.81±0.26	1.84±0.18	0.484	0.630
左室射血分数(%)	50.67±13.07	52.10±12.57	0.429	0.669
平均动脉压(mmHg)	56.34±4.61	53.87±4.12	2.139	0.036
氧合指数	186.54±27.31	145.67±25.44	5.913	<0.001
APACHE- II 评分	20.41±2.52	29.83±3.65	12.691	<0.001
ECMO 流量(L/min)	3.42±0.57	3.50±0.61	0.534	0.595

2.2 两组 ECMO 辅助治疗前 1 h 及治疗 1 d、2 d 后动脉血乳酸情况比较

死亡组在治疗前动脉血乳酸水平高于生存组,经 ECMO 辅助治疗后两组动脉血乳酸明显下降;死亡组治疗各阶段动脉血乳酸水平高于生存组,而死亡组乳酸清除率低于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组 ECMO 辅助治疗前 1 h 及治疗 1 d、2 d 后动脉血乳酸情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of arterial blood lactic acid 1h before ECMO adjuvant therapy and 1d and 2d after ECMO adjuvant therapy between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	n	ECMO 辅助 治疗前 1 h 动脉血乳酸 水平 (mmol/L)	治疗 1 d 后 动脉血乳酸 水平 (mmol/L)	治疗 2 d 后 动脉血乳酸 水平 (mmol/L)	乳酸 清除率 (%)
生存组	53	3.47±0.61	1.35±0.31	1.43±0.36	0.59±0.31
死亡组	21	7.54±2.33	4.57±1.62	4.93±1.58	0.44±0.13
χ^2/t 值		11.842	13.958	17.235	2.137
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.036

2.3 两组 ECMO 辅助治疗前 1 h 及治疗 1 d、2 d 后血清总胆红素水平情况比较

经 ECMO 辅助治疗后两组血清总胆红素明显降低,死亡组各阶段血清总胆红素水平明显高于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组 ECMO 辅助治疗前 1 h 及治疗 1 d、2 d 后血清总胆红素水平情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum total bilirubin levels 1 hour before ECMO adjuvant treatment and 1 day and 2 day after treatment between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	n	ECMO 辅助治疗前 1 h 血清总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	治疗 1 d 后血清 总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	治疗 2 d 后血清 总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)
生存组	53	80.13±7.26	60.37±7.80	45.47±7.51
死亡组	21	82.72±7.96	72.14±9.66	53.13±7.62
t 值		1.292	4.972	3.914
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 两组 ECMO 辅助治疗前 1 h 及治疗 1 d、2 d 后 NLR 情况比较

经 ECMO 辅助治疗后两组 NLR 明显升高,死亡组各阶段 NLR 低于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组 ECMO 辅助治疗前 1 h 及治疗 1 d、2 d 后 NLR 情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of NLR 1 h before ECMO adjuvant therapy and 1 d and 2 d after treatment between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	n	ECMO 辅助 治疗前 1 h NLR	治疗 1 d 后 NLR	治疗 2 d 后 NLR
生存组	53	3.85±2.11	14.53±5.16	20.44±8.37
死亡组	21	3.42±2.05	10.93±4.68	15.62±5.50
t 值		0.656	2.775	2.434
P值		0.514	0.007	0.017

2.5 影响 ECMO 辅助治疗患者死亡的危险因素分析

综合上述表以治疗 2 d 后动脉血乳酸水平、血清总胆红素、NLR 及乳酸清除率为自变量,以生存=0,死亡=1 为因变量进行分析,结果显示,治疗 2 d 后动脉血乳酸水平、血清总胆红素、NLR 为 ECMO 辅助治疗患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。见表5。

表5 影响 ECMO 辅助治疗患者死亡的危险因素分析

Table 5 Analysis of risk factors affecting the death of patients receiving ECMO adjuvant therapy

项目	回归 系数	OR 值	95% CI	P 值
治疗 2 d 后动脉血乳酸 水平(<2=0; ≥2=1)	0.514	1.672	(1.281~2.183)	0.001
治疗 2 d 后血清总胆 红素(<50=0; ≥50=1)	0.32	1.377	(1.055~1.798)	<0.001
治疗 2 d 后 NLR (>18=0; <18=1)	0.693	1.997	(1.559~2.564)	<0.001

3 讨论

近些年来,我国 ECMO 支持手术逐渐成熟,救治数量和成功率逐年上升^[8]。ECMO 治疗虽在一定程度上为机体提供循环辅助,但预后不良患者仍时有出现。

本文研究显示,死亡组年龄大于生存组,其平均动脉压、氧合指数均低于生存组,APACHE-Ⅱ评分均高于生存组,与周浩等^[9]的结论一致。分析可知,大龄患者自身基础疾病较多,其免疫屏障及机体功能下降,心功能代偿能力低下,影响患者预后效果;平均动脉压、氧合指数下降,会造成机体各组织器官缺氧、缺血,加重机体负担,造成预后不良。乳酸在正常生理状态下由机体新陈代谢产生,但血液中乳酸异常增加会导致机体血液酸化,加重原发病情,进而危及生命。赵嘉美等^[10]提出乳酸可反映机体循环状态及组织灌注情况。本研究显示,经 ECMO 辅助治疗后两组动脉血乳酸明显下降,死亡组治疗各阶段动脉血乳酸水平高于生存组,而死亡组乳酸清除率低于生存组,与李伟等^[11]结论吻合。分析可得,患者出现微循环障碍,促进无氧酵解环境下葡萄糖的分解,致使机体乳酸水平升高,经 ECMO 治疗后为心脏输出提供支持,恢复部分微循环,使得乳酸大幅度下降,乳酸清除率升高,而结果可见乳酸在 ECMO 治疗后有短暂的回升,是因为在循环障碍时乳酸堆积难以进入循环,当循环逐渐恢复后,部分堆积乳酸进入血液造成短期“洗出效应”。此外,有学者提出血清总胆红素可作为心血管不良事件的预测指标^[12]。而本文研究表明,经 ECMO 辅助治疗后两组血清总胆红素明显降低,死亡组各阶段血清总胆红素水平明显高于生存组,与曹晓光等^[13]研究相符。推测其原因为,总胆红素能抑制机体氧化作用,有效反映肝功能情况,但高水平总胆红素会对机体产生一定毒副作用进而损伤神经系统,经 ECMO 治疗后肝脏组织供血恢复,总胆红素水平下降,但 ECMO 治疗可能导致血液动力学不稳定,而死亡组患者氧合指数较低,对肝脏组织灌注的恢复产生负面影响。另一方面,因 NLR 与炎症反应存在密切关联,研究学者对重症疾病患者体内 NLR 情况进行分析发现,NLR 变化与预后情况有一定联系^[13]。本研究得出,经 ECMO 辅助治疗后两组 NLR 升高,死亡组各阶段 NLR 低于生存组,

同曹志龙等^[14]研究结果一致。分析原因为,因组织灌注异常,导致机体出现过度应激反应,诱导免疫细胞凋亡,使 NLR 降低,经 ECMO 建立管路连接后刺激免疫细胞活性,有效提高了 NLR 比值。而死亡组患者因素自身免疫力低下,且氧合作用弱导致机体获能减少,同时在 ECMO 治疗过程中会对机体带来一定损伤,导致炎症的发生,致使免疫炎症处于失衡状态,一定程度上阻碍了 NLR 比值的恢复,使其致 NLR 持续低于生存组。进一步分析发现,治疗后动脉血乳酸水平、血清总胆红素、NLR 为 ECMO 辅助治疗患者死亡的独立危险因素。与王海斌等^[15]的研究结果一致。推测其原因可能为,NLR 降低导致机体免疫功能下降,而血乳酸、胆红素水平异常升高对机体产生了负面影响,进一步损害患者机体,严重干扰预后效果。

综上所述,治疗 2 d 后血清总胆红素及动脉血乳酸高水平,NLR 低会导致 ECMO 辅助治疗患者预后不佳,应早期进行检测,保障预后生存率。

参考文献

- [1] 王炜,潘丽,马麒,等. ECMO 结合经右侧胸骨旁小切口左心减压治疗心肌顿抑 1 例[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(11):1066-1068.
- [2] 陈曦,张明杰,王丽平,等. 小儿体外膜氧合支持预后分析[J]. 中国体外循环杂志, 2021, 19(3):155-158.
- [3] 通耀威,王于强,周旺涛,等. 静脉-静脉体外膜肺氧合支持治疗对外循环心脏手术后难治性低氧血症患者预后的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(4):380-384.
- [4] 雷白,侯剑峰,胡盛寿. HAS-BLED 评分和 CHA₂DS₂-VASc 评分对心源性体克患者体外膜肺氧合置入术后出血和血栓事件的预测价值[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6):567-573.
- [5] 黄金梦,刘小军,苑扬,等. 心脑血管疾病患者静脉-动脉体外膜肺氧合联合连续性肾脏替代治疗后总胆红素水平变化及其与预后的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(10):53-57.
- [6] 杨峰,崔永超,李呈龙,等. 难治性低心排量综合征患者启动体外膜肺氧合辅助时乳酸水平与临床预后的相关性[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2020, 36(12):724-729.
- [7] Ong J, Zhang JJY, Lorusso R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy and the postpartum period: a systematic review of case reports [J]. Int J Obstet Anesth, 2020, 21(8):43106-43113.
- [8] Mustafa AK, Alexander PJ, Joshi DJ, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Patients With COVID-19 in Severe Respiratory Failure [J]. JAMA Surg, 2020, 155(10):990-992.

Cor、FT3 评价 HBV 感染相关慢加急性肝衰竭患者病情进展的应用价值

朱江^{1*} 董海英² 张英¹

[摘要] **目的** 分析 Cor、FT3 评价 HBV 感染相关慢加急性肝衰竭患者病情进展的应用价值。**方法** 选取 2019 年 1 月到 2021 年 12 月秦皇岛市第二医院收治的 82 例 HBV 感染相关慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者,按照病历资料中患者入院时病情程度将患者分为早期组、中期组和晚期组,对比不同病情程度患者的 Cor、FT3 水平的差异,分析 Cor、FT3 水平与 HBV 感染相关慢加急性肝衰竭病情进展的相关性。并根据病历资料中病情转归情况将患者分为预后良好组和预后不良组,对比两组患者的 Cor、FT3 水平,并绘制 ROC 曲线分析 Cor、FT3 水平对患者预后的预测价值。**结果** 各组 Cor、FT3 水平比较为:早期组>中期组>晚期组,差异具有统计学意义($F=13.769, 9.940; P<0.05$)。Cor、FT3 水平与 HBV 感染相关慢加急性肝衰竭的病情进展呈正相关关系($r=-0.516, -0.438, P$ 均 <0.05)。预后良好组患者的 Cor、FT3 水平明显高于预后不良组,差异具有统计学意义($t=6.200, 3.336; P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,Cor、FT3 单独预测曲线下面积分别为 0.843、0.669,联合预测的曲线下面积为 0.849。**结论** Cor、FT3 评价 HBV 感染相关慢加急性肝衰竭病情进展的具有一定的相关关系,同时对患者的预后具有一定的预测价值,可为 HBV 感染相关慢加急性肝衰竭病情及预后的评估提供参考。

[关键词] 血清皮质醇;血清游离三甲碘状腺原氨酸;HBV 感染相关慢加急性肝衰竭;病情进展

Application value of Cor and FT3 in evaluating the progression of HBV infection related to chronic and acute liver failure patients

ZHU Jiang^{1*}, DONG Haiying², ZHANG Ying¹

(1. Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Qinhuangdao City, Hebei Province, Qinhuangdao, Hebei, China, 066600; 2. Department of Health Care, the Second Hospital of Qinhuangdao City, Hebei Province, Qinhuangdao, Hebei, China, 066600)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the application value of Cor and FT3 in evaluating the progression of chronic and acute liver failure related to HBV infection. **Methods** From January 2019 to December 2021, 82 patients with HBV infection-related chronic and acute hepatitis B liver failure were selected retrospectively. According to the degree of illness in the medical records, the patients were divided into the early group, the middle-term group and the late group. The differences of Cor and FT3 levels in patients with different degrees of illness were compared, and the correlation between the levels of Cor and FT3 and the progression of HBV infection related chronic and acute liver failure was analyzed. The patients were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group according to the prognosis in medical records. The levels of Cor and FT3 in the two groups were compared, and the ROC curve was drawn to analyze the predictive value of Cor and FT3 levels on the prognosis of patients. **Results** The levels of Cor and FT3 in each group were as follows: early group > middle-term group > late group, with statistical significance ($F=13.769, 9.940; P<0.05$).

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(201902A150)

作者单位:1. 河北省秦皇岛市第二医院消化科,河北,秦皇岛 066600

2. 河北省秦皇岛市第二医院保健科,河北,秦皇岛 066600

*通信作者:朱江, E-mail: zhujiang19820000@163.com

The levels of Cor and FT3 were positively correlated with the progression of chronic and acute liver failure related to HBV infection ($r=-0.516, -0.438, P<0.05$). The levels of Cor and FT3 in patients with good prognosis were significantly higher than those in patients with poor prognosis ($t=6.200, 3.336; P<0.05$). The ROC curve analysis shows that the area under the curve predicted by Cor and FT3 alone is 0.843 and 0.669 respectively, while the area under the curve predicted by the joint prediction is 0.849. **Conclusion** The evaluation of the progression of HBV infection related chronic and acute liver failure by Cor and FT3 has a certain correlation and has a certain predictive value for the prognosis of patients. It can provide reference for the evaluation of the condition and prognosis of HBV infection related chronic and acute liver failure.

[KEY WORDS] Cortisol; FT3; HBV-ACLF; Disease progression

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是有在慢性肝病的基础上,短期内因多种因素导致的急性或亚急性肝功能恶化,并伴随器官衰竭的临床候征群^[1-2]。HBV相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)则是ACLF最主要的类型。由于发病原因不同,国内外在诊疗方面存在较大差异,目前也还未有有效的治疗药及便捷可靠的临床评估体系。随着HBV相关慢加急性肝衰竭病情的发展,患者的肝细胞功能及免疫功能均会出现急性或者严重的损伤,在短期具有较高的病死率^[3]。目前关于HBV-ACLF的评估模型在临床检测应用中尚存在一定的局限性^[4]。因此,寻找快速便捷的筛查检测指标,也是临床不断研究探索的目标。肝脏作为甲状腺激素的目标器官之一,甲状腺激素水平的变化与肝功能具有一定的关联,目前肝功能衰竭患者出现肾上腺皮质功能不全的情况已被证实^[5],由肾上腺皮质束状带产生的皮质醇(Cortisol, Cor)目前在肝功能衰竭中变化也备受关注。本研究拟探究Cor、FT3评价HBV-ACLF患者病情进展的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年1月到2021年12月秦皇岛市第二医院收治的82例HBV感染相关慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者,纳入标准:①符合《肝衰竭诊治指南》^[6]中HBV感染相关慢加急性乙型肝炎肝衰竭的诊断标准;②年龄为18~65岁;③无研究所需相关资料缺失;④患者及家属均知情同意。排除标准:①合并有甲肝、丙肝、戊肝等其他肝炎病毒感染。②伴有全身血液系统疾病、恶性肿瘤等的患者。③酒精、药物和自身免疫性肝病等其它因

素引起的肝衰竭;④合并有弥漫性血管内凝血、心、脑、肾、呼吸功能衰竭、垂体和甲状腺疾病。⑤2个月内曾使用影响Cor、FT3水平药物。按照病历资料中患者入院时病情程度(参照《肝衰竭诊治指南》^[6]进行分类)将患者分为早期组、中期组和晚期组。早期组者33例,男25例,女8例,平均年龄(47.79±9.43)岁;中期组29例,男20例,女9例,平均年龄(49.19±10.66)岁;晚期组20例,男16例,女4例,平均年龄(51.88±11.24)岁。本研究已经医院伦理委员会批准同意。

根据病历资料中病情转归情况进行分组,其中3个月后病情得到控制和好转的患者为预后良好组,病情恶化死亡的患者为预后不良组。预后良好组48例,男35例,女13例,平均年龄(48.20±10.75)岁;预后不良组34例,男26,女8例,平均年龄(50.81±12.68)岁。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 检测指标

于确诊第2天清晨抽取患者空腹状态下的抽取外周静脉血5 mL,在转速3 000 r/min,半径为10 cm,离心10 min处理样品,对相关指标进行检测。

患者外周血中皮质醇水平采用化学发光法严格按照试剂盒(上海研谨生物科技有限公司供给)中的检测规范进行实验检测,采用酶联免疫吸附试验测定患者的血清FT3水平,使用全自动化学发光分析仪(美国雅培)进行检测。

1.3 统计学方法

本研究采用统计学软件SPSS 22.0对数据进行处理,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,两两比较行 t 检验,多组间比较行方差分析;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用Pearson相关分析Cor、FT3水平与HBV-ACLF病情进展的相关性,并绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析Cor、FT3对

HBV-ACLF 患者预后的预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情程度患者的 Cor、FT3 水平比较

各组 Cor、FT3 水平比较:早期组>中期组>晚期组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同病情程度患者的 Cor、FT3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of Cor and FT3 levels in patients with different degrees of illness ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Cor(nmol/L)	FT3(pmol/L)
早期组	33	14.38±3.46	2.76±0.45
中期组	29	12.46±3.05 ^a	2.54±0.41 ^a
晚期组	20	9.59±2.64 ^{ab}	2.23±0.38 ^{ab}
<i>F</i> 值		13.769	9.940
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与早期组比较,^a $P < 0.05$;与中期组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 Cor、FT3 水平与 HBV-ACLF 病情进展的相关性分析

经 Pearson 相关分析显示,Cor、FT3 水平与 HBV-ACLF 的病情进展呈负相关关系($r = -0.516$ 、 -0.438 , P 均 < 0.05)。

2.3 不同预后患者的 Cor、FT3 水平比较

预后良好组患者的 Cor、FT3 水平均明显高于预后不良组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同预后患者的 Cor、FT3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of Cor and FT3 levels in patients with different prognosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Cor(nmol/L)	FT3(pmol/L)
预后良好组	48	14.25±3.19	2.68±0.44
预后不良组	34	10.12±2.63	2.36±0.41
<i>t</i> 值		6.200	3.336
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 Cor、FT3 对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,Cor、FT3 单独预测 AUC 为 0.843、0.669,FT3 单独预测效能较低,两者联合预测 HBV-ACLF 患者预后的 AUC 为 0.849,灵敏度为 0.833,特异度为 0.824。见表 3、图 1。

3 讨论

有报道表示^[7],HBV-ACLF 患者的短期死亡率高达 58%~74%,但部分在诊断后仍然存活超过 90 天的患者 5 年存活率可达到 97.2%^[8]。因

表 3 Cor、FT3 对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值
Table 3 The predictive value of COR and FT3 on the prognosis of patients with chronic and acute liver failure associated with HBV infection

组别	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	<i>P</i> 值
Cor	0.843	0.765~0.931	0.750	0.882	<0.001
FT3	0.669	0.584~0.814	0.708	0.706	0.002
联合预测	0.849	0.762~0.936	0.833	0.824	<0.001

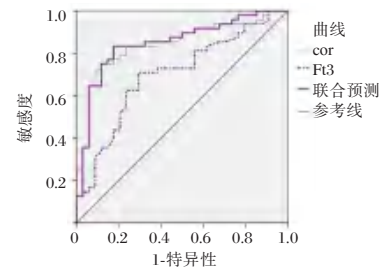


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

此,对患者病情进行识别和干预对患者的治疗具有重要意义。

本研究对 82 例 HBV-ACLF 患者进行研究,发现,Cor、FT3 水平比较:早期组>中期组>晚期组。Pearson 分析显示,Cor、FT3 水平与患者的病情进展呈负相关关系。Cor 属于糖皮质激素(GC)中的一类,在应激的时分泌会增加,在人体受到损伤时对免疫功能及炎症反应均具有的调节作用^[9]。由于肝衰竭的早期主要以可逆的肝细胞广泛水肿变性为主要特征,而糖皮质激素可抑制肝功能损伤,还在 ACLF 早期有抑制机体的促炎因子释放,促进肝功能快速恢复的作用;且对于 HBV-ACLF,Cor 还可通过抑制细胞毒性,使被 HBV 感染的肝细胞免受 T 细胞攻击,从而避免了肝细胞的进一步损伤^[10]。因此,Cor 在 HBV-ACLF 早期发挥着关键作用。但在 HBV-ACLF 中晚期患者已出现免疫麻痹现象,免疫细胞活性出现减弱的情况,机体内的炎性因子也已被消耗,抗炎因子产生增多,肝细胞已出现不可逆性损伤,因此猜测中晚期患者体内的糖皮质激素也随之降低^[11]。苏宏正等^[12]也在研究中表示,HBV-ACLF 患者外周血中 Cor 水平随肝衰竭程度加重而下降趋势,与本研究结果趋势一致。FT3 是甲状腺功能评估指标,肝衰竭时肝细胞大量死亡,会刺激免疫介导的肝脏病理损伤,在损伤过程中抑制了机体 FT3 的分泌。患者出现肝衰竭时,5'脱碘酶活性降低,甲状腺结合球蛋白

(thyroid binding globulin, TBG)合成减少,影响了总三碘甲状腺原氨酸(Total triiodothyronine, TT3)的生成,外周血中TT3和FT3的平衡被打破,从而致使了血清中FT3含量的下降,FT3水平也随HBV-ACLF病情的加重而降低^[13]。

研究进一步对不同预后患者进行Cor、FT3比较,发现预后良好组的Cor、FT3水平均明显高于预后不良组,提示Cor、FT3水平越高患者存活可能性越大。ROC曲线分析结果显示,Cor、FT3单独预测AUC分别为0.843,0.669,两者联合AUC为0.849,可作为HBV-ACLF患者的预后预测指标。目前国内外关于HBV-ACLF的预后评估模型众多,但国内适用的预后评估指标还需进一步优化。HBV-ACLF的肾上腺功能是一个动态变化的过程,肾上腺皮质功能降低时,同时临床研究也已表示患者的患者Cor处于较低水平,患者的预后越差^[14]。甲状腺激素的合成、代谢等过程与肝脏息息相关,甲状腺结合球蛋白主要在肝脏合成,而FT3的生成与甲状腺结合球蛋白的分泌具有直接的关系。且Cor、FT3在临床中检测较为简便,将其应用于HBV-ACLF患者的病情及预后评估中也具有方便、快捷的优势。

综上所述,Cor、FT3评价HBV-ACLF病情进展的具有一定的应用价值,可为患者的病情及预后的评估提供参考。

参考文献

- [1] 刘素红,朱丽君,石玉磊,等.健康体检人群乙型肝炎血清流行病学分析[J]. 华南预防医学, 2022,48(5):608-610.
- [2] 倪艳,程玲,蒋玉凤. PCT、Th17和Tregs在ACLF中的表达及与预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022,14(8):1350-1353.
- [3] 王少渊,任旭,李世红,等. HBV相关ACLF患者免疫功能及IL-10和IL-32与预后的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020,12(6):733-736.
- [4] 刘磊,韩涛,蔡均均,等. 老年乙肝相关慢加急性肝衰竭患者临床特点及进展危险因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2022,41(1):51-56.
- [5] 王鑫,徐红瑞,王亚东,等. 肝功能衰竭与糖皮质激素抵抗[J]. 中华肝脏病杂志, 2020,28(10):888-892.
- [6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019,27(1):18-26.
- [7] Wu T, Li J, Shao L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Gut, 2018,67(12):2181-2191.
- [8] Lin S, Zhang K, Zhang J, et al. Long-term outcomes of patients with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure: an observational cohort study [J]. Liver Int, 2019,39(5):854-860.
- [9] 王刚,谢固雅. HBV相关的慢加急性肝衰竭患者肾上腺皮质功能状态对恩替卡韦治疗后临床结局的影响[J]. 中国临床药理学, 2021,30(2):81-85.
- [10] 胡海燕,韦懿,胡勤. 尿可溶性CD163水平对儿童原发性肾病综合征激素治疗反应的预测价值[J]. 长春中医药大学学报, 2022,38(4):435-438.
- [11] 王余彦,张琪,崔琦,等. 糖皮质激素在慢加急性肝衰竭中的应用机制[J]. 河北医药, 2022,44(17):2692-2696.
- [12] 苏宏正. HBV-ACLF病情转归与血清内源性糖皮质激素水平的关系[J]. 西南国防医药, 2019,29(4):446-448.
- [13] 张剑,陈煜,段钟平. 血清游离三碘甲状腺原氨酸水平预测HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后的价值分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022,38(1):81-85.
- [14] 詹金美,石添元,麻少卿,等. 胸腺法新联合糖皮质激素治疗乙肝相关性慢加急性肝衰竭临床研究[J]. 中国基层医药, 2016,23(16):2465-2468.
- [9] 周浩,陈旭锋,吕金如,等. 体外膜肺氧合治疗的暴发性心肌炎患者动脉血氧分压拐点对心功能预后的影响[J]. 临床急诊杂志, 2020,21(7):541-544+548.
- [10] 赵嘉美,王粮山,马骏,等. 冠状动脉旁路移植术后重症患者体外膜氧合辅助时间与预后的相关性分析[J]. 心肺血管病杂志, 2020,39(12):1469-1472+1485.
- [11] 李伟,陈旭锋,梅勇,等. cTnT对心源性休克患者接受V-A ECMO治疗的预后预测价值分析:一项连续5年的回顾性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020,32(9):1091-1095.
- [12] 张莹莹,郭绪昆,郑君毅,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值预测老年不稳定性心绞痛患者介入治疗远期预后[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022,24(1):22-25.
- [13] 曹晓光,黄羽,王春艳,等. 体外膜肺氧合治疗心源性休克患者预后影响因素分析[J]. 安徽医学, 2021,42(5):490-494.
- [14] 曹志龙,田李均,徐俊贤,等. 体外膜肺氧合治疗危重症患者的临床分析[J]. 东南国防医药, 2021,23(5):525-527.
- [15] 王海斌,高晓丽,谢明,等. 中性粒细胞与淋巴细胞的比值对老年急性ST段抬高型心肌梗死冠状动脉介入术远期预后的预测价值[J]. 中国实用内科杂志, 2022,42(2):146-150.

(上接第837页)

腰交感神经射频对慢性盆腔痛患者炎症因子及 TGF- β /Smads 通路蛋白的影响

王莉* 王家松 汝占魁

[摘要] 目的 探讨三氧自血回输联合腰交感神经双极射频治疗慢性盆腔痛效果及其对患者炎症因子及 TGF- β /Smads 通路蛋白的影响。方法 前瞻性连续选取 2020 年 7 月至 2022 年 7 月阜阳市妇女儿童医院收治的慢性盆腔痛患者 82 例,随机数字表法分为 A 组(30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度医用三氧自血回输+85 $^{\circ}\text{C}$ 、60 s/次腰交感神经双极射频热凝治疗, $n=41$)和 B 组(30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度医用三氧自血回输治疗, $n=41$)。治疗前、治疗后 1 周、4 周时均采用视觉模拟评分(VAS)进行疼痛情况评价。治疗前、治疗后 4 周时取空腹静脉血并采用酶联免疫吸附法检测血清 TNF- α 、IL-1 β 、CRP、IL-6 等炎症因子水平及血清 TGF- β /Smads 通路蛋白 Smad3、Smad7、TGF- β 1 水平。观察比较两组不良反应发生率。结果 A 组治疗 1 周和 4 周的 VAS 评分均低于 B 组,差异有统计学意义($t=5.486, 2.531, P<0.001, 0.013$),且两组治疗 1 周和 4 周的 VAS 评分均低于同组治疗前,差异有统计学意义($t=12.027, 23.655, 6.355, 19.097, P<0.001$)。治疗后 4 周 B 组与 A 组的炎症因子及 TGF- β /Smads 通路蛋白比较差异均有统计学意义($t=7.063, 3.471, 4.688, 8.832, 11.749, 9.986, 9.401$, 均 $P<0.01$),且两组组内治疗前、治疗后 4 周的血清 TNF- α 、IL-1 β 、CRP、IL-6、TGF- β 1、Smad3 和 Smad7 水平比较差异均有统计学意义($t=17.617, 13.469, 20.012, 27.010, 20.229, 18.390, 28.829, 9.246, 10.339, 21.048, 16.345, 15.784, 16.860, 24.404, P<0.01$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.499, P=0.480$)。结论 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度医用三氧自血回输联合 85 $^{\circ}\text{C}$ 、60 s/次腰交感神经双极射频热凝治疗慢性盆腔痛安全可靠,而炎症因子及 TGF- β /Smads 通路蛋白调节可能为其作用机制。

[关键词] 三氧自血回输;腰交感神经射频;慢性盆腔痛;炎症因子;TGF- β /Smads 通路

Effects of lumbar sympathetic nerve radiofrequency treatment on inflammatory factors and TGF- β /Smads pathway proteins in patients with chronic pelvic pain

WANG Li*, WANG Jiasong, RU Zhankui

(Department of Pain, Fuyang Women and Children's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of medical ozone autologous blood transfusion combined with lumbar sympathetic nerve bipolar radiofrequency treatment in patients with chronic pelvic pain, and its influence on inflammatory factors and TGF β /Smads pathway proteins. **Methods** 82 patients with chronic pelvic pain admitted from July 2020 to July 2022 were prospectively selected and randomly divided into group A (30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ concentration of medical ozone autologous blood transfusion + 85 $^{\circ}\text{C}$, 60 s/time bipolar radiofrequency thermocoagulation of lumbar sympathetic ganglia, $n=41$) and group B (30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ concentration of medical ozone autologous blood transfusion, $n=41$). Visual analogue scale (VAS) was used to evaluate the pain before treatment and 1 day, 1 week, 2 weeks and 4 weeks after treatment. Fasting venous blood was taken at the same time and serum inflammatory factors such as TNF- α , IL-1 β , CRP and IL-6 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and Smads related protein and TGF- β 1 positive expression rate in venous blood centrifugal precipitate was detected by immunohistochemistry method. The incidence of adverse reactions between the two groups was observed and compared. **Results** The VAS scores of 1 and 4

基金项目:阜阳市科技局项目(FK20208120)

作者单位:阜阳市妇女儿童医院疼痛科,安徽,阜阳 236000

*通信作者:王莉, E-mail:wl05588043@163.com

weeks after treatment in group A were significantly lower than those in Group B ($t=5.486, 2.531, P<0.001$). Moreover, the VAS scores of the two groups at 1 and 4 weeks of treatment were lower than those of the same group before treatment, with statistically significant differences ($t=12.027, 23.655, 6.355, 19.097, P<0.001$). Inflammatory factors and TGF β /Smads pathway proteins at 4 weeks after treatment in Group B and Group A were statistically significant ($t=7.063, 3.471, 4.688, 8.832, 11.749, 9.986, 9.401, P<0.01$). And before treatment and at 4 weeks after treatment, the serum levels of TNF- α , IL-1 β , CRP, IL-6, TGF- β 1, Smad3 and Smad3 in the same group of the two groups were statistically significant different ($t=17.617, 13.469, 20.012, 27.010, 20.229, 18.390, 28.829, 9.246, 10.339, 21.048, 16.345, 15.784, 16.860, 24.404, P<0.01$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($\chi^2=0.499, P=0.480$).

Conclusion The concentration of 30 $\mu\text{g/mL}$ medical ozone autologous blood transfusion combined with bipolar radiofrequency thermocoagulation of lumbar sympathetic ganglia at 85 $^{\circ}\text{C}$ and 60 s/time is safe and reliable, and the regulation of inflammation factors and TGF β /Smads pathway proteins may be involved.

[KEY WORDS] Medical ozone autologous blood transfusion; Radiofrequency of lumbar sympathetic nerve; Chronic pelvic pain; Inflammatory factors; TGF- β /Smads pathway

慢性盆腔痛指的是持续至少6个月的非经期盆腔疼痛,可引发相关功能障碍,临床常通过药物和手术治疗^[1]。但目前仍有部分慢性盆腔痛患者治疗效果不理想,需探寻其更可靠的治疗方案。三氧自血回输通过氧化、诱导和激活循环系统及免疫系统的代谢功能,从而有效降低体内炎症因子水平和缓解软组织关节疼痛^[2]。腰交感神经射频热凝治疗可在保留局部触觉基础上缓解疼痛的目的^[3]。因此,三氧自血回输联合腰交感神经射频治疗可能从不同机制改善慢性盆腔痛患者的炎症状况和疼痛情况,但目前相关研究缺乏。慢性盆腔痛的主要病理特点为炎症、纤维结缔组织增生导致的盆腔粘连器质性病变,而TGF- β /Smads通路在组织损伤修复和更新中发挥重要作用,与慢性盆腔痛密切相关^[4]。因此,本研究比较三氧自血回输联合腰交感神经射频、三氧自血回输单独应用治疗慢性盆腔痛的效果及炎症因子和TGF- β /Smads通路蛋白在其中的作用,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性连续选取2020年7月至2022年7月阜阳市妇女儿童医院收治的慢性盆腔痛患者82例,进行前瞻性、开放性、随机对照临床研究。研究符合《赫尔辛基宣言》,通过本院伦理学委员会审核批准,且患者均已签署知情同意书。所有研究对象根据就诊顺序编号并通过随机数字表法分为A组($n=41$)和B组($n=41$)。A组平均年龄(35.63 ± 4.35)岁,平均病程(15.76 ± 3.57)个月,产次为0次11例(26.83%),1~2次25例(60.98%), ≥ 3

次5例(12.19%)。B组平均年龄(36.58 ± 5.17)岁,平均病程(16.35 ± 3.74)个月,产次为0次10例(24.39%),1~2次22例(53.66%), ≥ 3 次9例(21.95%)。两组的基本资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

纳入标准:①符合第九版《妇产科学》中盆腔炎症性疾病后遗症(慢性盆腔痛)诊断标准^[5],存在盆腔炎症性疾病病史,非经期下腹和腰骶部疼痛,且疼痛持续6个月以上,超声检查可探及盆腔炎性包块/盆腔积液;②拟行非手术治疗;③年龄18~50岁,有性生活史。排除标准:①合并子宫肌瘤、子宫内膜异位症、结核性盆腔炎等妇科病症;②既往存在盆腔疾病史或手术史;③合并严重的血液系统或心肝肾系统疾病;④更年期或绝经期女性;⑤妊娠期或哺乳期女性;⑥1个月内有服用可能影响炎症和免疫功能药物;⑦精神或认知异常无法配合相关治疗和检查;⑧同时参与其他研究。

1.2 治疗方法

患者入院后均口服双氯芬酸钠肠溶片(厂家:北京诺华制药有限公司;批准文号:国药准字H11021640;规格:25 mg)25 mg/次、3次/d,连续7 d。此外,A组41例患者采用30 $\mu\text{g/mL}$ 浓度医用三氧自血回输+85 $^{\circ}\text{C}$ 、60 s/次腰交感神经双极射频热凝治疗。B组41例患者采用30 $\mu\text{g/mL}$ 浓度医用三氧自血回输治疗。

1.2.1 医用三氧自血回输治疗

经微电脑采液控制器采取100 mL,初次治疗时血袋中加入经臭氧制出的100 mL 30 $\mu\text{g/mL}$ 浓度医用三氧,完全混合后将血液回输给患者,操作隔天1次,每次递增5 $\mu\text{g/mL}$ 浓度,最高浓度不超

过 45 $\mu\text{g/mL}$, 共治疗 10 次。

1.2.2 腰交感神经节射频热凝治疗

采用西安灭菌设备制造公司生产的西洁 XJ-08-3 射频温控热凝仪及德国西门子 Definition 双源 CT, 由同一术者完成相关 85 $^{\circ}\text{C}$ 、60 s/次腰交感神经双极射频热凝治疗操作, 间隔 5 min 重复治疗 1 次^[3]。

1.3 观察指标

1.3.1 疼痛评估

治疗前、治疗 1 周和 4 周时均由责任护士采用视觉模拟评分(Visual analogue scale, VAS)^[6]进行疼痛情况评价, 分值 0 分~10 分, 分值越高则疼痛越严重。

1.3.2 酶联免疫吸附检测

治疗前、治疗 4 周时均取两组患者空腹静脉血 5 mL, 5 000 rpm、3 cm 半径离心 10 min, 冷藏待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 TNF- α 、IL-1 β 、CRP、IL-6 等炎症因子及血清 TGF- β /Smads 通路蛋白 Smad3、Smad7、TGF- β 1 水平, 由同一检验技师根据相关试剂说明书指导完成检测操作。

1.3.3 安全性观察

统计比较两组不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用 IBM Statistics SPSS 21 软件。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验。计量资料均符合正态分布且方差齐, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验, 多次重复测量计量资料采用双因素多测重复测量计量资料方差(F)分析进行比较并采用 LSD- t 检验进行进一步的两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 VAS 评分比较

A 组治疗 1 周和 4 周的 VAS 评分均低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 且治疗 1 周和 4 周两组 VAS 评分均低于同组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of VAS scores between the two groups

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 4 周
A 组	41	6.24 \pm 1.21	3.66 \pm 0.65 ^a	1.66 \pm 0.27 ^a
B 组	41	6.16 \pm 1.37	4.57 \pm 0.84 ^a	1.95 \pm 0.34 ^a
t 值		0.280	5.486	2.531
P 值		0.780	<0.001	0.013

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组血清炎症因子及 TGF- β /Smads 通路蛋白水平比较

两组治疗前血清炎症因子及 TGF- β /Smads 通路蛋白水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后 4 周 B 组与 A 组的炎症因子及 TGF- β /Smads 通路蛋白比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。且两组组内治疗前、治疗后 4 周的血清 TNF- α 、IL-1 β 、CRP、IL-6、TGF- β 1、Smad3 和 Smad7 水平比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组血清炎症因子及 TGF- β /Smads 通路蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Serum inflammatory factors and TGF- β /Smads Pathway Protein Levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标		A 组 ($n=41$)	B 组 ($n=41$)	t 值	P 值
TNF- α (pg/mL)	治疗前	29.23 \pm 4.03	28.84 \pm 4.51	0.413	0.681
	治疗后 4 周	16.45 \pm 2.31 ^a	20.83 \pm 3.23 ^a	7.063	<0.001
IL-1 β (pg/mL)	治疗前	17.16 \pm 3.51	16.98 \pm 3.28	0.240	0.811
	治疗后 4 周	8.61 \pm 2.05 ^a	10.35 \pm 2.47 ^a	3.471	<0.001
CRP (mg/L)	治疗前	11.64 \pm 2.05	11.88 \pm 1.56	0.597	0.553
	治疗后 4 周	4.07 \pm 1.29 ^a	5.37 \pm 1.22 ^a	4.688	<0.001
IL-6 (pg/mL)	治疗前	4.52 \pm 0.44	4.61 \pm 0.53	0.837	0.405
	治疗后 4 周	2.32 \pm 0.28 ^a	2.96 \pm 0.37 ^a	8.832	<0.001
TGF- β 1 (pg/mL)	治疗前	59.89 \pm 8.41	60.23 \pm 7.58	0.192	0.848
	治疗后 4 周	31.29 \pm 3.35 ^a	39.88 \pm 3.27 ^a	11.749	<0.001
Smad3 (mg/mL)	治疗前	4.56 \pm 0.78	4.63 \pm 0.59	0.458	0.648
	治疗后 4 周	2.24 \pm 0.21 ^a	2.85 \pm 0.33 ^a	9.986	<0.001
Smad7 (pg/mL)	治疗前	11.69 \pm 2.25	11.82 \pm 2.48	0.249	0.804
	治疗后 4 周	47.03 \pm 7.52 ^a	33.64 \pm 5.16 ^a	9.401	<0.001

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗安全性比较

两组均无血管、神经及腹腔脏器损伤的发生, 恶心、腹泻等不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗安全性比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of treatment safety between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	恶心	腹泻	总发生率
A 组	41	4	2	6(14.63)
B 组	41	2	1	3(7.32)
χ^2 值				0.499
P 值				0.480

3 讨论

慢性盆腔痛可引发下腹部疼痛、性交痛、痛经、白带异常及月经量增多等症状, 患者可伴发肠道或泌尿系统症状, 甚至可进一步引发异位妊娠乃至不

孕的发生^[7-8]。药物、手术是目前慢性盆腔痛的治疗的主要方法,尽管目前其治疗研究取得了较大进展,但仍有部分慢性盆腔痛患者的疗效不理想^[9-10]。本研究的慢性盆腔痛患者治疗前平均疼痛VAS评分高达6分以上,部分患者甚至达到8分,患者疼痛症状明显,可给其带来明显痛楚不适并影响患者的工作生活,降低其生活质量。因此,优化慢性盆腔痛治疗方案以有效缓解患者疼痛及改善其疗效和患者预后仍是目前需解决的重要课题。

三氧自血回输是抗炎治疗的有效方法,可通过改善机体功能状态,降低体内炎症因子水平和缓解软组织关节疼痛^[11-12]。腰交感神经射频热凝治疗通过可控温度作用于神经节部位,达到在保留局部触觉基础上缓解疼痛的目的,治疗时可准确穿刺,精准控制损伤灶大小和检测热凝时温度,安全可靠^[13]。而赵秋鹤等^[14]的研究将腰交感神经射频电凝联合臭氧自体血回输联合应用于疼痛治疗的疗效和预后均较好。因此,本研究亦应用三氧自血回输联合腰交感神经射频治疗慢性盆腔痛患者的效果,发现其治疗患者1个月内疼痛VAS评分呈现持续性显著降低且优于单纯采用三氧自血回输治疗患者,进一步证实了三氧自血回输联合腰交感神经射频治疗慢性盆腔痛的良好可行性,且治疗观察期间所有患者均无血管、神经或腹腔脏器损伤情况,少量患者出现了恶心、腹泻等不良反应,但这些不良反应症状均较轻微且在未干预情况下均于3d内缓解和消失。由此可见,医用三氧自血回输联合腰交感神经节射频热凝是慢性盆腔痛安全可靠的治疗方案。

疼痛与炎症和组织损伤密切相关,而TGF- β /Smads通路为组织损伤修复和更新重要调节通路^[4,15]。因此,抗炎和TGF- β /Smads通路相关调节可能为慢性盆腔痛治疗发挥作用的机制。本研究中,慢性盆腔痛患者治疗前血清TNF- α 、IL-1 β 、CRP、IL-6、TGF- β 1和Smad3水平均较高而血清Smad7水平则较低,医用三氧自血回输联合腰交感神经节射频热凝治疗慢性盆腔痛的炎症因子和TGF- β /Smads通路蛋白水平改善效果更加明显,证实了医用三氧自血回输联合腰交感神经节射频热凝治疗慢性盆腔痛可能通过调节炎症和TGF- β /Smads通路抑制炎症反应和组织纤维化,从而改善组织损伤和缓解患者疼痛,但需进一步基础研究证实。

综上所述,慢性盆腔痛采取30 μ g/mL浓度医用三氧自血回输联合85 $^{\circ}$ C、60 s/次腰交感神经双

极射频热凝治疗的疗效确切,安全可靠,而进行炎症和TGF- β /Smads通路调节从而达到抗炎和缓解组织损伤作用可能为其机制。

参考文献

- [1] Loh-Doyle JC, Stephens-Shields AJ, Rolston R, et al. Predictors of Male Sexual Dysfunction in Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome (UCPPS), Other Chronic Pain Syndromes, and Healthy Controls in the Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP) Research Network [J]. *J Sexual Med*, 2022, 19(12): 1804-1812.
- [2] 肖光辉,马军礼,唐龙秀,等. 自体三氧血回输治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究[J]. *数理医药学杂志*, 2019, 32(6): 863-865.
- [3] 高鹏. 腰交感神经射频热凝治疗复杂性区域疼痛综合征的疗效分析[J]. *系统医学*, 2018, 3(5): 37-39.
- [4] 安泓润. 基于TGF- β /Smads信号传导通路探讨盆炎灌肠方治疗盆腔炎性疾病后遗症慢性盆腔痛止痛机理[D]. 天津:天津医科大学, 2014: 30-36.
- [5] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 251-257.
- [6] 娄磊,许和贵,苏攀. 踝关节周围骨挫伤骨髓水肿患者血清HIF-1 α 、MMP-3、TNF- α 变化与疼痛和水肿的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(2): 262-265+269.
- [7] Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, et al. No.164 - consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018, 40(11): e747-e787.
- [8] Abdel Hafeez MA, Reda A, Elnaggar A, et al. Gabapentin for the management of chronic pelvic pain in women [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(5): 1271-1277.
- [9] 许文秋. 中药内外合治湿热瘀阻型盆腔炎性疾病后遗症(慢性盆腔痛)的临床研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2022: 16-21.
- [10] Armour M, Lawson K, Wood A, et al. The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in Australia: a national online survey [J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0223316.
- [11] 余抑飞,叶润娣,徐鹏. 不同浓度医用三氧自体血回输治疗急性痛性关节炎的效果比较[J]. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2022, 6(15): 35-38.
- [12] Masoomi H, Blumenauer BJ, Blakkolb CL, et al. Predictors of blood transfusion in autologous breast reconstruction surgery: A retrospective study using the nationwide inpatient sample database [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2019, 72(10): 1616-1622.
- [13] 张宝惠. 腰交感神经节射频热凝治疗下肢神经病理性疼痛效果观察[J]. *中国实用医刊*, 2020, 47(4): 85-87.
- [14] 赵秋鹤,吐尔逊娜依·阿布都热依木,常成. 腰交感神经射频电凝联合臭氧自体血回输治疗II型复杂性区域疼痛综合征临床疗效[J]. *新疆医学*, 2022, 52(1): 55-58.
- [15] 何旺丽,汪志霞,黎明,等. 子宫内异位症患者慢性盆腔疼痛程度与炎症反应和应激反应相关性研究[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2021, 13(12): 70-73.

关节液 AD-1、CRP 及 sTREM-1 在全髋关节置换术后假体周围感染中的诊断价值

邓怀利¹ 雷碧涛¹ 张颖^{2*}

[摘要] 目的 探讨关节液 α 防御素-1(AD-1)、C-反应蛋白(CRP)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)对全髋关节置换术(THA)患者术后假体周围感染(PJI)的诊断价值。方法 选取2016年8月至2022年5月期间于富顺县中医医院就诊的THA患者122例,根据THA患者感染情况分为PJI组(37例)和非PJI组(85例)。对两组的关节液AD-1、CRP及sICAM-1表达水平进行检测,并绘制ROC曲线分析各指标对THA患者术后PJI的诊断效能。结果 相比非PJI组THA患者,PJI组的关节液AD-1、CRP及sICAM-1的表达水平明显升高,差异有统计学意义($Z=11.435, 8.265, 7.834, P<0.05$);ROC曲线分析表明,AD-1、CRP及sICAM-1的AUC值分别为0.827(95% CI: 0.732~0.923)、0.825(95% CI: 0.748~0.902)和0.764(95% CI: 0.673~0.855),三者联合检测的AUC值为0.843(95% CI: 0.785~0.901),明显高于AD-1、CRP及sICAM-1的单独检测($P<0.05$)。联合检测诊断的灵敏度、特异度和准确度分别为86.49%、100.0%和95.90%,诊断准确度明显高于三者单独检测($P<0.05$)。结论 THA患者术后PJI的关节液AD-1、CRP及sICAM-1指标随之增高,而三者联合检测在THA患者术后PJI的诊断中具有最优的诊断价值。

[关键词] α -防御素-1; C-反应蛋白; 可溶性细胞间黏附分子-1; 全髋关节置换术; 假体周围感染

Diagnostic value of Synovial fluid AD-1, CRP and sICAM-1 in periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty

DENG Huaili¹, LEI Bitao¹, ZHANG Ying^{2*}

(1. Department of Orthopedics and Traumatology, Fushun County Traditional Chinese Medicine Hospital, Fushun, Sichuan, China, 643200; 2. Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China, 650101)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the diagnostic value of synovial fluid α -defensin-1 (AD-1), C-reactive protein (CRP) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in periprosthetic joint infection (PJI) after total hip arthroplasty (THA). **Methods** 122 patients with THA who were treated in our hospital from August 2016 to May 2022 were selected and divided into the PJI group (37 cases) and the non PJI group (85 cases) according to their infection. The expression levels of AD-1, CRP, and sICAM-1 in synovial fluid of patients with THA were detected between the two groups, and the ROC curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of each indicator for postoperative PJI in patients with THA. **Results** Compared with THA patients in the non PJI group, the expression levels of AD-1, CRP and sICAM-1 in synovial fluid of the PJI group were significantly higher ($Z=11.435, 8.265, 7.834, P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the AUC values of AD-1, CRP and sICAM-1 were 0.827 (95% CI: 0.732~0.923), 0.825 (95% CI: 0.748~0.902) and 0.764 (95% CI: 0.673~0.855) respectively, while the AUC value of the combined detection of

基金项目:云南省联合专项(FB2015053)

作者单位:1.富顺县中医医院骨伤科,四川,富顺 643200

2.昆明医科大学第二附属医院骨科,云南,昆明 650101

*通信作者:张颖, E-mail:m13540306155@163.com

AD-1, CRP and sICAM-1 was 0.927 (95% CI: 0.867~0.987), which was significantly higher than that of AD-1, CRP and sICAM-1 alone ($P<0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of combined detection were 86.49%、100.0% and 95.90% respectively. The diagnostic accuracy of combined detection was significantly higher than that of the single detection ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of synovial fluid AD-1, CRP, and sICAM-1 in postoperative PJI of THA patients are increased, and the combined detection of the three indicators has the best diagnostic value in the diagnosis of postoperative PJI of THA patients.

[**KEY WORDS**] α -Defensin-1; C-reactive protein; Soluble intercellular adhesion molecule-1; Total hip arthroplasty; Periprosthetic joint infection

随着外科手术和假体技术的显著发展,全关节置换术(Total hip arthroplasty, THA)在过去近十年的临床应用数量逐年递增,并且预计未来还会进一步增加^[1]。而假体周围关节感染(periprosthetic joint infection, PJI)仍然是THA的主要并发症之一,对THA患者术后恢复造成巨大干扰,可导致肢体丧失甚至死亡。据报道^[2-3],THA术后的PJI发生率为0.7%~2.4%,占初次THA失败的15%,占THA术后翻修失败的25%。既往研究表明^[4],PJI的诊断和治疗非常复杂以及具有挑战性,且常常延误。多种血清学标志物应用于PJI的诊断,但普遍缺乏特异性,无法形成统一的金标准。临床研究认为^[5],与血清生物标志物和其他现有检测方法相比,对感染关节滑液中生物标志物进行直接检测可能对PJI的诊断更为可靠和准确。因此,本研究通过对比是否发生PJI的两组的关节液 α 防御素-1(α -defensin-1, AD-1)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)的表达差异,探讨其在THA患者术后PJI诊断中的临床应用价值。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年8月至2022年5月期间于富顺县中医医院就诊的初次接受THA患者122例为研究对象。其中男65例,女57例,平均年龄(67.25±4.81)岁。纳入标准:出现疑似PJI的临床适应症包括关节疼痛、持续肿胀、渗出、关节活动受限、发热或不适,或者血清血沉(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)或CRP升高需行关节腔穿刺术抽取关节液鉴定关节是否感染的患者。排除标准:①术后4周内出现急性PJI;②存在其他感染和自身免疫性疾病;③未抽取足量检测关节液(>2 mL);④临床资料和实验室检测结果不完整者。根据

2013年美国肌肉骨骼感染学会(MusculoSkeletal Infection Society, MSIS)的PJI诊断标准^[6],将122例THA患者分为PJI组(37例)和非PJI组(85例)。两组的性别、年龄、BMI等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有纳入对象或家属均知情同意并自愿签署知情同意书。本研究获得本院临床伦理委员会审核批准。

1.2 检测方法

以常规穿刺术获取的关节液1 mL按照3 500 rpm/min低速离心5 min,离心半径为8 cm分离关节液细胞和上清液。利用Multiskan FC型全自动酶标仪(美国Thermo Fisher),按照ELISA检测试剂盒(上海科顺生物科技有限公司)的操作说明,检测AD-1(货号:KS14425)、CRP(货号:KS12458)及sICAM-1(货号:KS13148)的蛋白表达。

1.3 PJI诊断

按照2013年修订的MSIS标准^[7],满足2个主要标准中的一个或者5个次要标准中三个即判定为PJI。主要标准:①假体存在引流窦道;②2个假体周围组织或关节液培养出同一阳性培养物。次要标准:①ESR升高(>30 mm/h)和CRP升高(>10 mg/L);②关节液白细胞计数升高(<3000个细胞/mL)或白细胞酯酶试验阳性(++);③多形核中性粒细胞百分比升高(慢性>80%);④单一组织或关节液病原物培养阳性;⑤病理学组织阳性,即5个高倍镜($\times 400$)下中性粒细胞数>5个。

1.4 统计学方法

以SPSS 19.0软件进行数据统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的定量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 t 检验;呈非正态分布的定量资料以中位数(四分位数)进行描述,采用Mann-Whitney U检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析关节液AD-1、CRP及sICAM-1指标的诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组关节液 AD-1、CRP 及 sICAM-1 指标水平比较

PJI 组的 THA 患者关节液 AD-1、CRP 及 sICAM-1 的表达水平明显高于非 PJI 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组间关节液 AD-1、CRP 及 sICAM-1 水平比较
[M(Q)]

Table 1 Comparison of AD-1, CRP and sICAM-1 levels in joint fluid between two groups of THA patients [M(Q)]

组别	n	AD-1(μg/L)	CRP(mg/L)	sICAM-1(ng/L)
PJI 组	37	197.59 (111.45~343.54)	42.56 (17.87~75.56)	798.04 (617.87~919.34)
非 PJI 组	85	79.68 (45.67~98.59)	10.57 (6.38~18.70)	575.81 (510.45~711.56)
Z 值		11.435	8.265	7.834
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 关节液 AD-1、CRP 及 sICAM-1 指标对 THA 患者术后 PJI 的诊断价值

绘制 ROC 曲线结果显示,关节液 AD-1、CRP 及 sICAM-1 指标诊断 THA 患者术后 PJI 的 ROC 曲线下面积(AUC 值)分别为 0.827、0.825 和 0.764。利用 Logistic 建立 AD-1、CRP 及 sICAM-1 指标联合诊断 THA 患者术后 PJI 的模型: $F=-7.991+0.014 \times AD-1+0.006 \times CRP+0.033 \times sICAM-1$,结果显示三个指标联合检测 PJI 的 AUC 值为 0.927(95% CI: 0.867~0.987)。提示相比单独检测关节液 AD-1、CRP 及 sICAM-1 指标,三者联合检测的诊断效能明显进一步提升,差异有统计学意义($Z=3.881, 4.083, 5.358, P<0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 关节液各指标对 THA 患者术后 PJI 的诊断 ROC 曲线参数

Table 2 ROC curve parameters of postoperative PJI of THA patients evaluated by various indicators of joint fluid

指标	AUC	标准误	95% CI	P 值
AD-1(μg/L)	0.827	0.049	0.732~0.923	0.000
CRP(mg/L)	0.825	0.039	0.748~0.902	0.000
sICAM-1(ng/L)	0.764	0.046	0.673~0.855	0.000
联合检测	0.927	0.031	0.867~0.987	0.000

通过对 ROC 曲线参数进行分析计算各指标的约登指数,确定关节液各指标的最佳截断值(Cut-off 值)分别为 AD-1>117.12 μg/L、CRP>33.36 mg/L 和 sICAM-1>614.99 ng/L 时,灵敏度和特异度最优。三者联合检测的约登指数最大,灵敏度和

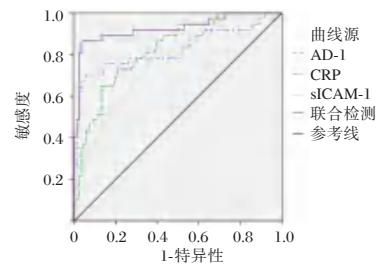


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

特异度分别为 86.49% 和 100.00% 时,联合检测 THA 患者术后 PJI 的诊断准确度最高为 95.90%,明显高于 AD-1、CRP 及 sICAM-1 指标单独检测的准确度,差异有统计学意义($\chi^2=3.112, 2.587, P<0.05$)。见表 3。

表 3 关节液各指标在 THA 患者术后 PJI 中的诊断效能比较
Table 3 Comparison of diagnostic efficacy of various indicators of joint fluid in postoperative PJI of THA patients

指标	约登指数	CUT-OFF 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性率 (%)	阴性率 (%)	准确度 (%)
AD-1(μG/L)	0.64	117.12	70.27	100.00	100.00	90.43	90.98
CRP(MG/L)	0.52	33.36	64.86	98.82	96.00	88.42	88.52
SICAM-1 (NG/L)	0.42	614.99	78.38	63.53	48.33	90.00	68.03
联合检测	0.83	0.39	86.49	100.00	100.00	96.59	95.90

3 讨论

近年来,关节液中的相关生物标志物变化水平在 PJI 诊断中的作用备受关注,包括关节液 AD-1、CRP^[1]等多种关节液生物标志物已被评估并应用于关节置换术后感染患者的诊断^[7]。相比血清生物标志物,直接检测可能感染关节中的关节液相关生物标志物可能为复杂的 PJI 诊断带来新的突破。而本研究结果显示,THA 术后发生 PJI 患者的患侧关节中关节液 AD-1、CRP 及 sICAM-1 的表达水平相比未发生 PJI 的 THA 患者明显升高。提示上述关节液中的各指标对于 THA 患者的 PJI 诊断可能是一种有效的诊断工具。

AD-1 是一种由中性粒细胞分泌的抗菌肽,在感染关节中可发挥抑制关节液病原体的广谱抗菌作用。多项研究表明^[8-9],在所有关节液生物标志物中,关节液 α-防御素是最有前途的,对 PJI 的诊断优势比最高。Wyatt 等^[10]在一项系统综述和荟萃分析中证明,AD-1 具有非常高的综合诊断效能,敏感性和特异性分别高达 100% 和 96%,明显优于白细胞

酯酶试验。本研究结果发现,关节液 AD-1 诊断 PJI 的准确率高达 90.98%,高于同样在关节液中的 CRP (88.52%)和 sICAM-1(68.03%)。提示关节液 AD-1 对于 HA 患者的 PJI 诊断具有极好的准确性。

CRP 是一种急性时相蛋白,长期以来一直作为全身感染的标志物在血清中检测。然而,由于在多种炎症条件下均可观察到血清 CRP 水平的升高,因此,血清 CRP 对于局部感染的诊断是非特异性的。Parvizi 等^[11]首次通过关节液 CRP 诊断研究证明,与血清 CRP 相比,关节液相应生物标记物在诊断 PJI 方面更准确。Baker 等^[12]研究发现,关节液 CRP 对 PJI 的诊断灵敏度和特异性分别为 74.7%和 97.8%,是诊断 PJI 的有力辅助诊断指标。本研究结果也证明,关节液 CRP 单独诊断 PJI 的灵敏度为 64.86%,特异度为 98.82%,诊断准确度仅次于 AD-1。Stone 等^[13]进一步研究证明,关节液 CRP 联合 AD-1 对 PJI 的诊断具有很高的敏感性,但存在金属病时可能产生假阳性,而存在低毒性菌时可能产生假阴性。当关节液 CRP 和 AD-1 检测均呈阳性时,诊断 PJI 的特异性非常高。

此外,本研究还发现,在 THA 术后 PJI 患者中的关节液 sICAM 显著升高,应用其诊断 PJI 具有较高的诊断效能,是评估感染的敏感性指标。sICAM-1 是一种可溶性膜糖蛋白,在白细胞迁移和激活中起着关键作用,并被广泛用于感染和/或败血症的诊断和评估^[14]。而 Worthington 等^[15]研究表明,血清降钙素原、sICAM-1 以及 IL-6 可作为全关节假体翻修术中感染的预测因子,三者联合检测用于区分人工关节的脓毒性感染和无菌性松动。而本研究结果显示,AD-1、CRP 及 sICAM-1 三者联合检测在 THA 患者术后 PJI 的诊断中相比三指标的单独检测具有最优的诊断价值,可为临床诊断 THA 术后 PJI 提供重要依据。

综上所述,本研究结果显示关节液生物标志物在 THA 患者术后 PJI 诊断中已表现出令人鼓舞的成果,应作为关节液白细胞计数和病原菌培养鉴定 PJI 的辅助诊断手段。而关节液 AD-1、CRP 及 sICAM-1 的联合检测结果相比相关关节液指标单独检测更准确,上述发现支持将此三者联合检测手段用作 PJI 的辅助评估。

参考文献

[1] Xiao PL, Hsu CJ, Ma YG, et al. Prevalence and treatment

rate of osteoporosis in patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis [J]. Arch Osteoporos, 2022, 17(1): 16.

- [2] 阿卜杜萨拉木·玉苏音,李国庆,汪洋,等.术前不明原因 C-反应蛋白和红细胞沉降率升高对初次全膝关节置换术后早期假体周围感染的影响[J].骨科,2022,13(4):325-332.
- [3] Schwartz AM, Farley KX, Guild GN, et al. Projections and epidemiology of revision hip and knee arthroplasty in the United States to 2030 [J]. J Arthropl, 2020, 35(6): S79-S85.
- [4] 胡冰涛,李瑞廷,杨帆,等.髌骨置换术后关节假体周围感染的诊断与治疗进展[J].临床误诊误治,2018,31(2):110-113.
- [5] 张支茂,胡宁,范昊.血清 CRP 和关节液 CRP 联合检测在关节置换术后假体周围感染中的应用价值[J].检验医学与临床,2022,19(11):1463-1466.
- [6] 徐兵,汪华清,黄强开,等.关节液 AD-1、SDF-1、sICAM-1 对人工股骨头置换术后感染的诊断价值及与术后康复的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(8):1124-1128.
- [7] Parvizi J, Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection [J]. J Arthropl, 2014, 29(7):1331.
- [8] Lee Y S, Koo K H, Kim H J, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis [J]. JBJS, 2017, 99(24): 2077-2084.
- [9] Saleh A, Ramanathan D, Siqueira MBP, et al. The diagnostic utility of synovial fluid markers in periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2017, 25(11): 763-772.
- [10] Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, et al. The alpha-defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection: a systematic review and meta-analysis [J]. J Bone Joint Surg Am, 2016, 98(12): 992-1000.
- [11] Parvizi J, Jacovides C, Adeli B, et al. Coventry Award: synovial C-reactive protein: a prospective evaluation of a molecular marker for periprosthetic knee joint infection [J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(1): 54-60.
- [12] Baker CM, Goh GS, Tarabichi S, et al. Synovial C-Reactive Protein is a Useful Adjunct for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection [J]. J Arthroplasty, 2022, 37(12): 2437-2443.e1.
- [13] Stone WZ, Gray CF, Parvataneni HK, et al. Clinical evaluation of synovial alpha defensin and synovial C-reactive protein in the diagnosis of periprosthetic joint infection [J]. JBJS, 2018, 100(14): 1184-1190.
- [14] Li X, Tan E, Zhao C, et al. Accuracy of intercellular adhesion molecule-1 for diagnosing sepsis: A systematic review and meta-analysis protocol [J]. Medicine, 2019, 98(24): e16019.
- [15] Worthington T, Dunlop D, Casey A, et al. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and IgG to shortchain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision [J]. Brit J Biomed Sci, 2010, 67(2): 71-76.

早期心脏康复对慢性心力衰竭患者心功能、BNP和神经激素水平的影响

康翠霞* 程方兵 张伟珍

[摘要] **目的** 探讨早期心脏康复对慢性心力衰竭(CHF)患者心功能、B型钠尿肽(BNP)和神经激素水平的影响。**方法** 选择秦皇岛军工医院心内科2021年9月至2022年2月因CHF入院接受治疗患者186例,以随机数表法平均分为观察组($n=93$)和对照组($n=93$)。对照组常规干预,观察组在对照组基础上进行早期康复训练。比较两组心功能、BNP及神经激素水平。**结果** 干预前观察组和对照组左心室射血分数(LVEF)、左心室体积指数(LVMI)和左室舒张末期内径(LVEDD)水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),干预结束后观察组LVMI、LVEDD低于对照组,LVEF高于对照组,差异具有统计学意义($t=3.771, 3.831, 2.138, P=0.034$)。干预前两组BNP、内皮素-1(ET-1)、去甲肾上腺素(NE)、6 min步行试验距离(6MWD)和明尼苏达(MLHFQ)比较差异无统计学意义($P>0.05$),干预后观察组BNP、ET-1、NE和MLHFQ低于对照组,6MWD高于对照组,差异具有统计学意义($t=3.924, t=3.191, 3.925, 3.713, 5.644, P<0.001$)。**结论** 早期心脏康复训练可有效改善CHF心功能,降低BNP和神经激素水平,提高患者生活质量。

[关键词] 早期心脏康复;慢性心力衰竭;心功能;B型钠尿肽;神经激素;生活质量

Effects of early cardiac rehabilitation on cardiac function, BNP and neurohormone levels in patients with chronic heart failure

KANG Cuixia*, CHENG Fangbin, ZHANG Weizhen

(First Department of Cardiology, Peking University Third Hospital Qinhuangdao Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of early cardiac rehabilitation on patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 186 patients admitted to the Department of Cardiology of Qinhuangdao Military Hospital for CHF from September 2021 to February 2022 were selected and divided into the observation group ($n=93$) and the control group ($n=93$) by random number table. The control group received routine intervention and the observation group received early rehabilitation training. Cardiac function, B type natriuretic peptide (BNP) and neurohormone levels were compared between the two groups. **Results** Before the intervention, there was no significant difference in the levels of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular volume index (LVMI) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) between the observation group and the control group ($P>0.05$). After the intervention, LVMI and LVEDD in the observation group were lower than those in the control group, while LVEF was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($t=3.771, 3.831, 2.138, P=0.034$). Before the intervention, there was no significant difference in BNP, endothelin-1 (ET-1), norepinephrine (NE), 6-min walk test distance (6MWD) and Minnesota (MLHFQ) between the two groups ($P>0.05$). After the intervention, BNP, ET-1, NE and MLHFQ in the observation group were lower than those in the control group, and 6MWD was higher than that in the control group. The difference was statistically significant ($t=3.924, t=3.191, 3.925, 3.713, 5.644, P<0.001$).

基金课题:秦皇岛市科学技术研究与发展计划(202101A050)

作者单位:北京大学第三医院秦皇岛医院心内一科,河北,秦皇岛 066000

*通信作者:康翠霞, E-mail: kangcx2022@126.com

Conclusion Early cardiac rehabilitation training can effectively improve the cardiac function, reduce the levels of BNP and neurohormones, and improve the quality of life of patients with CHF.

[KEY WORDS] Early Cardiac Rehabilitation; Chronic Heart Failure; Cardiac Function; B-type Natriuretic Peptide; Neurohormones; Quality of Life

心力衰竭是心血管内科常见疾病之一,随着高血压、冠心病年轻化的出现,心力衰竭发病年龄有年轻化趋势^[1]。在此现状下实行有效的心衰管理,提高患者生活质量,具有重要临床意义^[2]。研究^[3]显示,早期开展有效的心脏康复训练不仅能改善患者血流动力学,还可提高患者生活质量。B型钠尿肽(B-natriuretic peptide, BNP)属于心肌细胞合成的天然激素,可精准诊断患者心力衰竭的程度。神经内分泌系统异常激活后可导致CHF患者心肌重构,机体内如去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)等水平均发生异常变化。因此,积极改善BNP及神经激素水平尤为重要。研究证实^[4],心脏康复训练可以有效改善心衰患者心功能及神经内分泌功能等。本研究主要探讨早期心脏康复对慢性心力衰竭患者心功能、BNP和神经激素水平的影响,内容如下。

1 对象及方法

1.1 研究对象

选择秦皇岛军工医院心内科2021年9月至2022年2月因CHF入院接受治疗患者。纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》中CHF诊断标准^[5],经心电图、胸部X光片等检查确诊CHF。②年龄18~80岁。③美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)的心功能分级 \geq II级。排除标准:①存在精神障碍或因个人原因无法配合研究。②严重心衰者。③合并严重肝、肾功能障碍。④妊娠或哺乳期。⑤合并恶性肿瘤或传染性疾病。186例符合上述条件CHF患者,以随机数表法平均分为观察组($n=93$)和对照组($n=93$),对照组接受常规干预,观察组接受早期康复训练。受试者或家属均签署对研究的知情同意书并经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 干预方法

对照组常规干预,包括运动训练、呼吸训练、体位管理等康复训练方法,同时给予必要的药物治疗、健康宣教、饮食管理和心理干预。观察组在对照组基础上进行早期康复训练,方案内容包括:

①训练方案:在开始康复训练前充分收集患者临床资料,包括心功能分级、并发症、心率、血压、主诉症状、心电图结果、用药情况、肢体活动障碍情况。训练原则为按照患者当时活动能力能耐受情况下循序渐进至下一级。给予不同心功能分级者不同代谢当量的运动方案,卧床休息、坐位、立位进餐、说话、不同频率的步行、骑自行车、下楼、洗澡、上楼梯等分别定义对应代谢当量,定义方法参考文献^[6]。对于心功能II级者给予代谢5~7 METs的身体活动,3~5次/周,10~25 min/次。对于心功能III级者给予代谢当量2 METs~5 METs的身体活动,3~5次/周,5~10 min/次,对于心功能IV级者给予代谢当量 <2 METs的身体活动,活动次数或频率以患者心率大于休息室心率20次/min、出现胸闷、胸痛、头晕、心悸和出汗以及气喘指数和疲劳指数升高时停止。②辅助训练:包括利用弹力带联合手法对机械通气患者进行呼吸机肌力和耐力训练、密切关注患者发生下肢静脉血栓、呕吐/误吸、气管插管脱出、坠床/跌倒等不良反应等。③心理护理:护理人员密切观察患者心理状态,对于情绪状况较差的患者,尽可能避免运动,积极予以心理疏导,采用非语言或语言方式对其进行安抚,比如抚摸患者的头部、肩部等,或者听轻松音乐,适当深呼吸,尽可能放松肌肉,促使患者处于一个良好的身心状态再开始进行康复训练。干预均进行1个月。

1.3 结果评估

①心功能评估:对患者干预前、后左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)和左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)评估,采用心功能检测仪[济南汇医融工科技, CVFD-II(H)]进行检测。②测量所有患者干预前、后B型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)水平,均采用酶联免疫吸附试剂盒(上海联硕生物, 48T)检测;评估患者干预前后6 min步行实验(6 min walking test, 6MWT),患者在一定距离内尽量行走6 min,计算

行走的距离^[7];以明苏达心衰生活质量量表(Min-souda Heart Failure Quality of Life Scale, MLHFQ)评分评价患者干预前后生活质量^[8],内容包括体力、情绪、社会、经济4个项目,各项目总分之和为最终总分,评分越高说明患者生活质量越差。

1.4 统计学分析

SPSS 21.0 统计软件统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间独立样本 *t* 检验,组内配对 *t* 检验,计数资料以 *n*(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组性别、年龄、合并糖尿病、合并高血压、合并冠心病、合并慢性肾脏病和心功能分级情况比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表1。

2.2 两组心功能指标比较

干预前观察组和对照组 LVEF、LVMI 和 LVEDD 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),干预结束后观察组 LVMI、LVEDD 低于对照组, LVEF 高于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

2.3 两组BNP、神经激素、6MWD和MLHFQ比较

干预前两组BNP、ET-1、NE、6MWD和mLRFQ比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),干预后观察组BNP、ET-1、NE和MLHFQ低于对照组,6MWD高于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

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

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

项目	观察组 (<i>n</i> =93)	对照组 (<i>n</i> =93)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				
男	50(53.76)	48(51.61)	0.086	0.769
女	43(46.24)	45(48.39)		
年龄(岁)	60.34±6.10	60.58±6.33	0.263	0.793
合并糖尿病(例)	16(17.20)	14(15.05)	0.159	0.690
合并高血压(例)	17(18.28)	19(20.43)	0.138	0.711
合并冠心病(例)	18(19.35)	20(21.51)	0.132	0.716
合并慢性肾脏病(例)	10(10.75)	11(11.83)	0.054	0.817
心功能分级				
II	56(60.22)	52(55.91)	0.353	0.552
III/IV	37(39.78)	41(44.09)		

3 讨论

CHF是冠心病、心肌梗死、心肌炎等多种心脏疾病发展的终末阶段,主要表现为心脏结构和功能异常^[9]。CHF经治疗后最终仍会发展为难治性心衰,当前临床诊断技术和治疗方案不断提高,CHF的死亡率显著降低,但其5年死亡率高达50%^[10]。CHF早期心脏康复能够有效调动心脏组织中残余细胞的代偿功能,促进心脏交感神经再生,使得心脏功能重建^[11],CHF患者多因花费高昂,可能会出现焦虑、抑郁、悲观等不良情绪,这种情绪的产生往往会导致患者失去治疗和康复的自信心、失去对治疗的渴望,进而导致对康复训练的依从性下降^[12]。因此,对于CHF患者有效的心脏康复训练之外,必要的心理疏导干预也尤为重要。本次研究根据患者特点和病情发展特征等对

表2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	LVEF(%)		LVMI(g/m ²)		LVEDD(mm)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	93	28.86±5.66	35.64±4.34 ^a	135.34±5.34	122.30±5.43 ^a	65.67±7.15	61.02±6.60 ^a
对照组	93	28.75±5.45	33.34±3.97 ^a	135.50±5.18	125.43±5.71 ^a	65.81±7.08	63.13±6.86 ^a
<i>t</i> 值		0.135	3.771	0.207	3.831	0.134	2.138
<i>P</i> 值		0.893	<0.001	0.836	<0.001	0.893	0.034

注:与同组干预前比较,^a*P*<0.05。

表3 两组BNP、神经激素、6MWD和MLHFQ比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 BNP, neurohormone, 6MWD and MLHFQ were compared between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(pg/mL)		ET-1(ng/mL)		NE(μg/L)		6MWD(m)		MLHFQ(分)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	93	423.44±60.34	303.45±58.43 ^a	120.34±30.15	80.34±25.34 ^a	2.10±0.35	0.62±0.28 ^a	289.34±43.13	335.34±45.62 ^a	48.34±5.97	38.43±5.43 ^a
对照组	93	425.34±61.53	332.34±40.31 ^a	120.53±31.02	92.27±25.64 ^a	2.08±0.38	0.79±0.31 ^a	285.34±40.15	310.86±44.28 ^a	48.75±5.86	42.43±4.15 ^a
<i>t</i> 值		0.213	3.924	0.042	3.191	0.373	3.925	0.655	3.713	0.473	5.644
<i>P</i> 值		0.832	<0.001	0.966	0.002	0.709	<0.001	0.514	<0.001	0.637	<0.001

注:与同组干预前比较,^a*P*<0.05。

患者进行早期心脏康复训练结合心理疏导护理,有效缓解 CHF 的进展,提高患者的生活质量。

近年来研究表明,早期心脏康复运动训练可有效调节自主神经功能,调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,抑制心室重构,改善心脏功能,从而改善患者的运动耐力、心肺功能和生活质量,提高生存率,降低死亡率^[13]。本研究结合早期心脏康复训练干预结束后观察组 LVEF、LVEDD 低于对照组, LVMI 高于对照组,提示 CHF 患者经早期心脏康复治疗有利于心脏侧支循环建立,心脏功能有了显著改善。研究报道,因 CHF 患者心脏容量负荷过重,肾脏的肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统被激活,易导致 BNP 及神经激素等释放增多,进而影响患者心脏功能^[14],因此,检测血清神经激素因子水平可用于评价 CHF。BNP、ET-1、NE 是目前临床常用的心肌损伤标志物^[15]。本研究进一步探讨早期心脏康复对 CHF 患者在心功能、BNP 及神经激素影响,结果表明干预后观察组 BNP、ET-1、NE 和 MLHFQ 低于对照组,6MWD 高于对照组。提示经过早期心脏康复之后,患者 BNP、ET-1 及 NE 水平获得了改善,心肌损伤程度降低。此外经过早期心脏康复之后,患者生活质量发生了显著改善,提示心脏早期康复安全有效。分析其原因,早期心脏康复训练可最大限度促进患者运动功能的恢复,通过适当的运动,可以有效促进机体冠状动脉血流水平上升,同时减小左心室收缩末径,最终改善患者心功能。另外康复训练有利于促进骨骼肌血流恢复,改善局部代谢,依据患者病情、耐力情况等,制定不同康复训练内容,可尽可能满足患者康复需求,提高其运动耐力,还可确保康复训练的安全性,避免运动过量,康复训练期间有机结合心理干预,可确保患者能够在较好的状态下进行康复训练,进一步提高其心脏康复效果。

综上所述,早期心脏康复训练可有效改善 CHF 心功能,降低 BNP 和神经激素水平,提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(3):203-216.
- [2] Hersberger L, Dietz A, Bürgler H, et al. Individualized Nutritional Support for Hospitalized Patients With Chronic Heart Failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(18):2307-2319.
- [3] Janssen E, Jukema JW, Beeres SLMA, et al. Prognostic Value of Natriuretic Peptides for All-Cause Mortality, Right Ventricular Failure, Major Adverse Events, and Myocardial Recovery in Advanced Heart Failure Patients Receiving a Left Ventricular Assist Device: A Systematic Review [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:699492.
- [4] 吴德彬. 减重支持训练治疗对早期心力衰竭患者心功能、神经内分泌功能及血管内皮功能的影响效果分析 [J]. *吉林医学*, 2019, 40(5):1077-1079.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文)*, 2018, 2(4):196-225.
- [6] Raphael C, Briscoe C, Davies J, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure [J]. *Heart*, 2007, 93(4):476-82.
- [7] 李志平, 胡海莉. 心衰协定方联合心脏康复对慢性心力衰竭患者 6MWT、LVEF 及血浆 NT-proBNP 水平的影响 [J]. *中国处方药*, 2022, 20(7):69-71.
- [8] 苟华良, 郭勇, 张皓, 等. 心脏再同步治疗对慢性心衰患者心功能、心律失常、运动能力及生活质量的影响 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2020, 29(1):81-85.
- [9] Djordjevic T, Arena R, Guazzi M, et al. Prognostic Value of NT-Pro Brain Natriuretic Peptide During Exercise Recovery in Ischemic Heart Failure of Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction [J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2021, 41(4):282-287.
- [10] Faragli A, Tano GD, Carlini C, et al. In-hospital Heart Rate Reduction With Beta Blockers and Ivabradine Early After Recovery in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Reduces Short-Term Mortality and Rehospitalization [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:665202.
- [11] Kimura A, Takahama H, Nishikimi T, et al. Molecular ratio of mature B-type natriuretic peptide in acute heart failure: an indicator for ventricular contractile recovery [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6):5617-5621.
- [12] Markandran K, Yu H, Song W, et al. Functional and Molecular Characterisation of Heart Failure Progression in Mice and the Role of Myosin Regulatory Light Chains in the Recovery of Cardiac Muscle Function [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):88.
- [13] Torii Y, Kusunose K, Hirata Y, et al. Left Atrial Strain Associated with Functional Recovery in Patients Receiving Optimal Treatment for Heart Failure [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2021, 34(9):966-975.
- [14] Mesquita T, Zhang R, Cho JH, et al. Mechanisms of Sinoatrial Node Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction [J]. *Circulation*, 2022, 145(1):45-60.
- [15] Yamasaki Y, Matsuura K, Sasaki D, et al. Assessment of human bioengineered cardiac tissue function in hypoxic and reoxygenized environments to understand functional recovery in heart failure [J]. *Regen Ther*, 2021, 18:66-75.

多发性骨髓瘤患者血清 *miR-451*、*miR145-3p* 变化及临床意义

杨超 梁淑新 齐霖 冉京萍 朱姗姗 钟利英 李铁民*

[摘要] **目的** 探究多发性骨髓瘤(MM)患者血清微小核糖核酸-451(*miR-451*)、微小核糖核酸145-3p(*miR145-3p*)变化及临床意义。**方法** 选取河北大学附属医院于2021年1月至2022年10月收治的60例MM患者纳入观察组,根据初诊情况将患者分为复发组($n=12$)与初诊组($n=48$),选取同期于医院体检的45名健康者作为对照组,检测各组血清 *miR-451*、*miR145-3p* 水平,采用受试者工作(ROC)曲线分析两者对于MM的诊断价值。**结果** 观察组血清 *miR-451*、*miR145-3p* 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);MM国际分期系统(ISS): I期13例, II期19例, III期28例, *miR-451*、*miR145-3p* 水平: III期<II期<I期,差异均有统计学意义($P<0.05$);复发组血清 *miR-451*、*miR145-3p* 水平低于初诊组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 *miR-451*、*miR145-3p* 诊断MM时,以 *miR145-3p* 的曲线下面积值(AUC)值最高,敏感度、特异度分别为95.00%、93.33%,两者联合诊断的AUC值为0.844,敏感度100.00%,特异度为84.44%。**结论** 血清 *miR-451*、*miR145-3p* 在MM患者中呈现低表达,且随患者病情加重逐渐下降,诊断效能较好,因此临床可将血清 *miR-451*、*miR145-3p* 作为判断MM患者病情变化的指标。

[关键词] 多发性骨髓瘤;血清微小核糖核酸-451;血清微小核糖核酸145-3p

Changes and clinical significance of serum *miR-451* and *miR145-3p* in patients with multiple myeloma

YANG Chao, LIANG Shuxin, QI Ji, RAN Jingping, ZHU Shanshan, ZHONG Liying, LI Tiemin*

(Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei, China, 071000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the changes and clinical significance of serum micro ribonucleic acid 451 (*miR-451*) and micro ribonucleic acid 145-3p (*miR145-3p*) in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 60 patients with MM admitted to the Affiliated Hospital of Hebei University from January 2021 to October 2022 were selected as the observation group. According to the results of initial diagnosis, the patients were divided into the recurrence group ($n=12$) and the initial diagnosis group ($n=48$). Meanwhile, 45 healthy individuals were selected as the control group. Serum *miR-451* and *miR145-3p* levels in each group were detected, and their diagnostic value for MM was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Serum *miR-451* and *miR145-3p* levels in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). MM international staging system (ISS) showed that there were 13 patients at stage I, 19 patients at stage II, and 28 patients at stage III. Serum *miR-451* and *miR145-3p* levels decreased in order from stage I, stage II to stage III, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum *miR-451* and *miR145-3p* levels in the recurrence group were lower than those in the initial diagnosis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with *miR-451*, the area under the curve (AUC) of *miR145-3p* was larger for diagnosing MM, and its sensitivity and specificity were 95.00% and 93.33%. The AUC, sensitivity, and specificity of serum *miR-451* combined with

基金项目:保定市科技计划项目(2241ZF300)

作者单位:河北大学附属医院检验科,河北,保定 071000

*通信作者:李铁民, E-mail:timeli163@163.com

miR145-3p in the diagnosis of MM were 0.844, 100.00% and 84.44%. **Conclusion** Serum miR-451 and *miR145-3p* show low expression in MM patients, and gradually decrease as the patient's condition worsens, and the diagnostic efficiency is good. Therefore, serum miR-451 and *miR145-3p* can be used as clinical indicators to judge the condition change of MM patients.

[KEY WORDS] Multiple myeloma; Serum micro ribonucleic acid-451; Serum micro ribonucleic acid 145-3p

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)以骨髓浆细胞恶性增殖为主要特征,在血液系统恶性肿瘤中排名前列,目前尚未获得完全治疗MM的方法,研究^[1]分析MM的发病机制可为研制靶向药物提供临床依据。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)为非编码RNAs,可结合信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)的3'端非翻译区(3' Untranslated Region, 3' UTR)降解 mRNA 链或对 mRNA 进行翻译。相关研究显示^[2],MM的发生发展存在多种 miRNA 的参与,包括微小核糖核酸-32(microRNA-32, *miR-32*)、微小核糖核酸-92a(microRNA-92a, *miR-92a*)等。微小核糖核酸-451(microRNA-451, *miR-451*)为 miRNA 的一种,其在恶性肿瘤中的异常低表达可促进癌细胞增殖并对细胞凋亡进行抑制^[3]。微小核糖核酸 145-3p(microRNA145-3p, *miR145-3p*)同样为 miRNA,其被认为是肿瘤抑制基因,可对多个肿瘤相关基因进行靶向调控,进而对肿瘤转移、生长、侵袭以及血管生成造成影响^[4]。目前关于两者是否可作为 MM 诊断的生物标志物尚未明确,为使 MM 患者获得更加确切的诊断以提高疗效与改善预后,本研究通过检测 MM 患者血清 *miR-451*、*miR145-3p* 变化分析两者临床意义并探究其在 MM 中的诊断价值,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河北大学附属医院于2021年1月至2022年10月收治的60例MM患者纳入观察组,其中男38例,女22例;年龄:42~81岁,平均(61.81±5.30)岁;MM国际分期系统(international staging sys-

tem, ISS)^[5]: I期13例, II期19例, III期28例。纳入标准:①符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)》^[6]中的诊断标准且经X射线、组织活检、免疫球蛋白(Ig)单克隆抗体确诊;②患者年满18岁;③患者或家属知悉同意本次试验。排除标准:①妊娠期或哺乳期患者;②合并有其他血液系统疾病者;③合并有自身免疫性疾病者;④合并有肾、心等器官疾病者。根据初诊情况将患者分为复发组($n=12$)与初诊组($n=48$)。选取同期于医院体检的45名健康者作为对照组。其中复发组男7例,女5例;年龄:44~81岁,平均(62.14±5.37)岁;ISS: I期2例, II期4例, III期6例。初诊组男31例,女17例;年龄42~79岁,平均(61.48±5.22)岁;ISS: I期11例, II期15例, III期22例。对照组男23名,女22名,年龄:40~71岁,平均(60.31±5.08)岁。各组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

miRNA的检测:采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)方法,首先采用核酸提取试剂进行血清总RNA的提取,然后逆转录成cDNA,以此作为模板,严格按照PCR试剂盒说明书进行PCR扩增,以U6作为内参物,采用2- $\Delta\Delta C_t$ 法检测 *miR-451*、*miR145-3p* 基因表达量。血浆中 *miR-451*、*miR145-3p* 分子荧光PCR引起序列见表1。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行数据统计与分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较行 t 检验,多组间比较行方差分析。采用受试者工作(ROC)曲线分析血清 *miR-451*、*miR145-3p* 对于MM的诊

表1 *miR-451*、*miR145-3p* 扩增引物序列

Table 1 Amplification primer sequences of *miR-451* and *miR145-3p*

基因	正向引物序列	反向引物序列	退火温度
U6	5'TCCGATTGAGTCATTACCAT3'	5'GTGCAGGGTCCGAGGT3'	60℃
has-miR451	5'TCCGATCGTGAAGCGTTC3'	5'CTCCAGGGTCCGAGGT3'	60℃
U6	5'GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT3'	5'CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT3'	60℃
has-miR145-3p	5'GGGGATTCCTGGAATA3'	5'TGCGTGTCTGGAGTC3'	60℃

断价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组的血清 *miR-451*、*miR145-3p* 水平比较

观察组血清 *miR-451*、*miR145-3p* 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组与对照组血清 *miR-451*、*miR145-3p* 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum *miR-451* and *miR145-3p* levels between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>miR-451</i>	<i>miR145-3p</i>
对照组	45	1.56±0.44	1.01±0.31
观察组	60	0.83±0.12	0.42±0.12
<i>t</i> 值		12.275	13.283
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同分期 MM 患者的血清 *miR-451*、*miR145-3p* 水平比较

miR-451、*miR145-3p* 水平: Ⅲ期 < Ⅱ期 < Ⅰ期, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同分期 MM 患者的血清 *miR-451*、*miR145-3p* 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum *miR-451* and *miR145-3p* levels between MM patients at different stages ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>miR-451</i>	<i>miR145-3p</i>
Ⅰ期	13	1.03±0.21	0.57±0.14
Ⅱ期	19	0.87±0.10 ^a	0.45±0.12 ^a
Ⅲ期	28	0.71±0.07 ^{ab}	0.33±0.09 ^{ab}
<i>F</i> 值		32.297	21.438
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: 与 Ⅰ期比较, ^a $P < 0.05$; 与 Ⅱ期比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 复发组与初诊组的血清 *miR-451*、*miR145-3p* 水平比较

复发组血清 *miR-451*、*miR145-3p* 水平低于初诊组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 复发组与初诊组的血清 *miR-451*、*miR145-3p* 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum *miR-451* and *miR145-3p* levels between the recurrence group and the initial diagnosis group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>miR-451</i>	<i>miR145-3p</i>
复发组	12	0.67±0.07	0.34±0.03
初诊组	48	0.87±0.12	0.44±0.13
<i>t</i> 值		5.521	2.631
<i>P</i> 值		<0.001	0.011

2.4 血清 *miR-451*、*miR145-3p* 及两者联合对于 MM 的诊断价值

血清 *miR-451*、*miR145-3p* 诊断 MM 时, 以 *miR145-3p* 的曲线下面积值 (AUC) 值最高, 敏感度、特异度分别为 95.00%、93.33%, 但 *miR-451* 的 AUC 值与 *miR145-3p* 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 血清 *miR-451*、*miR145-3p* 联合诊断 MM 时, 两项其中一项为阳即可诊断为 MM, 联合诊断后 AUC 值为 0.844, 敏感度 100.00%, 特异度为 84.44%。见表 5、图 1。

表 5 血清 *miR-451*、*miR145-3p* 及三者联合对于 MM 的诊断价值

Table 5 Diagnostic value of serum *miR-451*, *miR145-3p* and their combination for MM

指标	AUC(95% CI)	Z 值	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)
<i>miR-451</i>	0.951(0.890~0.984)	14.468	1.03	100.00	91.11
<i>miR145-3p</i>	0.967(0.912~0.992)	22.122	0.59	95.00	93.33
联合	0.922(0.853~0.965)	15.455	0	100.00	84.44

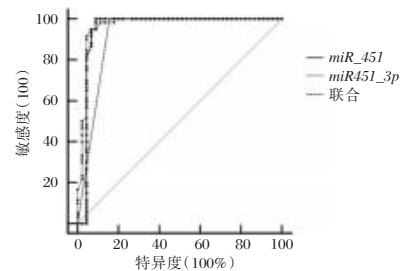


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves

3 讨论

MM 为一种终末分化的恶性肿瘤, 其起病缓慢且隐匿, 患者肾功能不全、高钙血症、骨损伤等不同临床表现由骨髓瘤细胞浸润部位与增生程度决定^[7]。由于 MM 缺乏特异性表现且疾病早期无显著症状, 因此临床易出现漏诊或误诊情况^[8]。现阶段无有效方式完全治愈 MM, 因此亟需寻找合适的标志物对 MM 发生风险进行预测并对疾病进行诊断, 以预防与及早控制疾病发展。

研究表明^[9-10], miRNA 在调控 MM 的发生发展中具有重要作用, 其中 miRNA 家族的 *miR-424*、*miR-765* 的水平变化可作为 MM 分子生物学的诊断标志且诊断价值较高。 *miR-451* 位于人 17q11.2 染色体上, 其在多种肿瘤中均存在异常表达, 可通过多种机制对细胞凋亡、增殖等过程进行调控, 但

其在MM中的表达情况如何尚待探究。*miR-145*主要包括两种形式^[11],分别为*miR145-5p*、*miR145-3p*,已有相关研究证实前者在前列腺癌^[12]、非小细胞肺癌^[13]等癌症中具有重要作用,可用于疾病诊断,但对于*miR145-3p*在MM中的作用机制尚未明确。为使MM患者获得更加明确的诊断,本研究对*miR-451*、*miR145-3p*在MM患者中的变化进行探究,结果显示:观察组血清*miR-451*、*miR145-3p*低于对照组,提示*miR-451*、*miR145-3p*在MM患者中存在异常低表达。*miR145-3p*在MM患者中低表达的原因可能为,*miR145-3p*可对自噬标志物以及多种转染细胞凋亡的信号通路产生作用(靶向调控),从而分别对细胞凋亡、细胞自噬进行抑制与促进,最终导致其表达水平低。2021年傅乙笑^[14]对*miR145-3p*在MM患者中的表达情况进行了探究,结果显示*miR145-3p*在MM患者中的表达下降,与本文研究结果相似,但其未对*miR-451*在MM患者中的表达情况进行比较且未对初诊与复发患者的*miR145-3p*水平变化进行探究,本研究在此基础上作进一步探究,以明确*miR-451*在MM患者中的表达与两者联合对于MM的诊断价值。相关研究表明^[15],miRNA可对多种靶基因生物学功能进行调控,且其基因调控、表达谱与MM发生密切相关,可为MM早期诊断提供、治疗及预后提供依据。Su等^[16]的研究结果显示,*miR-451*在急性髓系白血病中的表达下调,其可通过调控相关信号通路以抑制肿瘤细胞增殖,促进细胞凋亡。本研究结果显示:*miR-451*、*miR145-3p*水平:Ⅲ期<Ⅱ期<Ⅰ期,差异均有统计学意义,随着患者ISS分期的不断增加,患者体内血清*miR-451*、*miR145-3p*水平逐渐降低,提示*miR-451*、*miR145-3p*水平降低与疾病进展相关,两者可能参与了MM的发生发展过程。复发组血清*miR-451*、*miR145-3p*水平低于初诊组,提示对患者血清*miR-451*、*miR145-3p*水平检测有助于了解其复发情况,可及时采取措施以降低复发率。2020年鹿军等^[17]的研究结果显示,*miR-451*通过靶向调控c-Myc表达进而对多发骨髓瘤进展进行抑制,进而呈现低表达。ROC曲线分析结果显示:血清*miR-451*、*miR145-3p*诊断MM时,以*miR145-3p*的AUC值最高,敏感度、特异度分别为95.00%、93.33%,但*miR-451*的AUC值与*miR145-3p*比较差异无统计学意义,提示两者在诊断MM中均具有良好的诊断价值,*miR-451*、*miR145-3p*水平变

化可作为诊断评估MM患者预后的工具。此外,血清*miR-451*、*miR145-3p*联合诊断后AUC值为0.844,敏感度100.00%,特异度为84.44%,特异度降低但敏感度提升,两者联合同样具备较高诊断效能,因此临床可将两者联合对MM患者进行诊断,应用前景广阔。

综上所述,血清*miR-451*、*miR145-3p*表达在MM患者中显著降低,且随患者病情加重呈下降趋势,两者诊断效能较好,可作为临床早期筛查MM与预后判断的指标之一。

参考文献

- [1] Goldman-Mazur S, Kumar SK. Current approaches to management of high-risk multiple myeloma[J]. Am J Hematol, 2021, 96(7):854-871.
- [2] 刘靓,蔡晓辉,王婷,等. 多发性骨髓瘤患者骨髓组织中微小RNA-17-5p和PTEN表达及意义[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(9):817-821.
- [3] Lv XW, He ZF, Zhu PP, et al. miR-451-3p alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting MAP1LC3B-mediated autophagy[J]. Inflamm Res, 2021, 70(10-12):1089-1100.
- [4] 任明亮,李辉,刘冬斌,等. miR-145-3p在多发性骨髓瘤中表达及其对多发性骨髓瘤细胞凋亡与自噬作用机制的研究[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(1):4-7.
- [5] Shaikh SP, Irfan SM, Sheikh SS. Disease staging according to international scoring system in newly diagnosed patients with multiple myeloma[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(1):90-94.
- [6] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020修订)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5):341-346.
- [7] Pals S, Andel HV, Jose KM, et al. Aberrant Wnt signaling in multiple myeloma: molecular mechanisms and targeting options[J]. Leukemia, 2019, 33(5):1063-1075.
- [8] 高晓云,马艳萍,晁瑶,等. IgD型多发性骨髓瘤患者临床特征及生存分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2):547-552.
- [9] 黄娟娟,卓芬,蔡月红,等. 血清miR-424及miR-765在多发性骨髓瘤中的表达及其临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(2):461-465.
- [10] 应微微. miRNA-29b-3p和miRNA-18a-3p在多发性骨髓瘤中的表达及其临床意义[D]. 温州:温州医科大学, 2020.
- [11] 任明亮,李辉,刘冬斌,等. miR-145-3p在多发性骨髓瘤中表达及其对多发性骨髓瘤细胞凋亡与自噬作用机制的研究[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(1):4-7.
- [12] 张小鹰,何金花,王浩,等. 羽扇豆醇联合miR-145-5p对前列腺癌细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(8):1413-1421.
- [13] 胡为才. 外泌体circ_0001492通过miR-145-5p/CDC25A轴调控非小细胞肺癌的放疗敏感性的研究[D]. 郑州:郑州大学, 2020.

基于生物信息学分析 *MTMR2* 基因在 HCC 中的表达及临床意义

李东旭^{1,2} 柳家翠² 段怡平² 陈梁玥² 马甜甜² 朱翠雯² 张晓洋² 喻明霞² 唐艳^{1*}

[摘要] 目的 研究肌管蛋白相关蛋白2基因(*MTMR2*)在肝细胞癌(HCC)中的表达及与患者临床病理特征、免疫浸润以及疾病预后的关系。方法 从TCGA数据库中下载HCC的基因表达数据及患者的临床病理信息,分析*MTMR2*在HCC组织和正常组织之间的表达差异。使用 χ^2 检验分析*MTMR2*的表达与临床病理信息的联系。利用Kaplan-Meier法和单因素、多因素Cox风险回归模型分析*MTMR2*在HCC中的预后相关性及预后价值。利用基因富集分析探索*MTMR2*在HCC中可能参与的分子信号途径。使用R 4.1.1软件评估*MTMR2*表达与免疫浸润的相关性。结果 *MTMR2*在HCC样本中的表达显著上调($P<0.05$),Kaplan-Meier分析显示*MTMR2*高表达组患者的总体生存率显著低于低表达组,差异有统计学意义($P<0.05$)。*MTMR2*表达与患者性别、T分期、grade分级以及stage分期相关($P<0.05$)。富集分析结果显示,*MTMR2*主要参与卵母细胞减数分裂、WNT信号通路和磷酸肌醇代谢通路等通路。*MTMR2*表达主要与癌组织中中性粒细胞的浸润相关($P<0.05$)。结论 *MTMR2*在HCC中表达显著上调,与HCC患者的不良预后有关,可作为HCC的独立预后因子。

[关键词] 肝细胞癌; *MTMR2*; TCGA; 免疫浸润

Analysis of the expression and clinical significance of *MTMR2* in HCC based on bioinformatics

LI Dongxu^{1,2}, LIU Jiacui², DUAN Yiping², CHEN Liangyue², MA Tiantian², ZHU Cuiwen², ZHANG Xiaoyang², YU Mingxia², TANG Yan^{1*}

(1. Department of General Practice, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, 430064; 2. Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China, 430071)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between the expression of myotubularin-related protein 2 (*MTMR2*) in hepatocellular carcinoma (HCC) and clinicopathological features, immune infiltration, and prognosis. **Methods** The HCC gene expression data and clinicopathological information of patients were downloaded from TCGA database. The expression difference of *MTMR2* between HCC tissues and normal tissues was analyzed. The relationship between *MTMR2* expression and clinicopathological features was analyzed by chi-square test. Kaplan Meier method and univariate and multivariate Cox risk regression models were used to analyze the prognostic correlation and prognostic value of *MTMR2* in HCC. Gene enrichment

基金项目:国家自然科学基金(81472033);湖北省医学青年后备人才(青年拔尖人才)(HB20200409);湖北省卫生和计划生育委员会联合基金项目(WJ2018H0028);湖北省卫生健康科研基金资助(WJ2019M203);武汉市应用基础研究(2017060201010171);武汉大学医学部教学研究项目(2020048);武汉大学中南医院转化医学及交叉学科研究联合基金资助项目(ZNJ202010);武汉大学中南医院科技创新培育基金(expy2019051、expy2018031);武汉大学大学生创新项目(202110486085、W2021303003、W2020303005、W2020301001、MS2017045、S2018301747)

作者单位:1. 武汉科技大学附属天佑医院全科医学科,湖北,武汉 430064

2. 武汉大学中南医院检验科,湖北,武汉 430071

*通信作者:唐艳, E-mail: dewrosy520@163.com

analysis was used to explore the molecular pathway of *MTMR2* in hepatocellular carcinoma. The association between *MTMR2* expression and the abundance of infiltrating immune was evaluated by R 4.1.1 software.

Results The expression level of *MTMR2* in HCC samples was significantly up-regulated ($P<0.05$). Kaplan Meier analysis showed that the overall survival rate of patients in the high expression group was significantly lower than the low expression group ($P<0.05$). The expression level of *MTMR2* was correlated with gender, tumor grade, T stage and clinical stage ($P<0.05$). The results of GSEA enrichment analysis suggest that *MTMR2* is mainly involved in oocyte meiosis, WNT signal pathway and inositol phosphate metabolism pathway. The expression of *MTMR2* was mainly related to the infiltration of neutrophils in HCC tissues ($P<0.05$).

Conclusion The expression of *MTMR2* is significantly up regulated in HCC, which is related to the poor prognosis of HCC patients and can be used as an independent prognostic factor for HCC.

[KEY WORDS] Hepatocellular carcinoma; *MTMR2*; TCGA; Immune infiltration

肝癌是一种常见的恶性肿瘤,有报道称2025年全球肝癌发病病例将超过100万例^[1]。绝大多数的原发性肝癌病例为肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)^[2]。由于原发性HCC早期临床表现不明显,导致早期诊断和治疗率偏低^[3]。即使是肝切除术后的HCC患者,其术后5年复发率仍然超过七成^[4]。因此,需要寻找新型的HCC分子标志物提高HCC患者的早期诊断率。肌管蛋白相关蛋白2(Myotubularin-related protein 2, *MTMR2*)是肌微管素蛋白家族的成员,能参与信号转导、凋亡、周期调节等多种生命活动^[5]。也有报道称*MTMR2*可能和DNA损伤修复有关^[6]。近年来,有研究证实*MTMR2*与膀胱癌、胃癌、部分非霍奇金淋巴瘤进展密切相关。然而,*MTMR2*在HCC中发挥的作用及分子机理尚未明确。本研究利用从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库获得的HCC及正常样本数据,探讨*MTMR2*在HCC患者中的表达及临床意义,并预测其在HCC中可能的分子作用机制。

1 资料与方法

1.1 数据下载与预处理

在TCGA数据库检索并下载HCC的RNA表达数据(包括407例肿瘤样本和58例正常样本)及418例HCC患者临床数据。利用软件Strawberry Perl 5.32.1.1将基因表达数据归一化处理用于后续分析。删除临床特征不清晰的样本数据。

1.2 *MTMR2*的表达与患者样本临床病理特征和预后的联系

使用R 4.1.1软件提取*MTMR2*在HCC组织和正常组织中的mRNA表达量,并使用Wilcoxon检

验分析*MTMR2*在两组样本中的表达差异。根据TCGA数据库下载的患者信息,利用 χ^2 检验分析*MTMR2*表达量与患者年龄、性别以及各种病理分期之间的相关性。利用Kaplan-Meier法分析两组之间总体生存率(overall survival, OS)的差异;利用Cox回归分析*MTMR2*在HCC中的预后价值。利用Kaplan Meier-plotter数据库、GEPIA数据库和OncoLnc数据库中的生存分析结果验证*MTMR2*在HCC中的预后。

1.3 基因富集分析

以Molecular Signature Database数据库中的c2.cp.kegg.v7.0.symbols.gmt数据集作为功能基因集,利用GSEA 4.1.0软件对*MTMR2*进行基因富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)。使用加权富集法,按参数默认值随机组合1000次,进行GO(本体论)富集分析,以 $P<0.05$ 和错误发现率(false discovery rate, FDR)小于0.05的基因集作为显著富集的基因。

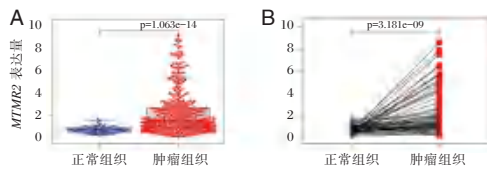
1.4 免疫浸润分析

使用R 4.1.1软件评估*MTMR2*表达与肿瘤浸润免疫细胞(tumor-infiltrating immune cells, TIICs)丰度的相关性及其免疫系统微环境的影响。使用反卷积算法CIBERSORT(<http://cibersort.stanford.edu/>)分析TIICs与HCC中*MTMR2*表达的关联,并评估在不同样本中免疫细胞浸润水平与基因表达的相对变化。

2 结果

2.1 *MTMR2*的表达差异

TCGA数据集分析显示,*MTMR2*在HCC样本中的表达量高于正常样本,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图1。



注: A 为在 TCGA-HCC 数据集中, *MTMR2* 在正常组织和 HCC 组织中的表达差异; B 为 58 对配对的 HCC 组织和正常组织中 *MTMR2* 的表达水平比较。

图 1 *MTMR2* 在 HCC 组织和正常组织中的表达差异

Figure 1 Differential expression of *MTMR2* in HCC tissues and normal tissues

2.2 *MTMR2* 表达与临床病理特征相关性分析

共有 235 名 HCC 患者纳入本次研究。其临床及病理特征分析见表 1。根据 *MTMR2* 在 HCC 组织中表达水平的中位值(1.374), 将患者分为高表达组 ($MTMR2 \text{ exp} > 1.374$) 和低表达组 ($MTMR2 \text{ exp} \leq 1.374$)。 χ^2 检验结果显示, *MTMR2* 的表达水平与患者的年龄、stage 分期、T 分期显著相关 ($P < 0.05$)。见表 1。男性 HCC 患者 *MTMR2* 表达水平高于女性。见图 2A。组织学分级中未分化、中分化、低分化肿瘤 *MTMR2* 表达水平均高于高分化肿瘤。见图 2B。原发肿瘤 T4、T2 期 *MTMR2* 表达水平均高于 T1 期。见图 2C。临床 IV 期患者组 *MTMR2* 的表达水平显著高于临床 I、II、III 期, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2D。

2.3 *MTMR2* 表达与 HCC 患者预后的关系

单因素 Cox 回归分析结果显示, 在 HCC 中, stage 分期、T 分期、M 分期以及 *MTMR2* 均可以作为 HCC 患者的预后因素 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 分析结果显示 *MTMR2* 表达 ($P < 0.05$) 可以作为 HCC 的独立预后因子。见表 2。

利用 Kaplan-Meier 法分析两组 OS 的差异, 结果显示 *MTMR2* 高表达组患者的 OS 明显低于低表达组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3A。经 Kaplan Meier-plotter、GEPIA、OncoLnc 数据库验证, 均表明 *MTMR2* 高表达组患者的 OS 较差 (Log

表 1 *MTMR2* 表达与 HCC 患者临床病理特征相关性 [n(%)]

Table 1 Relationship between *MTMR2* expression and clinicopathological characteristics of patients [n(%)]

临床病理特征	分类	低表达 (n=118)	高表达 (n=117)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	≤65	53(44.92)	26(22.22)	13.557	<0.001
	>65	65(55.08)	91(77.78)		
性别	男	85(72.03)	76(64.96)	1.364	0.243
	女	33(27.97)	41(35.04)		
Stage 分期	I + II	92(77.97)	71(60.68)	8.257	0.004
	III+IV	26(22.03)	46(39.32)		
T 分期	T ₁ +T ₂	93(78.81)	74(63.25)	6.922	0.009
	T ₃ +T ₄	25(21.19)	43(36.75)		
	M 分期	M ₀	117(99.15)		
	M ₁	1(0.85)	3(2.56)		
N 分期	N ₀	117(99.15)	114(97.44)	1.035	0.309
	N ₁	1(0.85)	3(2.56)		

表 2 单因素及多因素 COX 分析

Table 2 Univariate and multivariate cox regression analysis

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95% CI	P 值	HR 值	95% CI	P 值
年龄	1.007	0.989~1.025	0.480	1.014	0.994~1.034	0.173
性别	0.778	0.487~1.244	0.295	1.229	0.723~2.091	0.447
组织学分级	1.013	0.744~1.380	0.934	1.064	0.765~1.482	0.712
Stage 分期	1.879	1.466~2.408	<0.001	0.967	0.348~2.683	0.948
T 分期	1.816	1.443~2.287	<0.001	1.770	0.706~4.441	0.223
M 分期	3.924	1.230~12.519	0.021	1.732	0.448~6.698	0.426
N 分期	2.070	0.506~8.471	0.312	1.133	0.174~7.355	0.896
<i>MTMR2</i>	1.309	1.153~1.488	<0.001	1.258	1.092~1.448	0.002

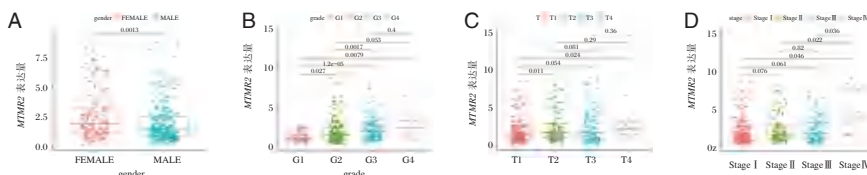
rank $P < 0.05$)。见图 3B-D。

2.4 GSEA 富集分析

利用 GSEA 得到了 *MTMR2* 高表达相关的 KEGG 富集信号通路, 选择校正后富集得分最高的 10 个通路作图。见图 4。富集结果显示 *MTMR2* 基因高表达样本主要富集在卵母细胞减数分裂、WNT 信号通路和磷酸肌醇代谢通路等分子信号通路。见表 3。

2.5 免疫细胞浸润

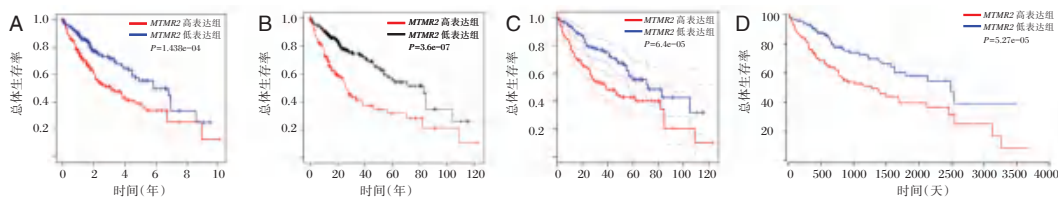
免疫细胞浸润结果分析显示, *MTMR2* 表达与中性粒细胞呈正相关 ($R > 0, P < 0.05$), 与调节性



注: A-D 依次为 HCC 患者性别、组织学分级、T 分期、stage 分期与 *MTMR2* 表达量的相关性分析。

图 2 HCC 患者临床病理特征与 *MTMR2* 表达量的相关性

Figure 2 The correlation between clinicopathological characteristics of HCC patients and the expression of *MTMR2*



注:A-D依次为TCGA数据集、Kaplan Meier-plotter数据库、GEPIC数据库、OncoLnc数据库中MTMR2表达与HCC患者的OS生存曲线图。

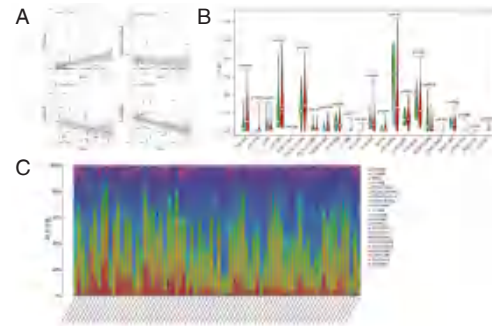
图3 MTMR2的表达与HCC患者预后分析

Figure 3 Prognostic analysis of MTMR2 expression in HCC

表3 GSEA富集分析结果

基因集	富集分数	标准化富集分数	FDR	P值
卵母细胞减数分裂	0.660	2.166	<0.001	<0.001
WNT信号通路	0.644	2.164	<0.001	<0.001
磷酸肌醇代谢	0.724	2.117	<0.001	<0.001
内吞作用	0.641	2.106	<0.001	<0.001
癌症通路	0.603	2.091	0.001	0.001
肌动蛋白细胞骨架调节	0.629	2.092	0.001	0.001
神经营养信号通路	0.663	2.062	0.001	0.003
黏合连接	0.683	2.049	0.001	0.004
FcγR介导的吞噬作用	0.672	2.043	0.002	0.006
轴突引导	0.627	2.033	0.002	0.007

Table 3 Results of GSEA enrichment analysis



注:A为MTMR2表达与免疫细胞浸润水平的相关性;B为HCC样本中MTMR2高表达组和低表达组中各类免疫细胞的变化比例;C为HCC样本中各类免疫浸润细胞的含量柱状图。

图5 MTMR2表达与免疫浸润

Figure 5 Expression of MTMR2 and immune infiltration

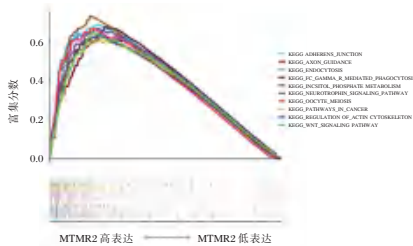


图4 MTMR2基因高表达样本相关富集基因集

Figure 4 High expression of MTMR2 gene in samples correlated with enrichment of gene sets

T细胞、活化CD4⁺记忆T细胞、CD8⁺T细胞呈负相关(R<0, P<0.05)。见图5A。中性粒细胞是受MTMR2表达影响的主要细胞,在高表达组中含量增加(P<0.05)。见图5B。22种免疫细胞在各样本中的相关含量柱状图见图5C。

3 讨论

MTMR2基因位于11号染色体(11q22)上,其编码的酪氨酸磷酸酶可以将位于内体区室的底物PI-3-P和PI-3,5-P2分别去磷酸化为PI-5-P和磷脂酰肌醇。目前对MTMR2基因研究的热点是其缺失突变而引起的Charcot-Marie-Tooth病4B1型(CMT4B1),这是一种常染色体隐性遗传的运动和感觉脱髓鞘性神经病^[7]。

近年来,MTMR2在多种肿瘤中的作用正逐渐被发现。MTMR2的过表达能够抑制表皮生长因子受体的降解,促进EGFR/PI3K/AKT通路的持续激活,该通路又可通过上皮-间质细胞转换加速肿瘤的侵袭与转移,导致癌症患者的不良预后^[5]。MTMR2在胃癌组织中高表达,可通过灭活IFNγ/JAK/STAT1/IRF1信号促进上皮间充质转化、侵袭和转移,与患者的不良预后密切相关^[8]。MTMR2在膀胱癌组织中有稳定的高表达趋势,与细胞上皮间充质转化指数密切相关,能影响膀胱癌细胞的运动和迁移能力^[9]。在Sézary综合征患者中,MTMR2参与了影响基因表达的重排^[10]。MTMR2还可以与Janus激酶1(JAK1)相互作用,导致MTMR2高表达的NK/T淋巴瘤患者远处转移发生率升高、总生存率降低^[11]。MTMR2还与H₂O₂诱导的细胞衰老相关^[12]。Brenner等^[13]应用了新的变异优先级方法识别肺癌病例和对照中的肺癌变异,发现MTMR2与肺鳞状细胞癌的风险增加有关。MTMR14已被证实和肝癌发生发展有关^[14],而同为肌管蛋白家族的成员MTMR2与之有类似的功能与作用,但MTMR2表达与HCC进展的关系尚未阐明。

本研究以TCGA数据库中HCC患者癌组织中*MTMR2*的表达量及临床信息为基础,通过应用生物信息学方法,探究了*MTMR2*在HCC发生发展中的重要作用。结果显示*MTMR2*在HCC组织中的表达强于正常组织,其表达水平与患者多种临床及组织病理学特征显著相关。多个数据库的生存分析均显示,*MTMR2*的高表达会导致患者的不良生存结局。GSEA富集的KEGG通路显示上调的*MTMR2*主要参与了Wnt信号通路、磷酸肌醇代谢通路、卵母细胞减数分裂等通路。Wnt信号通路是肝癌发生发展的重要通路,编码Wnt信号通路中 β -连环蛋白的*CTNNB1*基因常在肝癌中出现突变或缺失^[15]。

免疫浸润分析显示*MTMR2*高表达组的HCC组织中的中性粒细胞浸润数量增多。肝癌组织可以分泌趋化因子受体2,该因子可募集血循环中的中性粒细胞迁移至肿瘤部位。中性粒细胞可以加速肝癌细胞的增殖,促进癌组织内血管生成,抑制癌细胞凋亡。中性粒细胞中的某些内容颗粒可通过破坏基质,促进肿瘤的侵袭和远处转移,进而导致肝癌患者不良预后^[16]。因此,*MTMR2*基因在HCC组织中的高表达可能导致HCC组织中某些趋化因子分泌增多,诱导中性粒细胞向肿瘤浸润,进而增强癌细胞的侵袭能力,更易引起肿瘤浸润及转移,导致患者的不良预后。

综上所述,与正常组织相比,*MTMR2*在HCC组织中表达显著上调,并且能调节HCC发生发展过程中的某些分子信号途径及TICs,与HCC患者的恶性进展相关。*MTMR2*可以考虑作为HCC患者的独立预后因素,有望成为HCC的新型分子标志物。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):6.
- [3] 李艳萌, 吴西彩, 秦燕, 等. DCP、CEA联合VEGF检测对

原发性肝癌的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(12):1926-1929+1934.

- [4] 秦建民. 肝细胞癌切除术后复发的原因与防治策略[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(23):1407-1418.
- [5] Berger P, Tersar K, Ballmer-Hofer K, et al. The CMT4B disease-causing proteins MTMR2 and MTMR13/SBF2 regulate AKT signalling[J]. J Cell Mol Med, 2011, 15(2):307-315.
- [6] Murakami T, Kutoku Y, Nishimura H, et al. Mild phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 4B1 [J]. J Neurol Sci, 2013, 334(1-2):176-179.
- [7] Zambon AA, Natali Sora MG, Cantarella G, et al. Vocal cord paralysis in Charcot-Marie-Tooth type 4b1 disease associated with a novel mutation in the myotubularin-related protein 2 gene: A case report and review of the literature [J]. Neuro-muscul Disord 2017, 27(5):487-491.
- [8] Jiang L, Liu JY, Shi Y, et al. MTMR2 promotes invasion and metastasis of gastric cancer via inactivating IFN γ /STAT1 signaling [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):206.
- [9] 向涛. MTMR2在膀胱癌中的表达以及对膀胱癌细胞的影响[D]. 淮南:安徽理工大学, 2020.
- [10] Izykowska K, Przybylski GK, Gand C, et al. Genetic rearrangements result in altered gene expression and novel fusion transcripts in Sézary syndrome [J]. Oncotarget, 2017, 8(24):39627-39639.
- [11] Wang J, He AL, Zhang WG, et al. MTMR2 promotes the progression of NK/T cell lymphoma by targeting JAK1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(15):8057-8066.
- [12] 李超群, 陈亚丽, 肖冬光, 等. 细胞衰老相关基因MTMR2功能初探及相互作用蛋白的鉴定 [J]. 生物技术通报, 2014, 30(11):201-205.
- [13] Brenner DR, Amos CI, Brhane Y, et al. Identification of lung cancer histology-specific variants applying Bayesian framework variant prioritization approaches within the TRICL and ILCCO consortia [J]. Carcinogenesis, 2015, 36(11):1314-1326.
- [14] Li Z, Rong L, Lian H, et al. Knockdown MTMR14 promotes cell apoptosis and inhibits migration in liver cancer cells [J]. Gene, 2019, 691:106-113.
- [15] 施佳蕾, 乔丹丹, 何倩, 等. Wnt信号通路在疾病中的调控作用研究进展 [J]. 中国动物传染病学报, 2021, 29(4):31-43.
- [16] 徐嘉庆, 李锦貌. 肿瘤相关中性粒细胞与肝癌发展的相关性研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(13):129-132.

(上接第857页)

- [14] 傅乙笑. 多发性骨髓瘤患者miR-145-3p的表达及意义 [D]. 温州:温州医科大学, 2021.
- [15] 袁中健, 王龙, 卢秀娟, 等. miRNA和Th17相关细胞因子在多发性骨髓瘤患者发病中的作用 [J]. 国际免疫学杂志, 2019, 42(6):583-587.
- [16] Su R, Gong JN, Chen MT, et al. c-Myc suppresses miR-451

dash, verticalYWTAZ/AKT axis via recruiting HDAC3 in acute myeloid leukemia [J]. Oncotarget, 2016, 7(47):77430-77443.

- [17] 鹿军, 门丽杰, 李弹弹, 等. miR-451靶向调控c-Myc抑制多发性骨髓瘤RPMI-8226细胞的增殖侵袭和迁移 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(7):560-564.

产前超声结合 NGS 在一例 MCPH5 型胎儿产前诊断中的应用

曾玉坤^{1,2} 刘渊^{1,2} 余丽华^{1,2} 刘玲^{1,2} 丁红珂^{1,2*}

[摘要] **目的** 针对有不良孕产史且妊娠超声再次发现胎儿头围偏小家系,探寻致病基因及变异位点,为临床后续进行遗传咨询及产前诊断提供科学依据。**方法** 查询并收集胎儿超声检查结果,采集脐血及夫妻双方外周血样本提取 DNA,使用高通量测序的方法结合生物信息学分析筛选可能致病的基因及变异位点,并针对相应变异位点进行家系 Sanger 测序验证。**结果** 胎儿超声结果提示双顶径及头围明显小于孕周,高通量检测结果提示疾病相关基因 *ASPM* 存在 c.6970dupA 杂合复合 c.7541delA 杂合疑似致病变异。**结论** 通过影像学检测提示信息,结合 NGS 方法快速诊断 MCPH5 型胎儿一例。

[关键词] 原发性小头畸形; *ASPM* 基因; 产前诊断

Application of prenatal ultrasound combined with NGS in the prenatal diagnosis of a MCPH5 fetus

ZENG Yukun^{1,2}, LIU Yuan^{1,2}, YU Lihua^{1,2}, LIU Ling^{1,2}, DING Hongke^{1,2*}

(1. Medical Genetic Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong, China, 511442; 2. Maternal and Children Metabolic - Genetic Key Laboratory, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong, China, 511442)

[ABSTRACT] **Objective** To search for pathogenic genes and loci for fetuses with “microcephaly” detected by ultrasound. **Methods** By Query and collect fetal ultrasound results, collect cord blood samples to extract DNA, use high-throughput sequencing methods combined with database analysis to screen possible disease-causing genes and mutation sites, and follow-up Sanger sequencing family verification for the corresponding sites. **Results** The results indicate that the double parietal diameter and head circumference are significantly less than gestation. The high-throughput test results indicate the existence of c.6970dupA compound c.7541delA heterozygous suspected pathogenic variants in the disease-related gene *ASPM*. **Conclusion** A case of MCPH5 type fetus was rapidly diagnosed by imaging detection prompt information combined with NGS method.

[KEY WORDS] Microcephaly; *ASPM* gene; Prenatal diagnosis

原发性小头畸形 (Congenital Microcephaly) 是指在妊娠期间发生的脑组织发育明显偏小的一种神经系统发育障碍,依据遗传方式部分被命名为常染色体隐性原发性小头畸形 (Autosomal Recessive Primary Microcephaly, MCPH), 主要表现包括

头围减小、非进行性智力低下,部分患者存在癫痫发作、轻度至重度的智力障碍、听力障碍等^[1]。目前按照 2019 年加拿大妇产科医师协会 (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) 发布的“产前确认小头畸形的调查和管理”指南解

基金项目:广州市科技局基础与应用基础项目(202102080263)。

作者单位:1. 广东省妇幼保健院医学遗传中心, 广东, 广州 511442

2. 广东省妇幼保健院妇幼代谢与遗传病重点实验室, 广东, 广州 511442

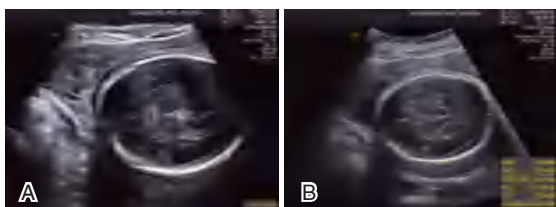
*通信作者:丁红珂, E-mail:9200215@qq.com

读^[2]中关于小头畸形的定义:胎儿头围(枕额径)小于或等于特定年龄段、性别及种族头围中位数的3个标准差(3SD),或者定义为小于特定中位数的3个标准差被称之小头畸形。与MCPH相关的致病基因随着下一代测序技术(Next-Generation Sequencing, NGS)的迅速发展被越来越多地发现,相关基因的研究也不断深入。查询OMIM数据库可知,目前已命名的MCPH相关基因有28个。本研究中,产前超声发现一胎儿头围偏小(-2SD),虽未达到上述小头畸形的临床诊断标准,但孕妇曾有过小头畸形不良孕产史,本次妊娠胎儿再次出现类似临床表现,为进一步明确可能的致病基因及变异位点,在孕妇本人强烈要求及知情同意的前提下,采用下一代测序技术的方法进行产前诊断,进而发现与临床表型相关的有丝分裂相关基因(abnormal spindle homolog microcephaly associated, *ASPM*)上存在复合杂合变异位点,现就相关研究过程详述如下:

1 对象与方法

1.1 对象

2020年1月至广东省妇幼保健院产前诊断中心就诊孕妇,32岁,停经28+周,超声发现胎儿双顶径及头围小于孕周3周(-2SD)及透明隔腔偏小。见图1。该孕妇此前于2017年孕32周时曾因胎儿“小头畸形”引产。本研究经院医学伦理委员会批准,所有基因诊断工作均取得孕妇本人及其丈夫同意,并签署了知情同意书。



注:A:超声提示胎儿孕周为25周5天大小,较实际孕周28周4天偏小约3周;B:提示胎儿透明隔腔为0.25 cm,较正常值偏小。

图1 Ⅲ级超声检测结果

Figure 1 Tertiary ultrasound results

1.2 方法

1.2.1 DNA提取

采集脐血及夫妻双方外周静脉血各3 mL,以乙二胺四乙酸二钾(EDTA-2K)抗凝。使用QIAGEN公司生产的Qiaamp DNA Blood Mini Kit对样本进行基因组DNA提取,提取的DNA使用Thermo NANO DROP 2000分光光度计检测浓度和纯度,要求DNA

样本纯度OD A260/A280介于1.8~2.0之间。

1.2.2 高通量测序

使用下一代测序技术的方法将提取后的脐带血及夫妻双方外周血DNA进行测序分析,测序所覆盖的基因为在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)收录的与遗传性疾病相关的4 000多个基因:包括神经系统遗传病、遗传代谢病、心血管系统遗传病、眼耳疾病等,测序工作由广州嘉检医学检测公司完成。整个序列分析包括74 566个编码区,共12 424 088个碱基;平均覆盖深度372±152X,大于10X覆盖区间占99.2%,大于20X覆盖区间占99.0%。参考序列版本号:GRCh37/hg19。测序原始数据通过使用BWA软件进行序列比对,然后针对包括单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)、插入与缺失等变异类型采用GATK和Var Scan软件进行识别、注释和分析,同时使用CASAVA v1.7(Illumina公司)软件对可能存在的拷贝数变异(Copy number variation, CNV)进行分析。

1.2.3 Sanger测序验证

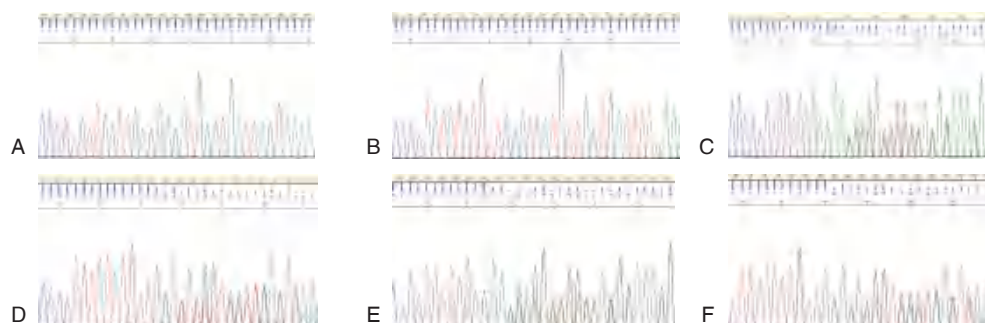
针对分析后与临床表型相关的基因变异,采用Sanger测序进行验证。采用Primer5软件设计引物,用聚合酶链反应(PCR)技术扩增*ASPM*基因(NM_018136)变异位点c.6970dupA及c.7541delA所在外显子及其侧翼序列,引物序列送往天一辉远广州基因科技有限公司合成,具体序列为:*ASPM*-EX28F: 5'-AATGATGCATATAGCCGCAAC-3', *ASPM*-EX28R: 5'-TGGTAGAAACAATACTGCC-TA-3',产物扩增长度约为942 bp。PCR扩增体系包括TaKaRa商品化*LATaq*预混液12.5 μL,浓度为5 mol/L甜菜碱5 μL,浓度为10 μmol/L的正、反向引物各1 μL,浓度为45 ng/μL样本DNA 1.5 μL,无核酸水至25 μL;PCR反应条件为94℃预变性5 min;94℃变性30 s,59℃退火30 s,72℃延伸45 s,进行40个循环;最后72℃延伸10 min。PCR产物送至天一辉远广州基因科技有限公司进行Sanger测序,并参照美国医学遗传学与基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)评级指南^[3]对相关位点致病性进行评估分析。

2 结果

2.1 高通量测序结果

在*ASPM*基因(NM_018136)上发现与疾病相

关的变异位点: c.6970dupA (p.R2324Kfs*49) 杂合复合 c.7541delA (p.Y2514Ffs*31) 杂合变异。



注:A. 母亲位点验证结果(野生型); B. 父亲位点测序结果(野生型); C. 父亲位点验证结果(c.6970dupA 杂合); D. 母亲位点验证结果(c.7541delA 杂合); E、F. 胎儿位点验证结果(c.6970dupA、c.7541delA 复合杂合)。

图2 ASPM 基因变异位点(NM_018136)sanger 测序结果

Figure 2 Sanger sequencing of ASPM gene mutation sites

3 讨论

大脑的体积及脑回数量与神经元的数量有关,而神经元的数量和大脑本身的结构复杂度又与差异化的认知功能密切相关。但这并不意味着大脑越大认知功能就会表现得越好,相比于小头畸形的“巨脑症”同样也有智力低下的表现,由此可知正常尺寸的大脑才能正常发挥脑功能不可替代的重要作用^[4]。MCPH 是一种神经源性有丝分裂疾病,其临床特征是出生时出现小头畸形和非进行性智力低下,但患者的神经元迁移、凋亡和功能正常。已有的研究表明遗传和环境原因均可导致该疾病的发生^[5-6]。查询 OMIM 数据库发现,迄今为止已经命名的来自世界各地不同人群的 MCPH 基因座(MCPH1-MCPH28)共计 28 个,其中与 MCPH5 相关 ASPM 基因的变异报道最为丰富^[7-11]。由于 ASPM 属于较早发现的 MCPH 蛋白,因而此类蛋白相关动物模型建立亦较多^[12]。

ASPM 基因位于 1q31.3 染色体上,包含 62 567 bp,3 477 个氨基酸,28 个外显子,其编码的蛋白存在于有丝分裂过程中的纺锤体和中心体上。该基因结构域包括一个 N 端、一个 8IIQ(异亮氨酸-谷氨酰胺)结构域和一个 Calponin 同源结构域和一个 C 端^[13]。该基因与小头畸形间的关系目前研究已较为明确^[1, 14]。Fujimori 等^[15]的研究亦表明 ASPM 对神经干/祖细胞的增殖和分化至关重要。Gemma 等^[16]也发现 ASPM 在神经发生开始和早期

2.2 sanger 测序验证结果

正常对照、父母和胎儿相应变异位点 sanger 测序结果见图 2。验证结果与高通量测序结果一致。

阶段表达很高,随着神经发生的进行逐渐减少。Buchman 等^[17]的研究同样认为 ASPM 在促进 Wnt 介导的神经发生过程中提供了“动力”的作用,该基因的正确表达对于神经发生和神经元迁移至关重要。上述研究均进一步支持 ASPM 基因致病变异与神经发育异常会导致小头畸形的产生,此外动物实验^[18-19]也证实了该结论。

由于存在不良孕产史且表型相似,临床怀疑遗传性疾病的可能性较大,因而本次妊娠在超声再次发现胎儿头围偏小时孕妇要求进行产前诊断。后续高通量测序发现了与疾病相关的 ASPM 基因上存在 c.6970dupA 复合 c.7541delA 杂合变异,其中 c.7541delA 为碱基缺失改变,该缺失变异使得后续阅读编码框发生了移码改变,进而引起编码功能蛋白的改变,该变异遗传自母亲,后续 sanger 测序验证也证实了该检测结果;除此变异外,在 ASPM 基因上还发现了 c.6970dupA 杂合变异,该变异不仅使第 2 324 位密码子发生改变(Arg2324Lys),同时由于碱基的插入使得后续阅读框同样发生了移码改变,最终在第 2 373 位密码子变为终止密码子,从而导致编码蛋白提前终止,正常合成的功能蛋白发生截短,该变异遗传自父亲,后续同样使用 sanger 测序的方法对其进行了验证,结果一致。上述变异位点查阅相关数据库及国内外文献资料,均未见有病例报道。有关 ASPM 基因的变异位点查询 Clinvar 数据库得知,目前记录的致病和疑似致病变异当中,移码变异

所占比例接近一半(109/243),而包括良性、疑似良性的变异位点中均未记录有框移码变异(0/314),通过变异人群频率、遗传模式、文献报道及蛋白功能影响等信息,结合生物信息学软件预测,根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南^[3],判定该基因2个位点的变异性质均为“疑似致病”,2PM+2PP,即2个中等和2个支持证据。

国内外关于小头畸形的文献报道目前仍较为有限,疾病的相关发病机制仍处于研究当中。针对小头畸形的最新定义为临床进行疾病的诊断提供了科学依据,也进一步降低了假阳性率。但同时也应该考虑到对于部分存在胎儿头围偏小(>2SD, <3SD)但超声结果未达到该诊断标准的受孕家庭,如果仅依据测量值来进行该疾病的早期诊断依然存在一定的局限性和漏诊的可能性,且由于超声的头围测量值会由于超声医生本身的技术水平、胎儿孕周大小而存在一定差异,因而更加科学的方法应该是同时结合超声、家族史或不良孕产史等临床信息,必要时联合目前成熟开展的高通量测序进行产前分子诊断以明确致病因素。本研究在结合临床超声检测结果及孕妇类似不良孕产史进行综合判断,分析认为胎儿小头畸形的可能性较大,后续采用高通量测序方法进行产前分子诊断,发现了与疾病相关的 *ASPM* 基因上存在疑似致病变异位点,研究结果不仅扩充了小头畸形的基因变异谱,也为后续临床医生为该家庭提供遗传建议及临床决策提供了科学依据。

参考文献

- [1] Naveed M, Kazmi SK, Amin M, et al. Comprehensive review on the molecular genetics of autosomal recessive primary microcephaly (MCPH) [J]. *Genet Res (Camb)*, 2018, 100:e7.
- [2] 杨娥,明秀. 2019年加拿大妇产科医师协会(SOGC)“产前确认小头畸形的调查和管理”指南解读[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(6):467-468+472.
- [3] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17(5):405-424.
- [4] 刘庭湘,包蕾,吴仕孝. 单纯性巨脑症1例报道[J]. *新生儿科杂志*, 2000, 15(5):223.
- [5] Darvish H, Esmaeeli-Nieh S, Monajemi GB, et al. A clinical and molecular genetic study of 112 Iranian families with primary microcephaly [J]. *J Med Genet*, 2010, 47(12):823-828.
- [6] Faheem M, Naseer MI, Rasool M, et al. Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview [J]. *BMC Med Genomics*, 2015, 8(Suppl 1):S4.
- [7] Okamoto N, Kohmoto T, Naruto T, et al. Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in *ASPM* [J]. *Hum Genome Var*, 2018, 5:18015.
- [8] Nakamura K, Inui T, Miya F, et al. Primary microcephaly with anterior predominant pachygyria caused by novel compound heterozygous mutations in *ASPM* [J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 52(5):e7-e8.
- [9] Khan A, Wang R, Han S, et al. Identification of a Novel Nonsense *ASPM* Mutation in a Large Consanguineous Pakistani Family Using Targeted Next-Generation Sequencing [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2018, 22(3):159-164.
- [10] 缪勤飞,马红霞,陈志红,等. *ASPM* 突变致小头畸形1例报告及文献回顾[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(5):359-362.
- [11] Mahmood S, Ahmad W, Hassan MJ. Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6:39.
- [12] 王玉杰,周小坤,徐丹. 常染色体隐性遗传小头畸形相关蛋白研究进展[J]. *遗传*, 2019, 41(10):905-918.
- [13] Kouprina N, Pavlicek A, Collins NK, et al. The microcephaly *ASPM* gene is expressed in proliferating tissues and encodes for a mitotic spindle protein [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(15):2155-2165.
- [14] Singh SV, Staes N, Guevara EE, et al. Evolution of *ASPM* coding variation in apes and associations with brain structure in chimpanzees [J]. *Genes Brain Behav*, 2019, 18(7):e12582.
- [15] Fujimori A, Itoh K, Goto S, et al. Disruption of *Aspm* causes microcephaly with abnormal neuronal differentiation [J]. *Brain Dev*, 2014, 36(8):661-669.
- [16] Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? [J]. *Trends Genet*, 2009, 25(11):501-510.
- [17] Buchman JJ, Durak O, Tsai LH. *ASPM* regulates Wnt signaling pathway activity in the developing brain [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(18):1909-1914.
- [18] Pulvers JN, Bryk J, Fish JL, et al. Mutations in mouse *Aspm* (abnormal spindle-like microcephaly associated) cause not only microcephaly but also major defects in the germline [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(38):16595-16600.
- [19] Johnson MB, Sun X, Kodani A, et al. *Aspm* knockout ferret reveals an evolutionary mechanism governing cerebral cortical size [J]. *Nature*, 2018, 556(7701):370-375.

· 论 著 ·

奥美拉唑、伊托必利结合阿卡波糖治疗老年慢性胃炎合并血糖异常的疗效及其对 HDL-C、HbA1c 水平的影响

孔玲玲* 张中唐 任婷婷

[摘要] 目的 探讨奥美拉唑、伊托必利结合阿卡波糖治疗老年慢性胃炎合并血糖异常的疗效及对高密度脂蛋白(HDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平的影响。方法 选取2019年6月至2022年6月于安徽省合肥庐江县人民医院就诊的92例老年慢性胃炎合并血糖异常患者,患者均采用医生主导的饮食干预方案,并且根据用药方案将患者分为观察组(予奥美拉唑、伊托必利结合阿卡波糖治疗, $n=46$)和对照组(予奥美拉唑结合伊托必利治疗, $n=46$)。比较两组的临床疗效、血糖指标、幽门螺杆菌(Hp)清除率变化情况、不良反应发生率以及 HDL-C、HbA1c 水平。结果 观察组的总有效率为 97.83% 明显高于对照组的 82.61%, 差异具有统计学意义($\chi^2=4.434, P<0.05$)。治疗后, 观察组的空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2 hPG)、HbA1c 水平明显低于对照组, HDL-C 水平明显高于对照组, 差异具有统计学意义($t=5.324, 2.807, 3.677, 2.241, P<0.05$)。观察组的 Hp 清除率为 97.83% 明显高于对照组的 80.43%, 差异具有统计学意义($\chi^2=7.181, P<0.05$)。观察组的不良反应总发生率为 4.35%, 明显低于对照组的 17.39%, 差异具有统计学意义($\chi^2=4.039, P<0.05$)。结论 奥美拉唑、伊托必利结合阿卡波糖治疗老年慢性胃炎合并血糖异常具有明显的临床疗效, 能够明显降低患者的血糖水平并清除幽门螺杆菌, 不良反应少, 且能够升高 HDL-C 水平并降低 HbA1c 水平。

[关键词] 奥美拉唑; 伊托必利; 阿卡波糖; 老年; 慢性胃炎; 血糖异常

Efficacy of omeprazole, itopride and acarbose in the treatment of elderly chronic gastritis with abnormal blood glucose and their effects on HDL-C and HbA1c levels

KONG Lingling*, ZHANG Zhongtang, REN Tingting

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

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the efficacy of omeprazole, etopride and acarbose in the treatment of elderly chronic gastritis with abnormal blood glucose and their effects on the levels of high-density lipoprotein (HDL-C) and glycosylated hemoglobin (HbA1c). **Methods** A total of 92 elderly patients with chronic gastritis combined with abnormal blood glucose were selected from June 2019 to June 2022. All patients were treated with doctor-led dietary intervention, and were divided into the observation group (omeprazole, itopride combined with acarbose, $n=46$) and the control group (omeprazole combined with itopride, $n=46$). The clinical efficacy, blood glucose index, the change of *Helicobacter pylori* (Hp) clearance, the incidence of adverse reactions and the levels of HDL-C and HbA1c were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group was 97.83%, which was significantly higher than that in the control group (82.61%) ($\chi^2=4.434, P<0.05$). After treatment, the fasting blood glucose (FPG), 2h postprandial blood glucose (hPG) and HbA1c levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, while HDL-C levels were significantly higher than those in the control group, with statistically significant differ-

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(1704f0804023)

作者单位:安徽省庐江县人民医院药学部,安徽,庐江 231500

*通信作者:孔玲玲, E-mail: killer822520@126.com

ences ($t=5.324, 2.807, 3.677, 2.241, P<0.05$). The clearance rate of Hp in the observation group was 97.83%, which was significantly higher than that in the control group (80.43%) ($\chi^2=7.181, P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group was 4.35%, which was significantly lower than that in the control group (17.39%), with a statistically significant difference ($\chi^2=4.039, P<0.05$). **Conclusion** Omeprazole, Itopride and Acarbose have obvious clinical efficacy in the treatment of elderly chronic gastritis with abnormal blood glucose, which can significantly reduce the blood glucose level of patients and eliminate *Helicobacter pylori*, with less adverse reactions, and can increase the HDL-C level and reduce the HbA1c level.

[KEY WORDS] Omeprazole; Itobili; Acarbose; Old age; Chronic gastritis; Abnormal blood glucose

血糖异常以及慢性胃炎是老年人群体常见的慢性疾病之一,其发病率较高且对患者的影响较大。常在发病后出现上腹痛、上腹胀、早饱、嗝气、恶心、食欲不振、反酸、血糖水平升高等临床表现,甚至会出现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染的现象,患者若不能得到及时的救治,会出现较为严重的影响^[1]。目前已有相关研究表明,老年慢性胃炎合并血糖异常能够通过药物治疗得到有效控制以及管理^[2]。奥美拉唑作为能够有效地抑制胃酸分泌的一种质子泵抑制剂,能够在保护胃粘膜同时充分地发挥药物的治疗效果,而伊托必利作为胃动力药,同时具有乙酰胆碱酯酶抑制剂和多巴胺 D2 受体阻断剂的作用,其与质子泵抑制剂联合使用,能够有效地提高患者的治疗效果^[3]。阿卡波糖作为一类 α -糖苷酶抑制剂,是临床上常见的降糖药物,减少肠道吸收葡萄糖,同时还能够促进肠抑胃肽的分泌。据此,本研究选取 92 例老年慢性胃炎合并血糖异常患者的临床资料进行研究,旨在探讨奥美拉唑、伊托必利结合阿卡波糖治疗老年慢性胃炎合并血糖异常的疗效及对高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL - C)、糖化血红蛋白(Hemoglobin A1C, HbA1C),水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月于安徽省合肥市庐江县人民医院就诊的 92 例老年慢性胃炎合并血糖异常患者,根据用药方案将患者分为观察组(予奥美拉唑、伊托必利结合阿卡波糖治疗, $n=46$)和对照组(予奥美拉唑结合伊托必利治疗, $n=46$)。纳入标准:①符合慢性胃炎的相关诊断标准^[4];②符合血糖代谢异常诊断标准^[5]:空腹血糖受损,空腹血糖 6.1~7.0 mmol/L。排除标准:①合并消化

道出血、肺部感染等并发症;②血液系统疾病者;③对本研究涉及药物过敏者;④合并精神类疾病者。对照组男 24 例,女 22 例;年龄平均(66.46 ± 3.22)岁;发病时间平均(5.63 ± 1.12)年。观察组男 26 例,女 20 例;年龄平均(65.35 ± 3.45)岁;发病时间平均(5.77 ± 1.09)年。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者均接受伊托必利联合奥美拉唑治疗。盐酸伊托必利(厂商:迪沙药业集团有限公司,国药准字 H20031270), 20 mg/次, 3 次/d;奥美拉唑(厂商:常州四药制药有限公司,国药准字 H10950086)口服, 20 mg/次, 2 次/d。

观察组在对照组的基础上,联合阿卡波糖进行治疗。阿卡波糖(厂商:拜耳医药保健公司,国药准字 H19990205),用药第 1~3 周, 50 mg/次, 3 次/d;用药 4~8 周,由主治医师根据疗效判断是否需要调整剂量,若疗效不明显,调整至 100 mg/次, 3 次/d,若患者存在不适,则需调整剂量或减少剂量。两组患者均持续治疗 8 周。

1.3 指标检测及疗效判定方法

1.3.1 临床疗效

患者治疗后血糖指标稳定,且胃炎症状得到缓解,未出现胃溃疡、胃出血、贫血等并发症症状即为显效;患者治疗后症状有所改善,且相关指标均恢复正常,未出现明显并发症即为有效;患者治疗后症状仍然存在,且无明显好转即为无效。总有效率= $[(\text{显效}+\text{有效})/\text{总例数}] \times 100\%$ ^[6]。

1.3.2 血清学指标检测

治疗前后分别禁食 10 h 后抽取患者的肘静脉血 5 mL, 3 000 r/min, 半径 5 cm 离心 10 min, 取上清液待检,采用全自动生化分析仪(厂商:日立高新技术公司,型号:7600-020 型)测定空腹血糖

(fasting plasma glucose, FBG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C),以两块去油包调料的餐面作为进食标准,在餐后2 h抽取静脉血5 mL,3 000 r/min,半径10 cm离心10 min,测定餐后2小时血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2 hPG),并采用化学发光免疫法分析法测定糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c)水平。试剂盒均由四川迈克科技股份有限公司提供。

1.3.3 Hp清除率

患者治疗后无法检测到Hp阳性称为完全清除,患者治疗后的Hp阳性<65%称为部分清除, Hp清除率=[(完全清除+部分清除)/总例数]×100%^[2]。

1.3.4 不良反应发生情况

不良反应发生率=[(嗜睡+头晕+恶心+反酸+腹痛+皮疹)/总例数]×100%。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,同组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料均以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有

统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组的总有效率为97.83%明显高于对照组的82.61%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床疗效对比 [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	46	17(36.96)	28(60.87)	1(2.17)	45(97.83)
对照组	46	13(28.26)	25(54.35)	8(17.39)	38(82.61)
χ^2 值					4.434
P 值					0.035

2.2 两组患者治疗前后血清学指标对比

治疗前,两组FPG、2 hPG、HDL-C、HbA1c水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组的FPG、2 hPG、HbA1c水平均低于治疗前,HDL-C水平高于治疗前,且观察组的FPG、2 hPG、HbA1c水平均低于对照组,HDL-C水平高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后血清学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	FPG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		HbA1c(%)		HDL-C(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	6.81±1.26	4.20±1.22 ^a	8.57±1.23	6.55±1.27 ^a	9.26±1.45	7.01±1.30 ^a	0.97±0.23	1.34±0.37 ^a
对照组	46	6.90±1.33	5.64±1.37 ^a	8.54±1.40	7.32±1.36 ^a	9.33±1.43	8.03±1.36 ^a	0.96±0.25	1.16±0.40 ^a
t 值		0.333	5.324	0.109	2.807	0.233	3.677	0.200	2.241
P 值		0.740	<0.001	0.913	0.006	0.816	<0.001	0.842	0.028

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者Hp清除率比较

观察组的Hp总清除率为97.83%明显高于对照组的80.43%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者Hp清除率比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of Hp clearance rate between two groups [$n(\%)$]

组别	n	清除	残余
观察组	46	45(97.83)	1(2.17)
对照组	46	37(80.43)	9(19.57)
χ^2 值			7.181
P 值			0.007

2.4 两组不良反应发生率比较

观察组的不良反应发生率为4.35%,明显低于

对照组的17.39%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

我国慢性胃炎的发病率高居世界首位,且在近几年均呈现上升的趋势,该病极易发展,容易对患者的生命安全造成威胁^[7]。血糖异常引发的疾病为糖尿病,这种疾病带来的影响会伴随患者终身,其主要的病因为胰岛素分泌异常以及相关的生物作用损害,其后果主要有机体各类组织、器官以及神经、血管等出现慢性损伤,使得血糖水平持续异常^[8-9]。血糖异常以及慢性胃炎均会导致胃泌素的过度分泌,导致迷走神经受损,最终可能造成神经

表4 两组不良反应发生率比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reaction rates between the two groups [n(%)]

组别	n	嗜睡	头晕	恶心	反酸	腹痛	皮疹	总发生率
观察组	46	0(0.00)	0(0.00)	1(2.17)	1(2.17)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.35)
对照组	46	1(2.17)	1(2.17)	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	2(4.35)	8(17.39)
χ^2 值								4.039
P值								0.045

病变等后果。而糖尿病会导致神经功能紊乱,导致胃张力缺乏、胃动力紊乱等,因此慢性胃炎患者常合并血糖异常出现,应及时地给予药物治疗干预。

本研究结果显示,观察组的总有效率、Hp 总清除率明显高于对照组;且观察组的不良反应发生率明显低于对照组;治疗后,观察组的血糖、HbA1c 水平低于对照组,观察组的 HDL-C 水平明显高于对照组。提示奥美拉唑、伊托必利联合阿卡波糖治疗老年慢性胃炎合并血糖异常具有较佳的临床疗效,能够有效地降低患者的血糖、HbA1c 水平并且提高 HDL-C 水平,且具有较高的安全性。目前临床上治疗慢性胃炎合并血糖异常常采用抑酸药和促胃动力药物联合使用,但部分患者单一用药治疗效果欠佳。通过联合阿卡波糖进行治疗,能够更有针对性地降低患者的血糖、血脂水平,以达到更佳临床疗效。其中奥美拉唑可以用于治疗任何原因引起的胃酸分泌过多以及需要抑制胃酸分泌的疾病,是一种脂溶性的质子泵抑制剂,该药物成分中的苯并咪唑类化合物能够抑制胃酸的分泌从而达到中和胃酸的效果。此外该药物中的胃壁细胞 H⁺-K⁺-ATP 酶系质子泵,患者服用奥美拉唑后,促进其体内的 H⁺ 的生成^[10]。伊托必利作为新型促肠胃双动力药品,能够很好地阻断多巴胺 D₂ 受体,是一种具有较好药效并安全可靠的促胃动力药物^[11]。阿卡波糖作为一种 α -葡萄糖苷酶抑制剂,与寡糖具有相似的结构,并且可以在小肠细胞内与 α -葡萄糖苷酶特异性结合,从而降低机体分解葡萄糖的速度,使得葡萄糖被吸收的速度减慢,从而降低餐后高血糖现象的出现^[12]。同时,阿卡波糖能够抑制患者消化道吸收糖类的功能,同时提高胰高血糖素样多肽-1 以及胆囊收缩素的释放水准,最终达到降低餐后血糖含量的作用^[13]。在结合促肠胃动力药物以及抑酸药后可以促进胃泌素分泌,将胃窦的收缩增强并且减轻胃粘膜炎症损伤的程度,三者联合用药可以改善患者血糖异常的现象,并改善患者的临床症状。

综上所述,奥美拉唑、伊托必利结合阿卡波糖治疗老年慢性胃炎合并血糖异常具有明显的临床

疗效,能够明显降低患者的血糖水平并清除幽门螺杆菌,不良反应少,且能够升高 HDL-C 水平并降低 HbA1c 水平。

参考文献

- [1] Radionova TO, Skrypnyk IM, Maslova GS. Do H. Pylori status and small intestinal bacterial overgrowth determine the clinical course of chronic active gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Wiad Lek, 2020, 73(6): 1223-1228.
- [2] 钟锡新. 雷贝拉唑联用伊托必利治疗糖尿病合并慢性胃炎的效果及并发症发生情况 [J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(7): 62-66.
- [3] 李怡卓. 伊托必利联合奥美拉唑治疗反流性食管炎的效果 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(22): 4112-4113.
- [4] 张声生, 唐旭东, 黄穗平, 等. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 3060-3064.
- [5] 胥华猛, 张金花, 姚建荣. 妊娠期糖尿病孕妇产后血糖异常影响因素及 HbA1c、FPG 预测价值 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(5): 1040-1044.
- [6] 阎小宁, 陈强, 郭艺静. 雷贝拉唑四联疗法治疗 HP 感染合并 2 型糖尿病疗效观察 [J]. 海南医学, 2019, 30(20): 2618-2618.
- [7] 王彩霞, 秦进, 池玉晓. 郑州市中青年慢性胃炎发病危险因素研究 [J]. 华南预防医学, 2022, 48(7): 857-860.
- [8] Zulfiqar AA, Boulefred A, Dembélé IA, et al. Diabetes and frailty in the elderly. A prospective study of an outpatient population supported by general practitioners [J]. Rev Med Liege, 2021, 76(11): 817-823.
- [9] 王洪亮. 四君子汤加味治疗糖尿病合并慢性胃炎的效果 [J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(19): 93-95+103.
- [10] 廖大敏, 田巍, 余玉婷. 奥美拉唑的药学药理与临床应用研究 [J]. 江西化工, 2022, 38(2): 57-59.
- [11] Janiak M. Itopride in treatment of laryngopharyngeal symptoms of gastroesophageal reflux disease [J]. Otolaryngol Pol, 2021, 75(6): 38-44.
- [12] Wang Y, Dai K, Xie K, et al. Biosynthesis and regulatory mechanism of acarbose and its structural analogs: a review [J]. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao, 2022, 38(2): 605-619.
- [13] Khalid MF, Rehman K, Irshad K, et al. Biochemical Investigation of Inhibitory Activities of Plant-Derived Bioactive Compounds Against Carbohydrate and Glucagon-Like Peptide-1 Metabolizing Enzymes [J]. Dose Response, 2022, 20(2): 15593258221093275.

Xpert MTB/RIF Ultra 在快速检测结核分枝杆菌和利福平耐药中的应用

王焱 林珍丽 陈新朝 黄明翔*

[摘要] 目的 探讨 Xpert MTB/RIF Ultra 在快速检测结核分枝杆菌和利福平耐药中的应用价值。方法 收集 2019 年 12 月至 2020 年 5 月就诊于福州肺科医院的 447 例疑似肺结核患者的痰标本, 分别进行 MGIT960 液体培养及药敏、Xpert MTB/RIF(Xpert)和 Xpert Ultra 检测, 将检出 MTB 的菌株和痰液进行 *rpoB* 基因 Sanger 测序。以临床诊断结果为参照, 比较 MGIT960 液体培养、Xpert、Xpert Ultra 检测 MTB 的敏感度和特异度; 分别以液体药敏和测序结果为金标准, 评价 Xpert Ultra 检测 MTB 利福平耐药性的效能。结果 以临床确诊为参照, Xpert Ultra 敏感度高于液体培养和 Xpert, 差异有统计学意义 ($\chi^2=28.97, 164.86, P$ 均 <0.05), 特异度与液体培养和 Xpert 比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。分别以利福平液体药敏表型结果和 *rpoB* 基因测序结果为金标准, Xpert Ultra 的敏感度为 88.89% 和 93.75%。同时经测序分析, 35 例利福平耐药样本中, *rpoB* 的 531 位点突变最为常见, 占 48.57%。结论 Xpert Ultra 能快速检测痰液中的 MTB 及其利福平耐药性, 对肺结核早期诊疗有良好的临床应用价值, 适合在各级实验室推广。

[关键词] Xpert MTB/RIF Ultra; 结核分枝杆菌; 利福平; 耐药

Application of Xpert MTB/RIF Ultra in rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance

WANG Yao, LIN Zhenli, CHEN Xinchao, HUANG Mingxiang*

(Department of Laboratory Medicine, Fuzhou Pulmonary Hospital & Fujian Medical University Clinical Teaching Hospital, Fuzhou, Fujian, China, 350008)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the application value of Xpert MTB/RIF Ultra for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* (TB) and its rifampicin resistance. **Methods** From December 2019 to May 2020, sputum specimens from 447 suspected TB patients attending Fuzhou Pulmonary Hospital were collected and tested for MGIT960 liquid culture and drug sensitivity. MGIT960 liquid culture and drug susceptibility, Xpert MTB/RIF (Xpert) and Xpert Ultra detection were carried out, and the strains and sputum with MTB detected were subjected to *rpoB* gene Sanger sequencing. The sensitivity and specificity of MGIT960 liquid culture, Xpert, and Xpert Ultra in detecting MTB were compared based on clinical diagnosis results; the effectiveness of Ultra in detecting rifampicin resistance in MTB was evaluated using liquid drug sensitivity and sequencing results as gold standards, respectively. **Results** Taking the clinical diagnosis result as a reference, the sensitivity of Xpert Ultra was higher than that of liquid culture and Xpert, and the difference was statistically significant ($\chi^2=28.97, 164.86, P<0.05$), but there was no significant difference in specificity between liquid culture and Xpert ($P>0.05$). The sensitivity of Xpert Ultra was 88.89% and 93.75% using rifampicin liquid phenotyping results and *rpoB* gene sequencing results as the gold standards, respectively. Furthermore, mutations at locus 531 in *rpoB* were the most common in 35 rifampicin-resistant samples by sequencing

基金项目:福建省卫生健康中青年骨干人才培养项目(2019GZQN-89)

作者单位:福建医科大学教学医院福州肺科医院检验科,福建,福州 350008

*通信作者:黄明翔, E-mail: hmg119@163.com

analysis, accounting for 48.57%. **Conclusions** Xpert Ultra can provide rapid detection of MTB and its rifampicin resistance in sputum, and has good clinical value for early diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis and is suitable for promotion in laboratories at all levels.

[**KEY WORDS**] Xpert MTB/RIF Ultra; Mycobacterium tuberculosis; Rifampicin; Drug resistance

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染引起的一种慢性传染病,目前仍然是导致单一传染病死亡的主要原因之一^[1]。我国是TB高负担国家,耐药结核病(Drug Resistant Tuberculosis, DR-TB)的控制形势尤其严峻。涂片抗酸染色简便易行,但其敏感度低,漏诊率高;MGIT 960液体培养法(液体培养)是MTB病原学检测的金标准,然而获得培养和药敏结果耗时过长^[2],无法满足临床快速诊断TB并得到可靠药敏结果的需求。

近年,分子生物学检测技术兴起,Xpert及其二代产品Xpert Ultra均可快速检测MTB及其利福平耐药性。已有国外研究表明Xpert Ultra检出MTB灵敏度更高,可提高涂阴肺结核的诊断。在TB低负担国家中,Xpert Ultra检出MTB的特异性与Xpert相当,高达95%^[3-4]。目前国内尚未有Xpert Ultra应用于大规模肺结核痰样本量的研究。本文通过对Xpert Ultra、Xpert与液体培养在痰标本中检测MTB的结果进行比较,并分析Xpert Ultra、液体药敏和Sanger测序检测利福平耐药的一致性,初步探讨Xpert Ultra在临床结核病诊疗中的应用价值。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2019年12月至2020年5月福州肺科医院疑似肺结核患者447例为研究对象,所有研究对象均已签署知情同意书(福州肺科医院伦理委员会批件号:2018-008(科研)-01)。纳入标准:具有肺结核可疑症状、体征且近6个月内未使用过抗结核药。临床诊断标准:参考《WS288-2017肺结核诊断》^[5]。对Xpert Ultra结果与临床诊断不符的患者,对其进行6个月随访,以确认最终临床诊断。临床最终确诊为活动性肺结核234例,其中男性185例、女性49例,平均年龄(49.82±16.49);非结核分枝杆菌(non-tuberculosis mycobacteria, NTM)肺部感染12例;其他肺部疾病201例。172例Xpert Ultra检出MTB的患者依据入组前抗结核治

疗情况,分为初治患者117例,复治患者55例。

1.2 主要仪器和试剂

BACTEC MGIT960液体培养系统及配套培养、药敏试剂购自美国BD公司;GeneXpert Dx检测系统及配套Xpert、Xpert Ultra检测试剂盒购自美国Cepheid公司;抗酸染色液购自珠海贝索生物技术有限公司;结核分枝杆菌抗原MPT64检测试剂盒购自Standard Diagnostic公司。

1.3 试验方法

1.3.1 痰涂片及抗酸染色镜检

留取合格的痰样本:性状一般为干酪痰、血痰或黏液痰,标本量一般在3~5 mL。

痰抗酸染色并镜检:按照《中国结核病防治规划·痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册》^[6]中的标准操作程序执行并报告结果。依据镜下抗酸杆菌量进行判读,结果分为阴性(-)和阳性(1+~4+),本研究以1+及以上为涂片阳性。

1.3.2 MGIT960液体培养

严格按照BACTEC MGIT 960系统操作说明书进行培养。用4% N-乙酰-L-半胱氨酸-NaOH进行处理,将处理后的标本接种于含营养添加剂及抑制剂的MGIT液体培养管进行液体培养。仪器自动报阳后对培养物进行菌种鉴定。

1.3.3 菌种鉴定

采用免疫法,遵循试剂盒生产商提供的实验步骤,通过检测阳性培养物中MTB特异抗原MPT64鉴定菌种。

1.3.4 MGIT960液体药敏试验

对菌种鉴定为MTB的菌株采用比例法对四种一线药物链霉素、利福平、异烟肼、乙胺丁醇进行药物敏感性试验,其中利福平的浓度为1.0 μg/mL,由仪器自动判读结果。

1.3.5 Xpert和Xpert Ultra检测

根据试剂配套操作说明书,取痰液置于无菌痰杯中,1:2加入样本处理液,旋紧杯盖,用力振荡10~20次,室温下静置15 min,在静置5~10 min时再次用力振荡10~20次,使痰充分液化。取2 mL液化后的痰液加入反应盒,将反应盒置于检测模

块,仪器开始自动检测,Xpert检测耗时2h、Xpert Ultra检测耗时80min,检测程序运行结束系统可自动读出MTB检测结果与利福平耐药结果。

1.3.6 rpoB 基因序列检测

将液体培养阳性的MTB菌株及Xpert、Xpert Ultra检测阳性但培养阴性的痰液进行rpoB基因Sanger测序,由广州金域医学检验中心有限公司完成。

1.4 统计学处理

使用SPSS 26.0统计软件进行数据处理及统计分析,计数资料以n(%)表示,行 χ^2 检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 涂片抗酸染色结果

447例疑似肺结核患者中,阳性79例,确诊肺结核患者74例,余下5例患者最终诊断为NTM所致肺部感染。

2.2 三种检测方法的阳性率比较

对447例疑似肺结核患者痰样本分别行液体培养、Xpert Ultra和Xpert检测,三种检测方法阳性率比较,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.3 三种方法检测MTB患者的效能

在447例疑似肺结核患者中,以最终确诊结果为参照,用Xpert Ultra、Xpert和液体培养检测

表1 三种检测方法阳性率比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of positive rate of three methods [n(%)]

方法	n	阳性	阴性
Xpert Ultra	447	177(39.6)	270(60.4)
Xpert	447	164(36.7)	283(63.3)
液体培养	447	108(24.2)	339(75.8)
χ^2 值		27.007	
P值		0.000	

MTB,三种方法敏感度分别为73.50%、68.80%和46.15%,特异度分别为97.2%,98.59%和100%。见表2。

2.4 Xpert Ultra 菌量分级与Xpert、液体培养和涂片结果的比较

Xpert在“微量”和“极低”这两个级别检出率为72.09%(31/43),在“低”、“中”和“高”三个级别的检出率99.22%(128/129),差异有统计学意义(P<0.05);在“微量”和“极低”的样本中,液体培养的检出率仅为27.90%(12/43);而在“低”及以上三个级别的样本中,阳性率达66.67%(86/129),差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.5 Xpert Ultra 检测利福平耐药性的结果

经液体培养阳性的108例样本中,Xpert Ultra未检出MTB的10例被排除,另有“RIF Resistance不明确”5例也被排除,共93例样本纳入统计分析。以液体药敏为标准,Xpert Ultra检出利福平耐药的敏感度为88.89%,阳性预测值为100%,结果与液体药敏高度一致(kappa=0.928)。见表4。

表2 以临床诊断为标准三种检测方法的结果比较

Table 2 Comparison of three detection methods based on the clinical diagnosis

检测方法	敏感度(%) (95% CI)	特异度(%) (95% CI)	阳性预测值(%) (95% CI)	阴性预测值(%) (95% CI)
Xpert Ultra	73.50(67.5~78.75)	97.65(94.62~98.99)	97.18(93.56~98.79)	77.04(71.66~81.65)
Xpert	68.80(62.6~74.4)	98.59(95.94~99.52)	98.17(94.76~99.38)	74.20(68.81~78.95)
液体培养	46.15(39.88~52.55)	100(98.23~100)	100(96.57~100)	62.83(57.57~67.81)

表3 Xpert Ultra 各含菌量级别样本同时行Xpert、液体培养法和涂片法的结果分布情况 [n(%)]

Table 3 The distribution of Xpert Ultra samples with different levels of bacteria detected by Xpert, liquid culture and smear method [n(%)]

Xpert Ultra 分级	n	Xpert		液体培养法		涂片法		χ^2 值	P值
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性		
未检出	62	2(3.25)	60(96.77)	10(16.13)	52(83.87)	0(0)	62(100)	14.966	<0.05
微量	16	12(75.00)	4(25.00)	6(37.50)	10(62.50)	2(12.50)	14(87.5)	13.029	<0.05
极低	27	19(70.37)	8(29.63)	6(22.22)	21(77.78)	2(7.41)	25(92.59)	26.333	<0.05
低	54	53(98.15)	1(1.85)	28(51.85)	26(48.15)	13(24.07)	41(75.93)	62.093	<0.05
中	29	29(100)	0(0)	22(75.86)	7(24.14)	16(55.17)	13(44.83)	16.491	<0.05
高	46	46(100)	0(0)	36(78.26)	10(21.74)	41(89.13)	5(10.87)	11.220	<0.05
总计	234	161(68.80)	73(31.70)	108(46.15)	126(53.85)	74(31.62)	160(68.38)	65.755	<0.05

表4 Xpert Ultra 检测利福平耐药性的结果 [n(%)]

Table 4 The results of Xpert Ultra in detecting rifampicin resistance [n(%)]

利福平耐药相关的 <i>rpoB</i> 基因突变检测结果	液体药敏			敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	Kappa 值	
	耐药	敏感	小计						
Xpert Ultra	耐药检出	16(88.89)	0(0)	16	88.89	100.00	100.00	97.40	0.928
	耐药未检出	2(11.11)	75(100.00)	77					
	小计	18	75	93					

2.6 Xpert Ultra 利福平 *rpoB* 基因检测结果

159 例 Xpert Ultra 和 Xpert 同时检出 MTB 的样本中,排除 17 例 Xpert Ultra 和 Xpert 检测结果为“RIF Resistance 不明确”的样本(主要为 MTB 检测结果为“极低”和“微量”两个级别),共 142 例样

本纳入统计。以 *rpoB* 基因 Sanger 测序结果为金标准, Xpert Ultra 检出利福平耐药 30 例,仅 2 例未检出,敏感度为 93.75%,其与基因测序、Xpert 的结果具有高度的一致性, kappa 值均达到 0.959。见表 5。

表5 三种分子检测方法检测利福平 *rpoB* 基因的结果比较 [n(%)]Table 5 Comparison of the results of three molecular assays for the detection of the rifampicin *rpoB* gene [n(%)]

利福平耐药相关的 <i>rpoB</i> 基因突变检测结果	Xpert				Sanger 测序				
	耐药检出	耐药未检出	总计	Kappa 值	RIF 耐药	RIF 敏感	总计	Kappa 值	
Xpert Ultra	耐药检出	30(93.75)	0(0)	30	0.959	30(93.75)	0(0)	30	0.959
	耐药未检出	2(6.25)	110(100.00)	112		2(6.25)	110(100.00)	112	
	小计	32	110	142		32	110	142	

2.7 Sanger 测序检测 *rpoB* 基因突变特征

对液体药敏结果为利福平耐药的菌株和 Xpert Ultra 或 Xpert 检出利福平耐药的痰液共 35 例样本进行 *rpoB* 基因序列 Sanger 测序。*rpoB* 基因突变情况:3 例样本发生了多位点(≥ 3 个)碱基突变,均为复治患者;有 2 名复治患者和 1 名初治患者样本发生 *rpoB* 基因双位点碱基突变;单位点碱基突变最为常见,共 29 例,其中初治患者 10 名,复治患者 19 名。见表 6。

表6 35 株进行基因序列的 MTB 菌株 *rpoB* 基因突变位点分布情况 [n(%)]Table 6 Distribution of mutation sites of *rpoB* gene in 35 MTB strains with gene sequences [n(%)]

0	突变位点	突变例数		小计	突变率 (%)
		初治患者	复治患者		
多位点突变		0(0)	3(100.00)	3	8.57
双位点突变	<i>rpoB520</i> & <i>rpoB531</i>	0(50.00)	1(50.00)	1	2.86
	<i>rpoB526</i> & <i>rpoB531</i>	1(100.00)	0(0)	1	2.86
	<i>rpoB526</i> & <i>rpoB529</i>	0(0)	1(100.00)	1	2.86
	<i>rpoB508</i>	1(100.00)	0(0)	1	2.86
单位点突变	<i>rpoB513</i>	0(0)	1(100.00)	1	2.86
	<i>rpoB516</i>	1(25.00)	3(75.00)	4	11.43
	<i>rpoB526</i>	3(50.00)	3(50.00)	6	17.14
	<i>rpoB531</i>	5(29.41)	12(70.59)	17	48.57
	株数总计	10	25	35	

3 讨论

耐多药结核病(Multidrug Resistant Tuberculosis, MDR-TB)是我国重要的公共卫生问题之一,及早诊治是控制结核病传播的重要措施。MTB 分子生物学检测技术已作为肺结核诊断依据之一^[5]。Xpert 是整合了样本制备、核酸提取、PCR 扩增于一体的实时分子诊断系统,操作便捷,可 2 h 内同时完成 MTB 及其利福平耐药性的检测,被 WHO 推荐用于活动性 TB/DR-TB 的诊断^[7]。Xpert Ultra 是基于 Xpert 的二代检测卡盒,其操作步骤不变,在提高 MTB 检出敏感度同时缩短检测时间,仅耗时 80 min。

本研究结果显示,以临床诊断结果为金标准, Xpert Ultra 检出 MTB 敏感度较 Xpert 提高约 5%,这与 Xpert Ultra 和 Xpert 比对实验报告一致^[8];在检出 MTB 特异度方面, Xpert Ultra 与 Xpert 无差别,与 Andama 等^[9]的研究观察一致。

Xpert Ultra 利用全封闭式多重实时荧光 PCR 检测利福平耐药相关 *rpoB* 基因的“核心”区域(RRDR)和两个额外的靶基因(*IS1081* 和 *IS6110*)。Xpert Ultra 还将卡盒的 DNA 检测体系提高一倍,故其可检出极低浓度或“微量”MTB,检测限低至 15.6 CFU/mL^[10]。Xpert Ultra 的结果为“极低及微量”级别时,培养法和涂片法阳性率仅

分别为27.90%和9.30%,说明在菌量极低时 Xpert Ultra 检测远较培养与涂片法检出率高,显示其在检测涂阴肺结核样本的优越性,国外 Dorman 等^[4]的研究中也得到相似结论。本试验结果显示随 Xpert Ultra 检测含菌量级别的升高涂片的阳性率也相应提高。据文献报道当患者检出 MTB“中和高”级别应被认为具有高传染性^[11-12]。因此 Xpert Ultra 检测可对患者的传染性起到早期预警作用,避免人际传播。

利福平和异烟肼都是重要的一线抗结核药物,由于大部分对利福平耐药的菌株也对异烟肼耐药^[13],因此,监测利福平耐药性有助于早发现、早隔离、早治疗 MDR-TB 患者。

Xpert Ultra 检测利福平耐药性与金标准液体药敏法相比具有较高的灵敏度和较好的一致性。然而,有2例样本液体药敏检出利福平耐药但 Xpert Ultra 未检出。这可能是因为这2例样本菌株的 *rpoB* 突变发生在 RRDR 外^[14],据报道只有95%的 *rpoB* 突变与 RRDR 相关^[15]。Xpert Ultra、Xpert 和 Sanger 的利福平耐药性检测结果高度一致,三种方法检测能力相当,这与之前相关研究报道相符^[4,14,16]。

为了解福州地区 *rpoB* 突变情况,本试验对35例菌株或痰样本进行 *rpoB* 基因序列 Sanger 测序,发现碱基点突变最为常见,共34例,主要分布在507-533位点间的19个位置,余1例为碱基插入突变,发生在513位点(insCAA-CGCCAA)。

总之,Xpert Ultra 不仅具备 Xpert 准确快速、操作简便的优点,而且大幅提高了荷菌量较低患者的 MTB 检出率,在利福平耐药检测方面与液体药敏结果高度一致,可以为结核病早期诊断及治疗提供实验室依据。Xpert Ultra 检测具有对人员操作要求不高、生物安全风险小等优势,适合在各级医疗机构推广。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [E/OL]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
- [2] Koh WJ, Ko Y, Kim CK, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance using a MGIT 960 system [J]. Ann Lab Med, 2012, 32(4):264-269.
- [3] Mansfield M, McLaughlin AM, Roycroft E, et al. Diagnostic Performance of Xpert MTB/RIF Ultra Compared with Predecessor Test, Xpert MTB/RIF, in a Low TB Incidence Setting: a Retrospective Service Evaluation [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3):e0234521.
- [4] Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1):76-84.
- [5] 国家卫生计生委. WS 288-2017, 肺结核诊断 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- [6] 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划·痰涂片镜检质量保证手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004.
- [7] World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system: policy statement [S]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501545>.
- [8] World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF ultra compared to Xpert MTB/RIF [S]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.04>
- [9] Andama A, Jaganath D, Crowder R, et al. The transition to Xpert MTB/RIF ultra: diagnostic accuracy for pulmonary tuberculosis in Kampala, Uganda [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1):49.
- [10] Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing [J]. mBio, 2017, 8(4):e00812-17.
- [11] Opota O, Mazza-Stalder J, Greub G, et al. The rapid molecular test Xpert MTB/RIF ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection [J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(11):1370-1376.
- [12] Chaisson LH, Duong D, Cattamanchi A, et al. Association of Rapid Molecular Testing With Duration of Respiratory Isolation for Patients With Possible Tuberculosis in a US Hospital [J]. JAMA Intern Med, 2018, 178(10):1380-1388.
- [13] Isakova J, Sovkhozova N, Vinnikov D, et al. Mutations of *rpoB*, *katG*, *inhA* and *ahp* genes in rifampicin and isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis in Kyrgyz Republic [J]. BMC Microbiol, 2018, 18(1):22.
- [14] Ma P, Luo T, Ge L, et al. Compensatory effects of *M. tuberculosis* *rpoB* mutations outside the rifampicin resistance-determining region [J]. Emerg Microbes Infect, 2021, 10(1):743-752.
- [15] Zaw MT, Emran NA, Lin Z. Mutations inside rifampicin-resistance determining region of *rpoB* gene associated with rifampicin-resistance in Mycobacterium tuberculosis [J]. J Infect Public Health, 2018, 11(5):605-610.
- [16] Wang G, Wang S, Jiang G, et al. Xpert MTB/RIF Ultra improved the diagnosis of paucibacillary tuberculosis: A prospective cohort study [J]. J Infect, 2019, 78(4):311-316.

昆明部分地区女性HPV感染情况的调查研究

唐海先¹ 洪颖¹ 周力² 满宝华^{1*}

【摘要】目的 调查昆明市某三甲医院就诊女性人乳头瘤病毒(HPV)感染情况、不同年龄感染情况及多重HPV感染的情况,为宫颈癌的防治提供科学依据。方法 采用基因扩增技术及导流杂交原理,对22485名女性进行21种HPV基因型筛查。对总体流行情况、HPV基因型感染情况和不同年龄感染情况、各年感染率进行分析。结果 HPV整体感染率为15.79%。高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染率为14.24%,占阳性例数的90.03%;低危型人乳头瘤病毒(LR-HPV)感染率为2.81%,占阳性例数的17.80%。在这些阳性病例中,75.98%为单一感染,24.02%为多重感染。最常见的高危型HPV基因型为HPV-52(22.52%),其次是HPV-16(15.91%)、HPV-58(13.89%)、HPV-39(11.05%)和HPV-53(10.18%);最常见低危型为HPV-CP8304(9.19%)。在不同年龄组,感染率最高的为≤20岁年龄组。2015—2020年感染率分别为20.09%、21.01%、17.42%、17.22%、14.91%和15.02%。结论 昆明部分地区女性HPV感染率在逐渐下降,但感染率仍较高,且主要流行的亚型与其他地区存在一定差异性。针对不同地区需研发适用的HPV疫苗,以进一步降低宫颈癌发病率和死亡率。

【关键词】 人乳头瘤病毒;基因型;宫颈癌

Investigation of HPV infection in women in some areas of Kunming

TANG Haixian¹, HONG Ying¹, ZHOU Li², MAN Baohua^{1*}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan, China, 650011; 2. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan, China, 650011)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the human papillomavirus (HPV) infection, different ages and multiple HPV infections among women in a tertiary hospital in Kunming, in order to provide scientific basis for the prevention and treatment of cervical cancer. **Methods** 22485 women were screened for 21 HPV genotypes using gene amplification and reverse hybridization. The overall prevalence, HPV genotype, infection at different ages and infection rate in each year were analyzed. **Results** The overall HPV infection rate was 15.79%. The infection rate of HR-HPV was 14.24%, accounting for 90.03% of positive cases. The infection rate of LR-HPV was 2.81%, accounting for 17.80% of positive cases. Among these positive cases, 75.98% were single infection and 24.02% were multiple infections. The most common HR-HPV genotypes were HPV-52 (22.52%), followed by HPV-16 (15.91%), HPV-58 (13.89%), HPV-39 (11.05%), and HPV-53 (10.18%). The most common LR-HPV type was HPV-CP8304 (9.19%). In different age groups, the highest infection rate was ≤20 years old. The infection rates from 2015 to 2020 were 20.09%, 21.01%, 17.42%, 17.22%, 14.91% and 15.02%, respectively. **Conclusion** The female HPV infection rate in some areas of Kunming is gradually decreasing, but the infection rate is still high, and the main prevalent subtypes are different from other areas. It is necessary to develop suitable HPV vaccines for different regions to further reduce the incidence and mortality of cervical cancer.

【KEY WORDS】 Human papillomavirus; Genotype; Cervical cancer

作者单位:1. 云南省第三人民医院检验科,云南,昆明 650011

2. 云南省第三人民医院药剂科,云南,昆明 650011

*通信作者:满宝华, E-mail:782312993@qq.com

注:唐海先与洪颖为并列第一作者

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种双链DNA环状病毒,具有嗜上皮性,已被确定为宫颈癌(Cervical Cancer, CC)的主要病因,90%以上的宫颈癌与高危型HPV持续感染相关^[1]。HPV感染具有自限性,大多数人能自行清除,但约10%的人会发生持续性的感染,宫颈癌通常伴随持续性高危HPV感染而发展^[2]。目前发现的HPV亚型有200多种,与人类疾病相关的有40多种,根据HPV致病性不同,分为高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, HR-HPV)和低危型人乳头瘤病毒(low risk human papillomavirus, LR-HPV),高危型与宫颈癌密切相关,低危型主要引起疣样病变。不同地区 and 人群HPV感染率和亚型的流行情况各不相同^[3],HPV筛查可以了解HPV的区域流行情况,有助于设计预防CC的HPV疫苗,降低宫颈癌发病率和死亡率。本研究对昆明部分地区女性宫颈HPV感染情况进行分析,以确定HPV的感染情况、主要流行亚型和不同年龄感染率等情况。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 样本来源

选取2015年1月至2020年12月在昆明市某三甲医院门诊、住院及体检科就诊并进行HPV检测的女性22485例,年龄14~86岁,平均年龄(38.4±10.0)岁,将受检者按年龄分为≤20岁、21~31岁、31~41岁、41~51岁和≥61岁共6个年龄段。提前告知检测项目并自愿参检。由医生用一次性宫颈细胞采集器收集宫颈区域标本,采集的样本分别装入有3mL保存液(HybriBio, 中国潮州)的专用取样管中,4℃保存,2周内检测。本研究经医院医学伦理委员会批准通过。

1.2 实验方法

HPV-DNA提取试剂盒、HPV分型检测试剂盒(PCR+膜杂交法)、HbriMax医用核酶分子快速杂交仪、一次性宫颈细胞采集器均购自潮州凯普生物化学有限公司。该试剂盒可检测21种不同的HPV基因型,包括15个高危亚型(HPV-16、-18、-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-53、-56、-58、-59、-66、-68),6个低危亚型(HPV-6、-11、-42、-43、-44和-CP8304)。HPV-DNA提取、PCR扩增、核酸分子快速导流杂交、HPV显色分型等操作步骤及结果判读均按试剂盒要求进行。扩增仪采用

潮州凯普生物化学有限公司提供的东胜龙ETC811扩增仪。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV感染情况

去除重复病例及信息不完整病例后,在22485份标本中,检出阳性标本3551例,HPV整体感染率为15.79%。在这些阳性病例中,分别有单纯高危亚型、单纯低危亚型、高低危亚型混合感染的患者,其中感染了高危亚型的有3197例,感染率为14.24%,占阳性例数的90.03%;感染了低危亚型的632例,感染率为2.81%,占阳性例数的17.80%。

2.2 HPV亚型检出情况

在21种HPV亚型中,15种高危型及6种低危型全部检出。HPV各型别感染情况见表1。排在前5位的高危型为HPV-52、HPV-16、HPV-58、HPV-39和HPV-53。低危型感染中最常见的是HPV-CP8304、HPV-6、HPV-11。

表1 昆明部分地区女性HPV感染亚型检出情况
Table 1 Detection of HPV genotypes in women in some areas of Kunming

感染类型	HPV基因型	阳性标本数(n)	占阳性标本比例(n=3551, %)	感染率(n=22485, %)
高危型	52	801	22.56	3.56
	16	564	15.88	2.51
	58	493	13.88	2.19
	39	393	11.07	1.75
	53	360	10.14	1.60
	51	326	9.18	1.45
	18	228	6.42	1.01
	68	190	5.35	0.85
	33	164	4.62	0.73
	66	119	3.35	0.53
	56	107	3.01	0.48
	31	99	2.79	0.44
	59	83	2.34	0.37
	35	45	1.27	0.20
	45	47	1.32	0.21
低危型	CP8304	326	9.18	1.44
	6	127	3.58	0.56
	11	111	3.13	0.49
	44	60	1.69	0.26
	42	28	0.79	0.12
	43	11	0.31	0.05

2.3 HPV 单一和多重感染情况

检测出一种基因型为 HPV 单一型感染,检测出二种、三种及四种 HPV 基因型分别为二重、三重、四重感染,以此类推。在 3 551 例 HPV 阳性女性中,主要以单一感染为主。在多重感染中,二重感染模式最多见,有 2 人最多同时最高感染了七种亚型。见图 1。

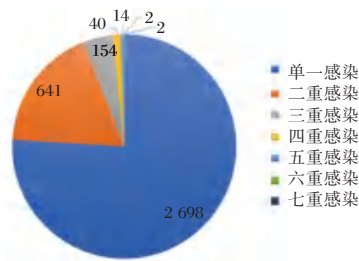


图 1 昆明部分地区女性 HPV 单一和多重感染检出情况
Figure 1 Detection of single and multiple HPV infection in f women in some areas of Kunming

2.4 不同年龄段女性 HPV 感染情况

≤20 岁组筛查人数 269 例,阳性 78 例;21~岁组 5 520 例,阳性 1 028 例;31~岁组 6 604 例,阳性 983 例;41~岁组 6 400 例,阳性 914 例,51~岁 2 595 例,阳性 374 例;≥61 岁组 1 097 例,阳性 174 例。对不同年龄组女性感染率进行分析,≤20 岁组感染率最高,其次为 21~岁组,第三为≥61 岁;不同年龄组感染率比较,差异有统计学意义($\chi^2=87.32, P<0.05$)。在多重感染中,≤20 岁年龄组感染率最高,其次为 21~岁和≥61 岁年龄组;不同年龄组多重感染率比较差异有统计学意义($\chi^2=26.54, P<0.05$)。在感染 2 种以上高危 HPV 的人群中,排在前三的是≤20 岁、≥61 岁及 21~岁;不同年龄组 2 种以上高危型 HPV 检出率比较,差异具有统计学意义($\chi^2=21.21, P<0.05$)。不同年龄组 HPV 感染趋势见图 2。

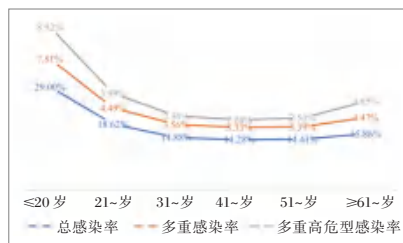


图 2 昆明部分地区不同年龄女性 HPV 感染检出情况
Figure 2 Detection of HPV infection in women of different ages in some areas of Kunming

2.5 HPV 各年感染率

2015—2020 年 HPV 感染率呈逐渐下降趋势。各年感染率比较差异具有统计学意义($\chi^2=79.67, P<0.05$)。2015—2020 年 HPV 感染率见图 3。

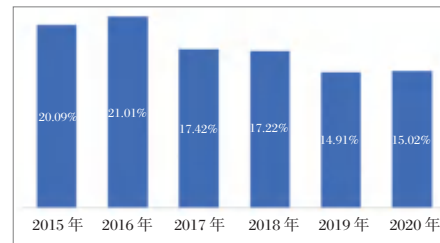


图 3 2015—2020 年昆明部分地区女性 HPV 感染率
Figure 3 HPV infection rate of women in some areas of Kunming from 2015 to 2020

3 讨论

在本次调查中,昆明市部分地区女性 HPV 总感染率为 15.79%,高危型 HPV 阳性率最高的 3 种亚型依次为 HPV-52、-16、-58,与曹杰贤等^[4]的结果基本一致。但低危型感染中,本次调查排在第 2 位的是 HPV-CP8304 和 HPV-6,而曹杰贤等的研究发现,低危型 HPV 感染中排在第 2 位的为 HPV-42、-43,可能与调查地区、调查对象不同有关。重庆 HPV 感染率为 19.9%,最常见的 3 种亚型为 HPV-52、HPV-16 和 HPV-58^[5]。杭州市上城区女性 HPV 感染率 22.41%,最常见的 HR-HPV 基因型分别为 16、52、18、58、56 和 51^[6]。马来西亚女性 HPV 感染率为 14.0%,最常见的高危型分别为 HPV-52、66、33、39 和 58,而低危型分别为 HPV-6、40 和 81^[7]。土耳其伊斯坦布尔 HPV 检出率为 36.3%,最常见的高危型基因型分别为 HPV16、39 和 51^[8]。在不同地区,HPV 感染率及主要基因型不尽相同,可能与各地区不同调查对象和方法及不同地区经济发展、健康意识、生活习惯不同等因素相关。

本次调查发现,昆明部分地区女性 HPV 感染以单一型、高危型感染为主,在多重感染中,二重感染最多见,最高的多重感染为七重感染。Kim 等^[9]对多重 HPV 感染病例和单一型 HPV 感染病例进行比较,发现多重 HPV 感染与高级别 HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 的相关性显著强于单一 HPV 感染,与单一 HPV 感染患者相比,多重 HPV 感染患者表现出持续感染和更长时间的 HPV 感染。而 Iacobone 等^[10]发现

HPV 多重感染并不增加 HSIL 风险,单一 HPV 感染在 HSIL 中普遍存在。陈婷婷等^[11]的研究发现, HPV 多重感染并未增加宫颈癌的发生风险,多重感染随着宫颈病变严重程度的增加而减少。研究者可进一步调查单一 HPV 感染和多重 HPV 感染患者宫颈细胞学检查及 HPV 持续感染等情况,了解不同感染模式对女性宫颈病变的影响,为临床治疗提供更多依据。

HPV 感染表现出年龄相关的差异,在不同年龄段女性中,≤20 岁女性的感染率最高,其次为 21~岁女性,第三为≥61 岁女性,与相关报道结果相似^[12-14]。≤20 岁女性的感染率最高,可能与以下因素有关:≤20 岁年轻女性缺乏自我保护意识,且对 HPV、HPV 疫苗、宫颈癌等的认知程度较低,其次这一年龄段女性主动就医者较少,纳入样本数相对较少,可能导致结果偏倚。其次为 21~岁女性,该年龄段女性为性活跃的年轻个体,感染 HPV 的可能性较高。第三为≥61 岁女性,该年龄段女性性激素水平随年龄增加发生改变,机体免疫功能降低,使病毒易感性增加或潜伏病毒再活化,导致感染率增高。虽然 31~岁、41~岁、51~岁年龄组感染率相对较低,但这三组人群人数最多,阳性病例也占最多,因此更要关注该年龄段女性 HPV 的筛查。

本次调查显示,HPV 感染率正逐步下降,与 Luo 等^[12]及 Wang 等^[13]的结果相似。Luo 等^[12]对郴州市第一人民医院 2012—2018 年妇科及体检中心就诊并进行 HPV 检测的女性进行分析,发现女性 HPV 感染率呈下降趋势。Wang 等^[13]对河南洛阳 2015—2021 年女性 HPV 感染情况进行分析,发现 HPV 总体感染率、高危型、低危型、单一、多重感染率均逐渐下降。HPV 感染率逐渐下降考虑与 HPV 疫苗的应用以及经济社会发展、人们健康意识增强等有关。

综上所述,目前昆明部分地区女性 HPV 感染主要流行亚型与国内外不同地区流行亚型不完全相同。虽然 HPV 感染率在逐渐下降,但目前上市的 HPV 二价、四价、九价疫苗并未全覆盖这些最常见感染亚型,未来需要进行更多的研究对区域性 HPV 亚型和感染情况进行统计分析,以研发适用的 HPV 疫苗。目前 HPV 筛查仍是防治宫颈癌最经济、高效的方法,对适龄女性应定期筛查,早发现、早治疗,方能降低宫颈癌发病率和死亡率、提高女性健康。

参考文献

- [1] Liang H, Fu M, Zhou J, et al. Evaluation of 3D-CPA, HR-HPV, and TCT joint detection on cervical disease screening [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2):887-892.
- [2] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11):1048-1056.
- [3] Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(6):1329-1337.
- [4] 曹杰贤,李雪菲,沈国玲,等. 云南 7 个地区女性 HPV 亚型感染情况调查 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(6):789-792.
- [5] Yan L, Yang J, Long X, et al. Epidemiological Characteristics of Human Papillomavirus (HPV) Infection in Different Groups of Women in Chongqing, China [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2021, 74(4):369-372.
- [6] Wang L, Yu C, Ni X, et al. Prevalence characteristics of human papillomavirus (HPV) infection among women receiving physical examinations in the Shangcheng District, Hangzhou city, China [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):16538.
- [7] Rahmat F, Kuan JY, Hajiman Z, et al. Human Papillomavirus (HPV) Prevalence and Type Distribution in Urban Areas of Malaysia [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(9):2969-2976.
- [8] Alacam S, Bakir A. Human Papillomavirus Prevalence and Genotype Distribution in Cervical Swab Samples in Istanbul, Turkey [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2021, 15(8):1190-1196.
- [9] Kim M, Park NJ, Jeong JY, et al. Multiple Human Papilloma Virus (HPV) Infections Are Associated with HSIL and Persistent HPV Infection Status in Korean Patients [J]. *Viruses*, 2021, 13(7):1342.
- [10] Iacobone AD, Bottari F, Radice D, et al. Distribution of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes and Multiple Infections in Preneoplastic and Neoplastic Cervical Lesions of Unvaccinated Women: A Cross-sectional Study [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2019, 23(4):259-264.
- [11] 陈婷婷,张燕,程会贤,等. 宫颈上皮内瘤变及鳞癌中乳头瘤病毒不同亚型分布及多重感染的研究 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(1):38-42.
- [12] Luo LP, He P, Liu QT, et al. Prevalence and genotype distribution of HPV infection among 214, 715 women from Southern China, 2012-2018: baseline measures prior to mass HPV vaccination [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):328.
- [13] Wang X, Han S, Li X, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus (HPV) in Luoyang city of Henan province during 2015-2021 and the genetic variability of HPV16 and 52 [J]. *Virol J*, 2022, 19(1):37.
- [14] 刘宁,张立丽,赵艳明,等. 北京部分地区女性人群 HPV 感染情况与基因型分布特征 [J]. *海南医学*, 2018, 29(18):2561-2564.

心电图复极参数结合 hs-CRP、MYO、cTnT 检测对老年急性心肌梗死的早期诊断效果

丁佩芳 张钰婕 万标*

[摘要] **目的** 探究心电图复极参数结合超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、肌红蛋白(MYO)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)检测对老年急性心肌梗死(AMI)的早期诊断效果。**方法** 选择2019年3月至2022年5月期间芜湖市第五人民医院接治的82例老年急性心肌梗死患者作为AMI组,另选取75例经冠状动脉造影检测后排除AMI的因胸闷、胸痛入院患者作为非AMI组,对比两组患者及不同心功能分级的AMI患者的心电图复极参数、hs-CRP、MYO、cTnT检测结果,并分析其诊断效能。**结果** AMI组胸导联及肢体导联的QTc间期、QT间期、T波时间明显长于非AMI组,差异有统计学意义($P<0.05$);AMI组hs-CRP、MYO、cTnT水平明显高于非AMI组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同心功能分级的AMI患者胸导联及肢体导联的QTc间期、QT间期、T波时间及hs-CRP、MYO、cTnT水平:Ⅱ级<Ⅲ级<Ⅳ级,差异有统计学意义($P<0.05$);心电图复极参数+hs-CRP+MYO+cTnT联合检测的灵敏度、准确度等明显高于各指标单项检测的诊断效能($P<0.05$)。**结论** 心电图复极参数结合hs-CRP、MYO、cTnT检测对老年AMI患者早期诊断价值较高,值得推广应用。

[关键词] 心电图复极参数;hs-CRP;MYO;cTnT;老年急性心肌梗死

Effects of electrocardiogram repolarization parameters combined with hs-CRP, MYO and cTnT detection on the early diagnosis of elderly patients with acute myocardial infarction

DING Peifang, ZHANG Yujie, WAN Biao*

(Department of ECG Function, Wuhu Fifth People's Hospital, Wuhu, Anhui, China, 241000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the early diagnosis effects of electrocardiogram repolarization parameters combined with hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), myoglobin (MYO), cardiac troponin T (cTnT) detection in elderly patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 82 elderly patients with acute myocardial infarction admitted to Wuhu Fifth People's Hospital from March 2019 to May 2022 were selected as the research subjects of the AMI group, and another 75 patients admitted for chest tightness and chest pain who were excluded from AMI by coronary angiography were selected as the research subjects of the non-AMI group, the ECG repolarization parameters, hs-CRP, MYO, and cTnT detection results were compared between the two groups of patients and the AMI patients with different cardiac function grades, and their diagnostic efficacy was analyzed. **Results** The QTc interval, QT interval and T wave time of the chest leads and limb leads in the AMI group were significantly longer than those in the non-AMI group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of hs-CRP, MYO and cTnT in the AMI group were significantly higher than those in the non-AMI group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The QTc interval, QT interval, and T wave time and hs-CRP, MYO, cTnT levels of chest leads and limb leads of AMI patients with different cardiac function grades: grade II < grade III < grade IV, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity and accuracy of combined detection of ECG repolarization parameters + hs-CRP + MYO + cTnT were significantly higher than the diagnostic efficiency of individual

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(190410804032)

作者单位:芜湖市第五人民医院心电功能科,安徽,芜湖 241000

*通信作者:万标, E-mail:df286688@163.com

detection of each indicator ($P<0.05$). **Conclusion** ECG repolarization parameters combined with hs-CRP, MYO, and cTnT detection have a high value in early diagnosis of elderly AMI patients, and are worthy of popularization and application.

[KEY WORDS] ECG repolarization parameters; hs-CRP; MYO; cTnT; Elderly acute myocardial infarction

急性心肌梗死 (Acute Myocardial Infarction, AMI) 是一种好发于老年人群的心血管类疾病, 常出现剧烈胸痛等临床病征。据研究报道, 目前 AMI 死亡率高达 40%, 严重威胁着老年人群的生命健康^[1]。AMI 的最佳治疗时间窗较短, 在发病 6 h 后病情可发展至高峰, 此时间窗后再进行治疗会严重降低治疗效果, 致使心肌长期处于极危状态^[2-3]。故早期诊断及治疗对于 AMI 患者而言至关重要。心肌损伤标志物的检测是临床常用于诊断 AMI 的方法, 例如肌红蛋白 (Myoglobin, MYO)、超敏 C-反应蛋白 (Hypersensitive C-reactive Protein, hs-CRP)、心肌肌钙蛋白 T (Cardiac Troponin T, cTnT) 等, 但该些指标的检测仍旧难以达到诊断指南中要求的精密度, 导致诊断过程中易出现漏诊等现象^[4-5]。邓凤珠等^[6]提出心电图复极参数检测对 AMI 诊断有一定辅助指导意义。本文主要探究心电图复极参数结合 hs-CRP、MYO、cTnT 检测对老年 AMI 的早期诊断效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 3 月至 2022 年 5 月期间芜湖市第五人民医院接治的 82 例老年急性心肌梗死患者作为 AMI 组, 另选取 75 例经冠状动脉造影检测后排除 AMI 的因胸闷、胸痛入院患者作为非 AMI 组。其中 AMI 组男 53 例 (占 64.63%), 女 29 例 (占 35.37%); 年龄: 61~82 岁, 平均年龄 (70.53±4.26) 岁; 病程: 2~4 h, 平均病程 (2.38±0.14) h; 非 AMI 组男 49 例 (占 65.33%), 女 26 例 (占 34.67%); 年龄: 62~80 岁, 平均年龄 (71.05±4.17) 岁; 疾病类型: 胸膜炎 24 例、肺栓塞 7 例、不稳定性心绞痛 31 例、其他 13 例。两组性别、年龄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。

AMI 组纳入标准: ①符合 AMI 相关诊断指标患者^[7]; ②年龄超过 60 周岁患者; ③既往无大型心脏外科手术治疗史患者; ④均签署知情同意书; 两组排除标准: ①合并严重脑出血患者; ②合并恶性肿瘤患者; ③存在精神类疾病患者; ④存在严重感

染类疾病患者; ⑤肝肾功能不全者。

1.2 方法

所有患者均在发病 6 h 内采用动态心电图检测仪 (型号: HM5220T, 北京海思敏医疗技术有限公司, 京械注准 20202070405) 进行心电图检测, 并记录患者各项胸导联、肢体导联参数。采集两组患者发病 6 h 内的空腹静脉血 5 mL, 放置肝素锂抗凝管中进行抗凝处理, 再置入低温环境下离心 (2 800 r/min, 离心半径 8 cm) 10 min, 检测仪器为电化学分析仪 (型号: LC-5800, 南京岚煜生物科技有限公司, 桂械注准 20212220221), 采用免疫比浊法检测血清中 hs-CRP 水平、双抗体夹心法检测血清中 MYO 水平、电化学发光法检测血清中 cTnT 水平。根据 AMI 患者纽约心脏协会心功能分级 (New York Heart Association, NYHA)^[8] 将患者分为: II 级: 日常体力活动轻微受限, 一般活动下出现心悸、呼吸困难等症状, 休息时症状缓解; III 级: 日常体力活动明显受限, 轻微活动下出现心悸、呼吸困难等症状, 休息时症状缓解; IV 级: 休息状态及任何活动状态下均可能出现心悸、呼吸困难等症状。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计学软件分析数据, 计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用 F 检验; 均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者心电图复极参数比较

AMI 组胸导联及肢体导联的 QTc 间期、QT 间期、T 波时间明显长于非 AMI 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 hs-CRP、MYO、cTnT 水平比较

AMI 组 hs-CRP、MYO、cTnT 水平明显高于非 AMI 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同心功能分级的 AMI 患者心电图复极参数比较

不同心功能分级的 AMI 患者胸导联及肢体导联的 QTc 间期、QT 间期、T 波时间: II 级 < III 级 < IV 级, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表1 两组患者心电图复极参数情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of ECG repolarization parameters between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	胸导联			肢体导联		
		QTc 间期	QT 间期	T 波时间	QTc 间期	QT 间期	T 波时间
AMI 组	82	421.54±27.61	403.88±30.57	187.56±24.34	413.60±25.44	391.84±28.51	173.52±13.60
非 AMI 组	75	402.91±24.32	376.82±25.49	171.63±19.85	394.52±23.75	361.79±25.63	162.37±11.82
t 值		4.469	5.993	4.469	4.248	6.068	4.786
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 两组患者 hs-CRP、MYO、cTnT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of hs-CRP, MYO and cTnT levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP(mg/L)	MYO(μ g/L)	cTnT(μ g/L)
AMI 组	82	15.42±3.71	162.73±30.08	3.94±0.37
非 AMI 组	75	3.54±0.18	57.82±12.79	1.58±0.09
t 值		24.139	24.430	46.916
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 不同心功能分级的 AMI 患者 hs-CRP、MYO、cTnT 水平比较

不同心功能分级的 AMI 患者 hs-CRP、MYO、cTnT 水平: II 级<III 级<IV 级, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表4 不同心功能分级的 AMI 患者 hs-CRP、MYO、cTnT 水平情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of hs-CRP, MYO and cTnT levels in AMI patients with different cardiac function grades ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP(mg/L)	MYO(μ g/L)	cTnT(μ g/L)
II 级	25	11.56±2.11	148.45±19.62	3.78±0.32
III 级	29	14.59±3.41 ^a	163.61±27.58 ^a	3.98±0.78 ^a
IV 级	28	19.73±4.19 ^{ab}	174.57±33.94 ^{ab}	4.04±1.54 ^{ab}
F 值		10.68	7.03	48.86
P 值		0.005	0.030	<0.001

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

2.5 AMI 患者心电图复极参数、hs-CRP、MYO、cTnT 诊断效能

心电图复极参数+hs-CRP+MYO+cTnT 联合检测的灵敏度、准确度等明显高于各单项检测的诊断效能 ($P<0.05$)。见表 5。

表3 不同心功能分级的 AMI 患者心电图复极参数情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of ECG repolarization parameters in AMI patients with different cardiac function grades ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	胸导联			肢体导联		
		QTc 间期	QT 间期	T 波时间	QTc 间期	QT 间期	T 波时间
II 级	25	411.89±20.41	395.92±20.06	173.07±10.46	395.18±15.73	382.14±20.31	162.40±10.17
III 级	29	418.19±25.63 ^a	404.27±26.77 ^a	189.52±15.83 ^a	415.74±24.76 ^a	390.47±25.84 ^a	174.50±15.99 ^a
IV 级	28	433.63±35.92 ^{ab}	410.58±33.98 ^{ab}	198.47±24.79 ^{ab}	427.83±28.99 ^{ab}	401.92±34.76 ^{ab}	182.43±19.80 ^{ab}
F 值		8.17	6.62	17.58	8.69	7.18	10.11
P 值		0.017	0.037	<0.001	0.013	0.028	0.006

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

表5 AMI 患者心电图复极参数、hs-CRP、MYO、cTnT 诊断效能

Table 5 Diagnostic efficacy of ECG repolarization parameters, hs CRP, MYO, cTnT in patients with MI

类别	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
心电图复极参数检测	79.41	74.32	79.66
hs-CRP 检测	84.23	78.66	81.57
MYO 检测	82.95	77.54	84.63
cTnT 检测	79.64	85.51	80.92
心电图复极参数+hs-CRP+MYO+cTnT 检测	91.43	91.61	93.59

3 讨论

近些年来,冠状动脉造影检测逐渐发展成为 AMI 的黄金诊断方法,但冠状动脉造影属于有创检测,同时此类检查对部分造影剂过敏患者存在一定局限性,致使其诊断价值饱受争议^[9-10]。

心电图作为临床常用的无创检测方法,可对心脏进行监测,具有一定的安全性。杨淑娟等^[11]报道,心电图复极参数能有效反映心脏功能损伤程度,为心血管疾病的诊断及治疗提供有效指导。本文研究显示 AMI 组胸导联及肢体导联的 QTc 间期、QT 间期、T 波时间明显长于非 AMI 组,不同心功能分级的 AMI 患者胸导联及肢体导联的 QTc 间期、QT 间期、T 波时间呈现 II 级<III 级<IV 级。说明随着心功损伤程度加重,会导致 QTc 间期、T 波时间延长,与刘宇娜等^[12]结论相似。AMI 患者因心肌缺血导致心肌细胞坏死,延长了

心脏从极化状态恢复到静息状态的时间,严重影响心肌的复极化,而QTc间期、QT间期、T波时间是反映心脏复极化、去极化的重要指标,随着心功能损伤加重,心肌细胞超微结构及膜通透性发生改变,致使细胞膜内外离子紊乱,延长了心肌去极化与复极化过程。

hs-CRP是一种存在于肝脏的蛋白,与机体炎症反应有一定相关性;MYO是一种与血红蛋白结构相似的小分子蛋白,具有储存氧气的能力,在正常生理状态下会经肾脏排除;cTnT是一种调节蛋白,正常情况下其在血清中含量较小^[13]。本文研究发现AMI组hs-CRP、MYO、cTnT水平明显高于非AMI组,不同心功能分级的AMI患者hs-CRP、MYO、cTnT水平呈现Ⅱ级<Ⅲ级<Ⅳ级,与吴晓等^[14]研究一致。AMI患者因冠状动脉粥样硬化导致身体机能发生改变,而炎症反应是影响硬化斑块发生、发展及破裂的因素之一。当AMI患者心肌出现损伤后,MYO会释放进入血液,导致其浓度升高;而在AMI发病2h后cTnT水平会持续升高,是心肌损伤后较早发生改变的心肌损伤标志物之一,且cTnT仅存在与心肌细胞中,具有较高的特异性;当心肌损伤后机体处于应激状态致使发生炎症反应,进而促进复合蛋白hs-CRP的升高。由此可见hs-CRP、MYO、cTnT水平变化对AMI患者的病情发展有一定的评估价值。进一步对hs-CRP、MYO、cTnT检测的诊断效能进行分析,发现心电图复极数+hs-CRP+MYO+cTnT联合检测的灵敏度、准确度等明显高于各单项检测的各项诊断效能,与任丽娜等^[15]结果吻合。分析可知,hs-CRP检测简便,稳定性好,对AMI患者有较高的灵敏度,但经研究发现hs-CRP水平变化受到机体肝肾功能的影响,致使其特异度较低;MYO水平变化也受机体骨骼、肌肉等功能障碍的影响,致使其单项检测的诊断效能不佳;cTnT灵敏度高,具有较强的稳定性,不受其他因素的干扰,但血清中cTnT水平变化时间长,对14d内再次发病AMI患者灵敏度较低。而心电图复极数+hs-CRP+MYO+cTnT联合检测综合各项指标检测的优势,有效避免了试剂盒、机体其他功能障碍的影响,有效提高了鉴别诊断效果,降低了误诊、漏诊的概率,增加了早期诊断价值,有利于老年AMI患者的早期治疗及预后康复。

综上所述,心电图复极参数结合hs-CRP、MYO、cTnT检测对老年AMI患者早期诊断价值较

高,值得推广应用。

参考文献

- [1] Xiong Y. Tongxinluo pretreatment enhances therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells after acute myocardial infarction possibly via upregulating hypoxia inducible factor 1 α [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(11):65-69.
- [2] 刘健,肖霞,唐静,等.心电图复极参数诊断老年急性心肌梗死的临床价值及其与心功能的关系探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(24):4349-4353.
- [3] Casarotti AC, Teixeira D, Longo-Maugeri IM, et al. Role of B lymphocytes in the infarcted mass in patients with acute myocardial infarction[J]. Biosci Rep, 2021, 41(2):75-83.
- [4] 杜书敏,李云鸿,周海燕,等.焦虑抑郁对急性心肌梗死PCI术后患者hs-CRP、hs-cTnT、住院时间及近期预后的影响[J].贵州医科大学学报,2020,45(7):816-821.
- [5] 殷云杰,翁嘉懿,徐亮,等.N末端脑钠肽前体、超敏C-反应蛋白和血清CD137对急性心肌梗死患者左心室重构的预测价值[J].中华老年多器官疾病杂志,2020,19(7):530-534.
- [6] 邓凤珠,李春富,符海燕,等.心型脂肪酸结合蛋白和红细胞体积分布宽度及心肌肌钙蛋白T联合检测对急性非ST段抬高型心肌梗死的早期诊断价值[J].中国医药,2020,15(4):499-503.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,《中国循环杂志》编辑委员会.急性心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2001,29(12):710-725.
- [8] 刘天虎,刘芮,赖龙剑,等.心功能分级的客观量化指标研究[J].中国心血管杂志,2003,8(2):121-122.
- [9] 骆金轮,吴非,张登洪,等.血清Hcy、cTnT、甲状腺激素水平对急性心肌梗死病情严重程度及预后评估的价值[J].中国实验诊断学,2021,25(4):490-493.
- [10] 张雅婷,郭芳云.血清cTnT、hs-CRP在冠心病PCI术后患者中的表达水平及其对预后的预测价值[J].检验医学与临床,2021,18(20):2964-2966.
- [11] 杨淑娟,梁锦荣,李盘石,等.血清cTnI、hs-CRP、NT-proBNP联合检测对急性心肌梗死的诊断价值[J].山东医药,2020,60(2):75-77.
- [12] 刘宇娜,张丽,赵蕾,等.NT-proBNP、MYO、cTnI对急性心肌梗死PCI后预后评估中的价值[J].中华保健医学杂志,2022,24(1):4-6.
- [13] 郭英,魏彬,丁霏,等.性别特异的hs-cTnT对老年胸痛患者急性心肌梗死的诊断价值[J].四川医学,2020,41(9):926-931.
- [14] 吴晓,王苏英,李珊.联合检测NLR、hs-CRP、cTnI、MYO和BNP在急性心肌梗死中的早期诊断价值[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(5):647-650.
- [15] 任丽娜,王东,闫晓武. CK-MB、cTnT、H-FABP、MYO在急性心肌梗死患者中的检测意义[J].贵州医药,2021,45(12):1907-1908.

CysC、SAA 及 IgM 在川崎病患儿冠状动脉损伤中的预测价值

金敏欣¹ 孙胜涛² 潘筱^{2*}

[摘要] **目的** 分析胱抑素(CysC)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)及免疫球蛋白 M(IgM)在川崎病(KD)患儿冠状动脉损伤(CAL)中的预测价值。**方法** 选取2021年1月至2022年9月临沂市人民医院收治的120例KD患儿作为研究对象,根据超声结果分为观察组(发生CAL, $n=60$)与对照组(未发生CAL, $n=60$),比较两组CysC、SAA及IgM水平,采用Logistic多因素分析影响KD患儿发生CAL的因素,分析CysC、SAA及IgM水平对KD患儿发生CAL的预测价值。**结果** 观察组患儿CysC、SAA及IgM水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic多因素分析结果显示,年龄 <3 岁、治疗前发热时间 >6 d、非典型KD及血清CysC、SAA、IgM、WBC是影响KD患儿发生CAL的危险因素($P<0.05$)。ROC结果显示,三者联合(CysC+SAA+IgM)预测AUC值为0.823(95%CI: 0.744~0.901),高于各指标单独预测。**结论** CysC、SAA及IgM水平在KD并发CAL患儿中呈异常高表达,且CysC、SAA及IgM是KD患儿诱发CAL的相关危险因素,联合检测上述三项指标可提高对CAL的预测效果。

[关键词] 川崎病; 冠状动脉损伤; 胱抑素; 血清淀粉样蛋白 A; 免疫球蛋白 M

The value of CysC, SAA and IgM in the prediction of coronary artery injury in children with Kawasaki disease

JIN Minxin¹, SUN Shengtao², PAN Xiao^{2*}

(1. Clinical Medical College, Weifang Medical College, Weifang, Shandong, China, 261000; 2. Department of Pediatrics, the Second Ward, Linyi People's Hospital, Linyi, Shandong, China, 276000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of CysC, SAA and IgM in the prediction of coronary artery injury (CAL) in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** 120 children with KD admitted to our hospital from January 2021 to September 2022 were selected as the research objects. According to the ultrasound results, they were divided into the observation group (CAL occurs, $n=60$) and the control group (No CAL occurred, $n=60$). The levels of CysC, SAA and IgM were compared between the two groups. The data of the patients were collected, and the factors affecting the occurrence of CAL in children with KD were analyzed by Logistic multivariate analysis, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of CysC, SAA and IgM levels on the occurrence of CAL in children with KD. **Results** The levels of CysC, SAA and IgM in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Logistic multivariate analysis showed that age <3 years old, fever time >6 days before treatment, atypical KD and serum CysC, SAA, IgM, WBC were the risk factors affecting the occurrence of CAL in children with KD ($P<0.05$). The ROC results show that the AUC value predicted by the combination of the three (CysC+SAA+IgM) is 0.823 (95% CI: 0.744~0.901), which is higher than that of predicted by each indicator alone. **Conclusion** The levels of CysC, SAA and IgM were abnormally high in children with KD complicated with CAL, and CysC, SAA and IgM were related risk factors for inducing CAL in children with KD. The combined detection of the above three indicators can improve the prediction effect on CAL.

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2020HL21)

作者单位:1. 潍坊医学院临床医学院, 山东, 潍坊 261000

2. 临沂市人民医院儿内科二病区, 山东, 临沂 276000

*通信作者:潘筱, E-mail: panxiao36@126.com

[KEY WORDS] Kawasaki disease; Coronary artery injury; Cystatin; serum amyloid A; Immunoglobulin M

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种全身血管炎综合征,临床上以持续高烧、红斑等症状多见。KD多好发于5岁以下儿童,为自限性疾病,大部分患儿预后良好,但仍有部分患儿病情较重,可累及全身动脉,诱发多种并发症,其中以冠状动脉损伤(Coronary artery injury, CAL)最为常见^[1]。CAL可导致血管管腔狭窄、血栓栓塞等,严重者可诱发心脏病,对患儿生命安全造成威胁^[2]。KD病因、发病机制至今尚未十分明确,早期识别预测KD患儿CAL,并及时治疗对改善KD患儿预后具有重要意义。胱抑素(Cystatin, CysC)是一种低分子蛋白质,可反映患者肾功能,同时亦可预测心血管疾病发生、发展^[3]。血清淀粉样蛋白A(Serum amyloid A, SAA)是一种急性时相蛋白,具有很好的促炎作用,且可反映机体炎症状况。研究指出,免疫功能紊乱导致的血管炎损伤是KD的发病机制之一,而T淋巴细胞介导的免疫应答及细胞因子的级联放大效应是KD血管性损伤的基础^[4]。但目前有关CysC、SAA及免疫球蛋白M(Immunoglobulin M, IgM)对KD患儿合并CAL预测价值的报道鲜为少见。本研究将分析CysC、SAA及IgM在川崎病患儿冠状动脉损伤预测中的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年9月临沂市人民医院收治的120例KD患儿作为研究对象,根据有无发生CAL分为对照组(未发生CAL)和观察组(发生CAL)各60例。纳入标准:①均符合KD相关诊断标准^[5];②持续发热 ≥ 4 d,伴有唇处发红、手足硬性水肿等症状;③临床相关资料齐全;④入院前无丙种球蛋白等相关治疗史。排除标准:①合并肿瘤、感染性等疾病者;②伴凝血功能严重障碍者;③继发性细菌感染者;④伴先天性冠脉畸形、先天性心肌病、心肌病者。对照组男性31例,女性29例,年龄0.5~6岁,平均年龄为(3.25 \pm 0.48)岁;观察组男性33例,女性27例,年龄0.4~5岁,平均年龄为(2.16 \pm 0.11)岁,两组性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$);但观察组患儿年龄小于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究经院医学伦理委员

会批准通过,受试患儿监护人已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 CysC、SAA及IgM检测

于入院次日清晨抽取两组患儿3 mL空腹静脉血,注入事先加入1 μ L抑肽酶的抗凝管中,3 000 r/min离心10 min,离心半径为10 cm,随后分离上层血清,-20 $^{\circ}$ C低温保存待检。采用酶联免疫吸附法测定CysC,采用散射免疫比浊法检测SAA,试剂盒均购自美国Abbott公司;采用免疫比浊法通过全自动生化仪检测IgM。详细步骤严格遵循说明书。

1.2.2 CAL诊断

采用美国GE彩色多普勒超声诊断仪对KD患儿进行检测。患儿冠脉壁光滑,无任何部位扩张,回声细薄,则提示超声心动图正常,患儿无CAL发生,反之则提示患儿存在不同程度CAL^[6]。结果显示,120例KD患儿中60例发生CAL(观察组),60例未发生CAL(对照组)。

1.2.3 基线资料收集

收集KD患儿性别、年龄、是否合并感染、治疗前发热时间、血小板计数(platelet count, PLT)、血红蛋白(haemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(Prealbumin, PA)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、肌酐(Creatine, CREA)、白细胞计数(White Blood Cell Count, WBC)等基线资料与实验室指标。实验室指标均采用全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0建立数据库,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,以 χ^2 检验,采用多因素Logistic回归分析影响KD患儿发生CAL的相关因素;绘制ROC曲线评估CysC、SAA及IgM水平对KD患儿发生CAL的预测效果,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CysC、SAA及IgM水平比较

观察组患儿CysC、SAA及IgM水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 影响KD患儿发生CAL的单因素分析

经单因素分析显示,患儿年龄、治疗前发热时

表1 两组CysC、SAA及IgM水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of CysC, SAA and IgM levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CysC(mg/L)	SAA(mg/L)	IgM(g/L)
观察组	60	1.65±0.25	36.25±5.25	2.89±0.89
对照组	60	0.45±0.06	27.14±3.47	1.29±0.21
t值		36.154	11.213	13.553
P值		<0.001	<0.001	<0.001

间、是否为典型KD及WBC水平为影响KD患儿发生CAL的单因素,观察组、对照组两组间上述指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$),两组在性别、是否合并感染、PLT、BUN、Hb、ALB、PA、CREA水平中比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 影响KD患儿发生CAL的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 Single factor analysis on the incidence of CAL in children with KD [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

类别		观察组 (n=60)	对照组 (n=60)	t/ χ^2 值	P值
性别	男	33(55.00)	31(51.67)	0.134	0.714
	女	27(45.00)	29(48.33)		
年龄(岁)		2.16±0.11	3.25±0.48	17.145	<0.001
治疗前发热时间(d)		6.12±0.78	5.47±0.42	5.683	<0.001
典型KD	是	23(38.33)	41(68.33)	10.848	<0.001
	否	37(61.67)	19(31.67)		
合并感染	有	18(30.00)	15(25.00)	0.376	0.540
	无	42(70.00)	45(75.00)		
PLT($\times 10^9/L$)		368.67±21.15	363.14±20.14	1.467	0.145
BUN(mmol/L)		3.07±0.32	2.98±0.22	1.795	0.075
Hb(g/L)		103.51±16.67	104.16±17.05	0.211	0.833
ALB(g/L)		32.02±4.44	33.45±5.02	1.653	0.101
PA(mg/L)		225.45±39.69	223.13±37.88	0.328	0.744
CREA($\mu\text{mol/L}$)		46.06±5.11	45.41±4.62	0.731	0.466
WBC($\times 10^9/L$)		21.22±2.72	16.52±2.53	9.800	<0.001

2.3 影响KD患儿发生CAL的多因素分析

各变量含义及赋值方法见表3。将单因素中统计有意义的因素代入条件Logistic回归模型分析,结果显示,年龄<3岁、治疗前发热时间>6d、非典型KD及血清CysC、SAA、IgM、WBC为影响KD患儿发生CAL的危险因素($P < 0.05$)。见表4。

表3 变量因素名称及赋值

Table 3 Names and assigned values of variable factors

因素	代表意义	赋值
X ₁	年龄	0= ≥ 3 岁; 1=<3岁
X ₂	治疗前发热时间	0= ≤ 6 d; 1=>6d
X ₃	非典型KD	0=否; 1=是
X ₄	WBC	0= $\leq 18.96 \times 10^9/L$; 1= $> 18.96 \times 10^9/L$
X ₅	CysC	0= ≤ 1.03 mg/L; 1= > 1.03 mg/L
X ₆	SAA	0= ≤ 32.47 mg/L; 1= ≤ 32.47 mg/L
X ₇	IgM	0= ≤ 1.86 g/L; 1= ≤ 1.86 g/L

表4 影响KD患儿发生CAL的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of factors affecting the occurrence of CAL in children with KD

因素	回归系数	标准误	Wald值	OR(95% CI)值	P值
X ₁	0.436	0.157	8.864	1.547(1.137~2.104)	<0.001
X ₂	0.584	0.269	10.652	1.793(1.058~3.038)	<0.001
X ₃	0.674	0.205	9.685	1.962(1.313~2.932)	<0.001
X ₄	0.512	0.217	9.647	1.669(1.091~2.553)	0.012
X ₅	0.323	0.114	8.169	1.381(1.105~1.727)	<0.001
X ₆	0.413	0.117	11.566	1.511(1.202~1.901)	<0.001
X ₇	0.558	0.214	9.565	1.747(1.149~2.658)	<0.001

2.4 CysC、SAA及IgM水平对KD患儿发生CAL的预测价值

ROC结果显示,CysC、SAA及IgM水平预测KD患儿发生CAL的AUC分别为0.797(95%CI: 0.714~0.880)、0.808(95%CI: 0.724~0.892)、0.807(95%CI: 0.723~0.891),三者联合(CysC+SAA+IgM)预测AUC为0.823(95%CI: 0.744~0.901),高于各指标单独预测。见表5、图1。

表5 CysC、SAA及IgM水平对KD患儿发生CAL的预测价值

Table 5 The predictive value of CysC, SAA and IgM levels on the occurrence of CAL in children with KD

预测因子	最佳阈值	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P值
CysC	1.16 mg/L	0.799	0.714	0.797	0.714~0.880	<0.001
SAA	35.11 mg/L	0.812	0.732	0.808	0.724~0.892	<0.001
IgM	2.04 g/L	0.801	0.725	0.807	0.723~0.891	<0.001
三者联合		0.952	0.874	0.823	0.744~0.901	<0.001

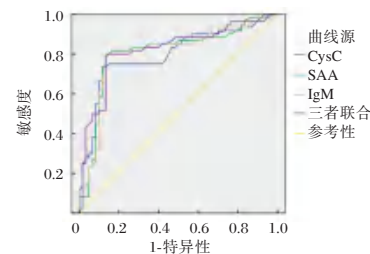


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

KD是临床儿科常见的一种血管炎性病征。近年来,KD发病率呈逐年上升趋势,临床研究发现,环境污染、链球菌感染、免疫介导等可能是诱发KD的重要因素。KD发生常累及冠状动脉,尤其是KD急性期,可导致冠状动脉扩张、内膜增厚等。KD若不及时治疗,会对患儿心血管系统造成影响,诱发缺血性心脏病^[7]。相关研究发现,冠脉

损伤是KD的主要并发症,亦是导致患儿死亡的主要原因^[8]。故早期预测KD患儿并发CAL风险对改善其预后具有积极意义。

KD属于血管炎性疾病,可导致免疫系统高度活化,促进炎症级联反应。SAA是一种主要由肝细胞分泌的急性相蛋白^[9],机体在健康状态下,血浆内SAA水平含量较低,一旦机体遭受病毒、细菌及支原体等抗原侵入后,肝细胞在5~6 h内会大量分泌SAA,使血液中的SAA水平迅速上升;同时SAA亦可诱导炎症细胞的黏附、免疫趋化等,影响血管内皮功能,有研究认为SAA在早期识别KD并发CAL中有一定特异性^[10]。陈芃嫻等^[11]证实,SAA与KD发生、发展具有一定相关性。CysC的功能与其靶酶有关,可自由地通过肾小球基底膜,在近曲小管几乎被吸收和降解,其产量不受患者性别、年龄、体重、炎症反应等因素的影响^[12]。国外相关报道指出,CysC在炎症、血管重建过程中具有重要作用^[13]。免疫球蛋白是体液免疫应答中发挥免疫功能最重要的免疫分子,具有特异性结合抗原、活化补体、结合Fc受体的生物学活性^[14]。其中IgM是机体受到病原刺激发生免疫应答时最先出现的抗体,是机体抗感染的“先头部”。Mccrindle等^[13]发现,KD急性阶段,患者免疫球蛋白IgM明显增高。本研究中,观察组患儿CysC、SAA及IgM水平均较对照组高,可见上述因子均参与KD并发CAL的病理过程。究其原因可能与以下几点有关:①KD易导致血小板黏附、血管内皮暴露,促进组胺与其他活性物质释放,从而导致血管内皮损伤、炎症细胞浸润,动脉壁完整性被破坏。②KD引起的炎症细胞因子分泌增多,CysC增多,以调节心肌细胞分泌的组织蛋白酶活性,诱发CAL。③KD发生会导致T细胞免疫调节网络失衡,细胞免疫过度活化,参与血管壁炎症损伤。进一步研究结果发现,CysC、SAA及IgM均是KD患儿并发CAL的危险因素。说明通过加强上述指标水的检测有助于及时了解病情变化,为临床诊疗疾病提供依据。进一步ROC曲线分析结果发现,KD患儿血气CysC、SAA及IgM水平联合检测预测CAL发生风险的曲线下面积可达0.823,高于上述各指标单独检测,与既往研究结果报道相符^[15],证实三项指标联合检测预测CAL发生具有较好的效能。

综上所述,CysC、SAA及IgM水平在KD并发CAL患儿中呈异常高表达,且CysC、SAA及IgM

是KD患儿诱发CAL的相关危险因素,联合检测上述三项指标可提高对CAL的预测效果。

参考文献

- [1] 董焱,宋靖荣.脂源性细胞因子Omentin-1、Chemerin对川崎病患儿冠状动脉损伤的预测价值[J].医学综述,2020,26(21):4349-4353.
- [2] Goo HW. Quantitative evaluation of coronary artery visibility on CT angiography in Kawasaki disease: young vs. old children[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2021, 37(7):457-459.
- [3] 罗洁,李晓忠,闵月,等.川崎病患儿心率变异性与PCT的相关性及其预测冠状动脉损伤的价值[J].河北医学,2021,27(7):1215-1219.
- [4] 储安贞,张兰.系统免疫炎症指数在川崎病IVIG治疗抵抗患儿中的预测价值[J].中华全科医学,2022,20(11):1884-1888.
- [5] 穆志龙,焦富勇,谢凯生.《川崎病心血管后遗症的诊断和管理指南(JCS/JSCS 2020)》解读[J].中国当代儿科杂志,2021,23(3):213-220.
- [6] 中国医师协会超声医师分会.血管超声检查指南[J].中华超声影像学杂志,2009,18(11):993-1012.
- [7] 陈杰,周玉杰,赵梦华,等.实验室指标在不完全型川崎病冠状动脉损伤中的临床价值[J].检验医学,2019,34(11):998-1001.
- [8] 郝京霞,张英谦,李博,等.细胞因子对川崎病患儿发生冠状动脉病变及静脉用两种球蛋白抵抗的预测价值[J].中国医药,2022,17(2):175-178.
- [9] 赵丹洋,姜红,姜红堃.血清胱抑素C对川崎病及其合并冠状动脉损害的诊断价值[J].中国医科大学学报,2021,50(9):769-773.
- [10] Suzuki T, Michihata N, Yoshikawa T, et al. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin for treatment of children with Kawasaki disease weighing 25 kg or more[J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(94):1021-1023.
- [11] 陈芃嫻,杨超,李刚,等.系统性免疫-炎症指数对川崎病患儿冠脉扩张的预测价值[J].中国免疫学杂志,2020,36(16):2003-2006.
- [12] Doan TT, Wilkinson JC, Loar RW, et al. Regadenoson Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Children With Kawasaki Disease and Coronary Artery Disease[J]. Am J Cardiol, 2019, 124(7):1125-1132.
- [13] Mccrindle B, Rowley A. Improving coronary artery outcomes for children with Kawasaki disease[J]. Lancet (London, England), 2019, 393(10):1077-1078.
- [14] Yuji O, Seigo O, Akiko KM, et al. Safety and Feasibility of Infliximab Therapy in Children With Kawasaki Disease Who Received Live Vaccinations[J]. Pediatr Infect Dis J, 2022, 22(9):41-46.
- [15] 张大海,郑丽云,杨贵明,等.川崎病患儿血清NT-proBNP、SAA、CRP、CysC的表达及其联合检测对冠状动脉损害发生风险的预测效能研究[J].现代生物医学进展,2022,22(16):3086-3090.

白藜芦醇调控 ROS/NLRP3/Caspase1 通路介导的细胞焦亡对重症肺炎大鼠肺损伤的保护作用

卢晶¹ 苑萌^{2*} 冯学辉¹ 刘佳丽¹

[摘要] 目的 探讨白藜芦醇对重症肺炎大鼠肺损伤的保护作用以及活性氧簇(ROS)/NOD样受体蛋白3(NLRP3)/天冬氨酸蛋白水解酶1(Caspase1)通路在其中作用。方法 取10只正常SD大鼠为空白对照组、40只SD大鼠建立重症肺炎病模型组,随机分为模型组、白藜芦醇低剂量组(6.5 mg/kg 灌胃)、中剂量组(13.0 mg/kg 灌胃)、高剂量组(26.0 mg/kg 灌胃)各10只,空白对照组及模型组均经尾部静脉注射等体积生理盐水,连续8周。比较各组SD大鼠相关血清炎症因子水平、肺组织病理学变化、肺组织中 ROS/NLRP3/Caspase1 通路相关蛋白表达情况以及细胞焦亡关键蛋白 Gasdermin D 的 N 末端片段(GSDMD-N)的表达水平。结果 干预治疗8周后,模型组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、ROS、NLRP3、caspase-1 和 GSDMD-N 水平>白藜芦醇低剂量组>白藜芦醇中剂量组>白藜芦醇高剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$);干预治疗8周后,与空白组SD大鼠比,模型组SD大鼠肺组织明显损伤,有大量炎症细胞浸润;模型组SD大鼠比,白藜芦醇各组SD大鼠肺泡内渗出、炎症细胞浸润等症状均明显改善。结论 白藜芦醇可改善重症肺炎大鼠肺损伤,其机制可能与通过下调 ROS/NLRP3/Caspase1 信号通路表达水平,抑制炎症因子和细胞焦亡的发生相关。

[关键词] 白藜芦醇; ROS/NLRP3/Caspase1 通路; 细胞焦亡; 重症肺炎; 肺损伤

Protective effect of resveratrol on ROS/NLRP3/Caspase1 pathway-mediated pyroptosis on lung injury in rats with severe pneumonia

LU Jing¹, YUAN Meng^{2*}, FENG Xuehui¹, LIU Jiali¹

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

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the protective effect of resveratrol on lung injury in rats with severe pneumonia and the role of reactive oxygen species (ROS)/NOD-like receptor protein 3 (NLRP3)/aspartate proteolytic enzyme 1 (Caspase1) pathway. **Methods** Ten normal SD rats were selected as blank control group, and 40 SD rats were used to establish severe pneumonia model group. They were randomly divided into the model group, the low-dose resveratrol group (6.5 mg/kg gavage), the middle-dose resveratrol group (13.0 mg/kg gavage) and the high-dose resveratrol group (26.0 mg/kg gavage), with 10 rats in each group. The blank control group and the model group were injected with equal volume of normal saline through the tail vein for 8 weeks. The levels of related serum inflammatory factors, related blood gas indexes in pulmonary artery, histopathological changes in lung tissue, the expression of ROS/NLRP3/Caspase1 pathway-related proteins in lung tissue and the N-terminal fragment of the key protein Gasdermin D (GSDMD-N) expression levels were compared. **Results** After 8 weeks of intervention, the levels of TNF- α , IL-6, IL-1 β , ROS, NLRP3, cas-

基金项目:张家口市重点研发项目任务书(2121120D)

作者单位:1.河北北方学院附属第一医院高压氧舱室,河北,张家口 075000

2.河北北方学院附属第一医院急诊科,河北,张家口 075000

*通信作者:苑萌, E-mail:285803793@qq.com

pase-1 and GSDMD-N in the model group > low-dose resveratrol group > middle-dose resveratrol group > high-dose resveratrol group ($P < 0.05$). Compared with the blank group, the lung tissue of SD rats in the model group was significantly damaged, with many inflammatory cell infiltration; compared with SD rats in the model group, the symptoms of alveolar exudation and inflammatory cell infiltration in SD rats in resveratrol groups were significantly improved. **Conclusion** Resveratrol can improve lung injury in severe pneumonia rats, and its mechanism may be related to the inhibition of inflammatory factors and pyroptosis by downregulating the expression level of ROS/NLRP3/Caspase1 signaling pathway.

[KEY WORDS] Resveratrol; ROS/NLRP3/Caspase1 pathway; Pyroptosis; Severe pneumonia; Lung injury

重症肺炎由普通肺炎发展而来,该病进一步引起肺损伤、呼吸衰竭等一系列并发症,严重影响患者的预后^[1-2]。目前临床上对重症肺炎的治疗主要以抗菌药物干预为主,虽能减轻机体炎性反应,缓解呼吸困难症状,但临床疗效仍不理想。重症肺炎是一种混合感染的疾病,容易引起引起致病菌耐药性,一旦出现耐药,可能会加快病情的发展,甚至危及患者的生命^[3]。白藜芦醇是一种多酚物质,主要存在于葡萄、藜芦、桑葚等植物中,具有广泛的抗炎、抗氧化、免疫调节的作用^[4]。相关文献显示,肺损伤可促进机体活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生,ROS可以通过激活NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain 3, NLRP3)炎症小体,促进机体释放半胱氨酸蛋白酶-1(cysteine aspartate specific proteinase 1, Caspase-1),进而导致细胞焦亡^[5]。本研究将建立重症肺炎大鼠模型,探讨白藜芦醇对ROS/NLRP3/Caspase1通路及其介导的细胞焦亡的影响,探讨其治疗重症肺炎的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物

50只雄性清洁级健康SD大鼠,购自广东省医学动物实验中心。动物批号:No.44007200026770。适应性饲养一周后进行试验。动物饲养与实验严格按照动物试验伦理进行。

1.1.2 主要实验仪器

光学显微镜(Olympus公司)、高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司)、血气分析仪(武汉明德生物科技股份有限公司)、全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)、石蜡切片机(LEICA公司);石蜡包埋机(LEICA公司)。

1.1.3 主要实验药物及试剂

白藜芦醇、0.9%生理盐水、戊巴比妥、二甲苯、苏木精-伊红(HE)染色试剂盒、ROS试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)、NLRP3抗体、Caspase-1抗体、细胞焦亡关键蛋白Gasdermin D的N末端片段(GSDMD-N)抗体、 β 肌动蛋白基因(β -actin)抗体(兔多克隆抗体,IgG,稀释度1:20 000)、蛋白裂解液(RIPA Lysis Buffer, RIPA)。

1.2 方法

1.2.1 建模及分组

40只SD大鼠适应性饲养一周后,经气管穿刺0.30 mL肺炎克雷伯菌液,7 d后大鼠出现活动和进食明显减少,口鼻分泌物增多,现呼吸困难、喘促、肺部湿啰音等症状时,视为建模成功。10只SD大鼠正常饮食喂养5周后,经腹腔注射生理盐水。将建模成功的40只SD大鼠依据随机数字法分为4组,即模型组、白藜芦醇低剂量组(6.5 mg/kg灌胃)、中剂量组(13.0 mg/kg灌胃)、高剂量组(26.0 mg/kg灌胃)各10只。

1.2.2 给药方法

白藜芦醇低、中、高剂量组大鼠分别给予6.5 mg/kg、13.0 mg/kg和26.0 mg/kg白藜芦醇;给药方式均为灌胃给药,空白组和模型组灌胃生理盐水10 mg/kg,每日1次,连续灌胃8周。

1.2.3 标本采集

8周后,将大鼠麻醉,将大鼠平躺置于动物手术台上,腹部消毒,用剪刀沿着腹中线切开腹腔,露出腹主动脉,用10 mL的无菌注射器慢慢抽回血液处死大鼠。取大鼠血液15 mL,采用高速冷冻离心机以3 000 r/min离心10 min(离心半径15 cm),取上清液放于-80℃超低温冰箱。用剪刀沿胸切口,一部分肺组织甲醛中固定,用于HE染色;一部分用于Western印迹法检测。

1.2.4 相关生化指标检测方法

取大鼠上清液,采用酶联免疫吸附法检测肺组织中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.2.5 大鼠肺组织 HE 染色

包埋切片。用中性甲醛固定大鼠肺组织 24 h 以上,脱水,石蜡包埋,4 μ m 连续切片,在 60 $^{\circ}$ C 下烘烤 40 min,脱蜡直至水化。往切片中加入苏木素染色 5 min,再用清水冲洗 5 min;用 1% 盐酸乙醇将其浸渍 5 s;用伊红溶液浸泡 3 min,将其分别放入二甲苯中透明 10 min;用中性树脂密封,放在玻片架上,干燥后于显微镜下观察。

1.2.6 蛋白印迹法

取冷冻后的 SD 大鼠肺组织,称量后,加入 200 μ 的 LRIPA 将其稀释,提取总蛋白,用二喹啉甲酸法测定蛋白浓度。用 50 μ g 蛋白行电泳、电膜反应,5%脱脂乳于室温下封闭过夜,再加入一抗[ROS、

NLRP3、Caspase1、GSDMD-N 以及 1:3 000 的 β -actin 内参],4 $^{\circ}$ C 条件下孵育过夜,洗膜后加入(1:2 000)二抗再培养 2 h,用电化学发光法(Electrochemiluminescence, ECL)荧光显影,观察、拍照,并用 Image J 软件对其进行分析检测电泳条带的灰度值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 SD 大鼠相关血清因子水平比较

干预治疗 8 周后,模型组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、ROS 水平>白藜芦醇低剂量组>白藜芦醇中剂量组>白藜芦醇高剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 SD 大鼠相关血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of Serum Factor Levels in SD Rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	ROS (U/mL)
空白组	10	63.37 \pm 15.62	70.96 \pm 8.25	29.44 \pm 2.35	155.29 \pm 8.25
模型组	10	317.41 \pm 32.75 ^a	272.64 \pm 33.92 ^a	147.60 \pm 42.26 ^a	227.44 \pm 10.26 ^a
白藜芦醇低剂量组	10	182.88 \pm 23.65 ^{ab}	174.53 \pm 24.81 ^{ab}	103.89 \pm 15.21 ^{ab}	193.93 \pm 10.15 ^{ab}
白藜芦醇中剂量组	10	128.96 \pm 21.47 ^{abc}	122.31 \pm 17.42 ^{abc}	75.63 \pm 14.52 ^{abc}	172.12 \pm 9.06 ^{abc}
白藜芦醇高剂量组	10	101.59 \pm 16.82 ^{abcd}	116.87 \pm 13.65 ^{abcd}	60.74 \pm 16.28 ^{abcd}	164.48 \pm 10.23 ^{abcd}
F 值		186.122	127.71	24.755	89.696
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

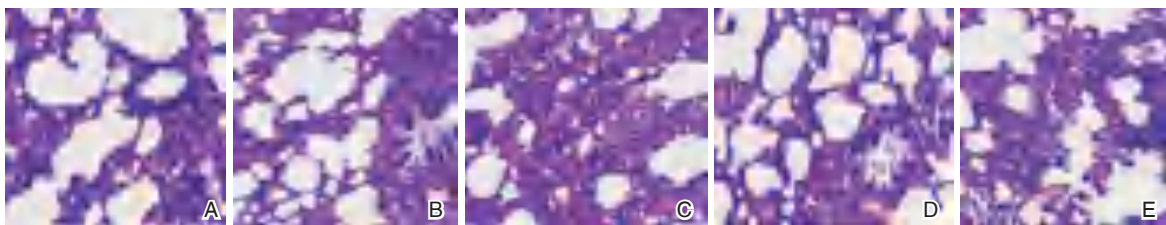
注:与空白组比,^a $P < 0.05$;与模型组比,^b $P < 0.05$;与低剂量组比,^c $P < 0.05$;与中剂量组比,^d $P < 0.05$ 。

2.2 肺组织病理学变化

与空白组 SD 大鼠比,模型组 SD 大鼠肺组织明显损伤,且有大量炎症细胞浸润;模型组 SD 大鼠比,白藜芦醇低、中、高剂量组 SD 大鼠肺泡内渗出、炎症细胞浸润等症状均明显改善。见图 1。

2.3 各组 SD 大鼠肺组织中 NLRP3、Caspase1、GSDMD-N 蛋白水平比较

干预治疗 8 周后,模型组 NLRP3、caspase-1 和 GSDMD-N 水平>白藜芦醇低剂量组>白藜芦醇中剂量组>白藜芦醇高剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2、图 2。



注: A. 空白组; B. 模型组; C. 白藜芦醇高剂量组; D. 白藜芦醇中剂量组; E. 白藜芦醇低剂量组。

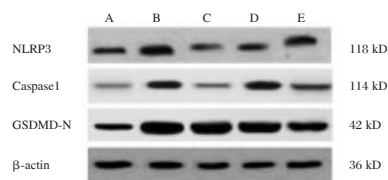
图 1 SD 大鼠肺组织病理学变化(HE, $\times 200$)

Figure 1 Pathological changes of lung tissue in SD rats (HE, $\times 200$)

表2 各组SD大鼠肺组织中NLRP3、Caspase1、GSDMD-N蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of NLRP3, Caspase1 and GSDMD-N protein levels in lung tissue of SD rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NLRP3 (ng/g)	Caspase1 (ng/g)	GSDMD-N
空白组	10	0.90 ± 0.23	1.23 ± 0.41	0.41 ± 0.06
模型组	10	4.54 ± 0.24 ^a	5.21 ± 0.43 ^a	2.05 ± 0.25 ^a
白藜芦醇低剂量组	10	3.54 ± 0.47 ^{ab}	4.47 ± 0.55 ^{ab}	1.32 ± 0.14 ^{ab}
白藜芦醇中剂量组	10	2.74 ± 0.54 ^{abc}	3.24 ± 0.45 ^{abc}	0.83 ± 0.05 ^{abc}
白藜芦醇高剂量组	10	1.67 ± 0.51 ^{abcd}	1.52 ± 0.47 ^{abcd}	0.76 ± 0.07 ^{abcd}
F值		118.776	167.394	216.45
P值		0.000	0.000	0.000

注:与空白组比,^a $P < 0.05$;与模型组比,^b $P < 0.05$;与低剂量组比,^c $P < 0.05$;与中剂量组比,^d $P < 0.05$ 。



注:A.空白组;B.模型组;C.白藜芦醇高剂量组;D.白藜芦醇中剂量组;E.白藜芦醇低剂量组。

图2 蛋白印迹图

Figure 2 Western blotting map

3 讨论

肺炎是由细菌、病毒感染或病毒和细菌混合感染引起的肺泡、肺间质炎症性疾病,重症肺炎是肺炎进一步恶化而来,重症肺炎患者的机体炎症程度较高,通常还会出现严重的低氧血症、急性呼吸衰竭等临床表现^[6-7]。

本研究通过构建大鼠重症肺炎模型,观察白藜芦醇对重症肺炎大鼠肺损伤的保护作用以及ROS/NLRP3/Caspase1通路在其中作用。IL-1 β 能促进细胞内各种细胞因子的表达,TNF- α 、IL-6能促进细胞内各种炎症因子的激活,上述炎症指标是细胞焦亡通路的下游作用因子,其在细胞外能聚集炎症细胞,加快炎症反应,加剧肺组织损伤。研究结果发现,干预治疗8周后,与模型组比较,白藜芦醇各剂量组TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、ROS水平下降;且白藜芦醇剂量越高降低幅度越大。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6是重症肺炎发生的主要炎性因素,其发生与NLRP3有一定关系。NLRP3炎症小体在炎症反应级联放大激活中的调控作用已引起人们的注意,NLRP3和Caspase1是一类模式识别受体,与病原菌结合后在细胞内促使Caspase1活化,活

化的Caspase1将TNF- α 、IL-1 β 、IL-6前体分解成促炎生物活性成熟体,从而参与炎症反应的级联放大过程^[1]。洪蕾等^[8]研究发现,白藜芦醇通过下调炎症因子的表达,减轻机体炎症反应来修复细胞损伤。相关文献报道,白藜芦醇可明显减少大鼠肺组织中IL-18、IL-1 β 水平,并通过抑制NLRP3的分泌,缓解肺组织的炎症反应^[9]。黄艳生等^[10]研究显示,海水淹溺大鼠出现的呼吸衰竭情况时使用白藜芦醇的预处理可以快速缓解起症状,改善大鼠的缺氧状态,促进大鼠的康复。干预治疗8周后,白藜芦醇低、中、高剂量组SD大鼠肺组织中肺泡内渗出、炎症细胞浸润等症状均比模型组明显改善,提示白藜芦醇能够有效改善病理学病变及肺功能。原因考虑为,在肺损伤疾病中,白藜芦醇对大鼠肺组织保护很可能与抑制炎症反应相关,通过减少小鼠肺内炎性细胞浸润,进而减少肺组织损伤^[11]。何琼等^[12]研究也证实了,用白藜芦醇预处理的急性肺损伤小鼠肺组织肺损伤更轻。

细胞焦亡是一种依赖于Caspase1活性的消色素蛋白介导的细胞凋亡过程,在细胞凋亡过程中,炎症小体NLRP3的活化起着至关重要的作用。GSDMD-N是一种有效的炎性小体活化及细胞焦亡的标志物,是真正引起细胞焦亡的功能蛋白,其表达水平增加,可诱发肺组织细胞焦亡,导致肺损伤^[13]。研究结果还显示,干预治疗8周后,相较于模型组,白藜芦醇各剂量组NLRP3、caspase-1和GSDMD-N蛋白水平显著下降,白藜芦醇剂量越高下降幅度越大。白藜芦醇能通过抑制NLRP3的氧化反应,减少其氧化损伤,从而控制炎症小体NLRP3、caspase-1的含量^[14]。白藜芦醇作为具有抗炎、抗菌、抗炎等多种活性物质,被证实能够对脂多糖所致的肺上皮细胞焦亡起一定保护作用,且白藜芦醇在肺炎模型中同样具有抗炎活性。

综上所述,白藜芦醇可改善重症肺炎大鼠肺损伤,其机制可能与通过下调ROS/NLRP3/Caspase1信号通路表达水平,抑制炎症因子和细胞焦亡的发生相关。

参考文献

- [1] 刘艳辉,范永会,王建文.重症肺炎患者外周血NLRP3炎性小体表达水平的变化及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(6):970-974.

(下转第896页)

正压通气联合氨溴索治疗重型新生儿肺炎临床效果研究

李勤英* 唐斌 殷艳

[摘要] **目的** 探讨双管鼻塞式持续呼吸道正压通气(CPAP)配合氨溴索雾化吸入治疗重型新生儿肺炎的临床效果及对血清可溶性白细胞介素-2受体(SIL-2R)、核转录因子 κ B(NF- κ B)、降钙素原(PCT)水平的作用。**方法** 选取2018年10月至2021年12月驻马店市中医院重型新生儿肺炎患儿98例,按随机数字表法分为观察组($n=49$)、对照组($n=49$)。常规治疗基础上,对照组予以双管鼻塞式CPAP,观察组采取双管鼻塞式CPAP配合氨溴索雾化吸入,均持续治疗5 d。对比两组疗效与治疗前、治疗5 d后血气指标[动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)]、肺功能指标[呼气峰流速(PEF)、功能残气量(FRC)、潮气量(VT)]、血清SIL-2R、NF- κ B、PCT、体液免疫功能[免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白A(IgA)]水平、支气管黏膜纤毛结构(动力蛋白臂缺失、复合纤毛、鳞状上皮化生、纤毛数量异常)情况。**结果** 观察组治疗5 d后总有效率(93.88%)高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=77.55\%$, $P<0.05$);经过5 d的治疗后,观察组的PaO₂、PEF、FRC、VT水平高于对照组,PaCO₂水平低于对照组,差异有统计学意义($t=9.227, 4.141, 6.360, 5.093, 5.116, P$ 均 <0.05);经过5 d的治疗后,观察组血清SIL-2R、NF- κ B及PCT水平, IgG、IgM及IgA水平高于对照组,差异有统计学意义($t=11.231, 17.612, 15.826, 3.984, 2.712, 3.154, P$ 均 <0.05);观察组治疗5 d后动力蛋白臂缺失、复合纤毛、鳞状上皮化生、纤毛数量异常人数比例低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.438, 4.405, 5.539, 7.127, P$ 均 <0.05)。**结论** 双管鼻塞式CPAP联合氨溴索雾化吸入首次治疗重型新生儿肺炎,疗效确切,能有效改善动脉血气分析、肺功能,控制炎症反应,调节体液免疫功能,增强支气管黏膜纤毛功能。

[关键词] 双管鼻塞式持续呼吸道正压通气;氨溴索;重型新生儿肺炎;支气管黏膜纤毛结构;体液免疫功能

Clinical effect of positive pressure ventilation combined with ambroxol in the treatment of severe neonatal pneumonia

LI Qinying*, TANG Bin, YIN Yan

(Department of Neonatology, Zhumadian Hospital of traditional Chinese medicine, Zhumadian, Henan, China, 463000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical effect of continuous positive airway pressure (CPAP) combined with ambroxol inhalation in the treatment of severe neonatal pneumonia and its effect on serum soluble interleukin-2 receptor (SIL-2R), nuclear transcription factor (NF- κ B), and procalcitonin (PCT) levels. **Methods** From October 2018 to December 2021, 98 children with severe neonatal pneumonia in Zhumadian Hospital of traditional Chinese medicine were selected and divided into observation group ($n=49$) and control group ($n=49$) according to the random number table method. On the basis of conventional treatment, the control group was given double-tube nasal plug CPAP, and the observation group was given double-tube

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018082353)

作者单位:驻马店市中医院新生儿科,河南,驻马店 463000

*通信作者:李勤英, E-mail:1709604377@qq.com

nasal plug CPAP combined with ambroxol aerosol inhalation, and both were treated for 5 days. The efficacy and blood gas indicators [arterial blood oxygen partial pressure (PaO_2), arterial blood carbon dioxide partial pressure (PaCO_2)], lung function indicators [peak expiratory flow velocity (PEF), functional residual capacity (FRC), tidal volume (VT)], serum SIL-2R, NF- κ B, PCT, humoral immune function [immunoglobulin G (IgG), Immunoglobulin G (IgM), immunoglobulin G (IgA)] levels, bronchial mucosal cilia structure (dyskin arm loss, composite cilia, squamous metaplasia, abnormal cilia quantity) before and 5 days after treatment were compared of the two groups. **Results** After 5 d of treatment, the total effective rate of the observation group (93.88%) was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=77.55\%$, $P<0.05$); after 5 d of treatment, the PaO_2 , PEF, FRC and VT levels of the observation group were higher than those of the control group, and the PaCO_2 level was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($t=9.227, 4.141, 6.360, 5.093, 5.116, P<0.05$). After 5 d of treatment, the serum levels of SIL-2R, NF- κ B and PCT, IgG, IgM and IgA in the observation group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ($t=11.231, 17.612, 15.826, 3.984, 2.712, 3.154, P<0.05$); After 5 d of treatment, the proportions of power protein arm loss, composite cilia, squamous epithelial metaplasia and abnormal cilia were lower in the observation group than in the control group ($\chi^2=4.438, 4.405, 5.539, 7.127, P<0.05$). **Conclusion** The dual-tube nasal plug CPAP combined with ambroxol aerosol inhalation for the first time in the treatment of severe neonatal pneumonia is effective and can effectively improve arterial blood gas analysis and pulmonary function, control inflammatory response, regulate humoral immune function, and enhance bronchial mucosal cilia function.

[KEY WORDS] Double-tube nasal plug continuous positive airway pressure ventilation; Ambroxol; Severe neonatal pneumonia; Bronchial mucosal ciliary structure; Humoral immune function

新生儿肺炎具有发病急、病情重、致死率高等特点,可破坏支气管黏膜纤毛结构,影响新生儿呼吸道发育,且其病死率高达20.0%~30.0%^[1-2]。呼吸支持治疗是当前针对重型新生儿肺炎首选方案,而双管鼻塞式持续呼吸道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)作为一种安全无创通气方法,能有效改善患儿呼吸状况^[3-5]。双管鼻塞式CPAP配合氨溴索雾化吸入对重型新生儿肺炎支气管黏膜纤毛结构、炎症反应的影响仍需进一步验证。基于此,本研究首次采用双管鼻塞式CPAP配合氨溴索雾化吸入治疗,探讨其对重型新生儿肺炎的效果及对血清可溶性白细胞介素-2受体(solubility interleukin receptor, SIL-2R)、核转录因子 κ B(Nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、降钙素原(procalcitonin, PCT)水平的作用。具体分析如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2018年10月至2021年12月驻马店市中医院重型新生儿肺炎患儿98例,按随机数字表法分为观察组与对照组,每组49例。两组一般资料均衡可比($P>0.05$)。见表1。本研究经医院医学伦理委员会批准。

纳入标准:患者有严重呼吸困难症及窒息史;②经肺部X线检查有支气管充气、白肺及双肺湿啰音等症;③出生时间 ≤ 28 d;④临床资料完整;⑤监护人签署知情同意书。排除标准:①存在无创通气禁忌证者;②存在氨溴索等药物过敏者;③呼吸道畸形者;④合并先天性心脏病、先天性唇腭裂或原发性血小板减少性紫癜等疾病者。

1.2 方法

1.2.1 对照组

予以双管鼻塞式CPAP。应用STEPHANC-PAP呼吸机(购自上海聚慕医疗器械有限公司)对患儿实施无创鼻罩连接,呼吸机参数设置如下:呼吸末正压为3~51 cmH₂O,吸入氧浓度为40%~60%,气流量为8~10 L/min。治疗期间需根据患儿动脉血气指标对呼吸机参数进行适度调整。若呼气末正压下降至2~3 cmH₂O、经皮血氧饱和度在95.0%以上、吸入氧浓度在30.0%以下、动脉血气指标正常,并维持12~24 h后可转为鼻导管吸氧,依次降低吸氧浓度,直至吸氧停止。

1.2.2 观察组

在对照组基础上配合氨溴索(Hanmi Pharm. Co., Ltd., 国药准字H20190041,规格:2 mL:15

表1 两组一般资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$ Table 1 Comparison of general information between the two groups $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

一般资料	观察组(n=49)	对照组(n=49)	t/ χ^2 值	P值
性别(男/女)	30/19	28/21	0.169	0.681
日龄(d)	12.85±2.13	13.10±2.26	0.564	0.574
体质量(g)	4 859.73±420.01	4 860.11±418.09	0.005	0.996
病程(d)	3.89±0.52	3.92±0.55	0.277	0.782
体温(°C)	38.46±0.40	38.50±0.39	0.514	0.609
新生儿类型				
早产儿	32(65.31)	31(63.27)	0.083	0.774
足月儿	17(34.69)	18(36.73)		
病因				
吸入性肺炎	22(44.90)	20(40.82)	0.206	0.650
感染性肺炎	27(55.10)	29(59.18)		

mg)雾化吸入,具体方法:氨溴索 30 mg 加入氯化钠注射液(0.9%)配置成雾化液吸入给药,2次/d。两组均连续治疗 5 d。

1.2.3 检测方法

在空腹条件下,取患者静脉血 3 mL,离心后取其血清,检测血清 SIL-2R、NF- κ B 水平,使用方法:酶联免疫吸附法;检测血清 PCT 水平,使用方法:免疫荧光法;检测血清免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)水平,使用方法:单向免疫扩散法,上述均严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 疗效判定标准^[6]

①显效:经过治疗 5 d 后,患者在呼吸困难、发绀、咳嗽及咳痰等临床症状明显好转或消失,动脉血气指标水平恢复正常,肺部 X 线片检查发现双肺透亮度升高,支气管充气及白肺等症状消失;②有效:经过治疗 5 d 后,患者在临床症状、动脉血气指标水平有所改善,肺部 X 线片显示有部分网状和颗粒阴影;③无效:经过治疗 5 d 后,患者未达到显效、有效标准。总有效率=显效率+有效率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件包进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 *t* 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表2 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$ Table 2 Comparison of the efficacy of the two groups $[n(\%)]$

组别	n	无效	有效	显效	总有效率
观察组	49	3(6.12)	24(48.98)	22(44.90)	46(93.88)
对照组	49	11(22.45)	25(51.02)	13(26.53)	38(77.55)
χ^2 值					5.333
P值					0.021

2.2 两组血气情况比较

两组治疗 5 d 后 PaO₂ 水平较治疗前增高,且观察组高于对照组,PaCO₂ 水平较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表3 两组血气情况比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{mmHg}]$ Table 3 Comparison of blood gases between the two groups $[(\bar{x} \pm s), \text{mmHg}]$

时间	组别	n	PaO ₂	PaCO ₂
治疗前	观察组	49	50.42±5.29	52.94±5.02
	对照组	49	51.08±5.63	53.86±4.73
	t值		0.598	0.934
	P值		0.551	0.353
治疗 5 d 后	观察组	49	91.65±4.47 ^a	38.53±3.37 ^a
	对照组	49	80.39±7.28 ^a	42.46±4.19 ^a
	t值		9.227	5.116
	P值		<0.001	<0.001

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组肺功能比较

两组治疗 5 d 后 PEF、FRC 及 VT 水平较治疗前增高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表4 两组肺功能比较 $(\bar{x} \pm s)$ Table 4 Comparison of lung function between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

时间	组别	n	PEF(mL/s)	FRC(mL)	VT(mL/kg)
治疗前	观察组	49	44.36±8.40	65.74±12.61	6.19±0.68
	对照组	49	43.82±7.85	64.93±11.58	6.25±0.74
	t值		0.329	0.331	0.418
	P值		0.743	0.741	0.677
治疗 5 d 后	观察组	49	67.52±11.39 ^a	92.82±7.06 ^a	8.02±1.15 ^a
	对照组	49	58.70±9.62 ^a	82.94±8.27 ^a	6.93±0.96 ^a
	t值		4.141	6.360	5.093
	P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组血清 SIL-2R、NF- κ B、PCT 水平比较

两组经过 5 d 治疗后血清 SIL-2R、NF- κ B 及 PCT 水平较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表5 两组血清SIL-2R、NF-κB、PCT水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of serum SIL-2R, NF-κB and PCT levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	SIL-2R (U/L)	NF-κB (ng/L)	PCT (ng/mL)
治疗前	观察组	49	552.03±23.65	72.49±3.63	12.05±2.34
	对照组	49	548.71±20.81	73.24±4.07	11.89±3.18
	t值		0.738	0.963	0.284
	P值		0.463	0.338	0.777
治疗5 d后	观察组	49	269.82±15.07 ^a	32.36±3.05 ^a	1.47±0.35 ^a
	对照组	49	306.74±17.39 ^a	44.27±3.62 ^a	3.28±0.72 ^a
	t值		11.231	17.612	15.826
	P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05。

2.5 两组体液免疫功能比较

两组经过5 d的治疗后IgG、IgM及IgA水平较治疗前增高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表6。

表6 两组体液免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of humoral immune function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	IgG	IgM	IgA
治疗前	观察组	49	5.14±1.26	0.67±0.26	0.74±0.29
	对照组	49	5.22±1.18	0.71±0.23	0.80±0.32
	t值		0.324	0.807	0.973
	P值		0.746	0.422	0.333
治疗5 d后	观察组	49	7.82±1.41 ^a	1.04±0.38 ^a	1.14±0.38 ^a
	对照组	49	6.74±1.27 ^a	0.85±0.31 ^a	0.93±0.27 ^a
	t值		3.984	2.712	3.154
	P值		<0.001	0.008	0.002

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05。

2.6 两组支气管黏膜纤毛结构比较

两组经过5 s治疗后动力蛋白臂缺失、复合纤毛、鳞状上皮化生及纤毛数量异常人数比例较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05)。见表7。

表7 两组支气管黏膜纤毛结构对比[n(%)]

Table 7 Comparison of bronchial mucosal cilia structure between the two groups [n(%)]

时间	组别	n	动力蛋白臂缺失	复合纤毛	鳞状上皮化生	纤毛数量异常
治疗前	观察组	49	17(34.69)	20(40.82)	22(44.90)	18(36.73)
	对照组	49	19(38.78)	21(42.86)	24(48.98)	20(40.82)
	χ ² 值		0.176	0.042	0.164	0.172
	P值		0.675	0.838	0.686	0.678
治疗5 d后	观察组	49	0(0.00) ^a	1(2.04) ^a	0(0.00) ^a	1(2.04) ^a
	对照组	49	6(12.24) ^a	8(16.33) ^a	7(14.29) ^a	9(40.82) ^a
	χ ² 值		4.438	4.405	5.539	7.127
	P值		0.035	0.036	0.019	0.008

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05。

3 讨论

重型新生儿肺炎发生机制可能与新生儿毛细支气管黏液分泌少、纤毛运动差、咳嗽反射弱等因素有关,可引发黏液阻塞,损伤肺泡上皮,促使大量炎性蛋白渗出,从而抑制肺表面活性物质活性,增加呼吸窘迫或呼吸衰竭发生风险^[7-8]。

本研究给予联合治疗,其中双管鼻塞式CPAP予以患儿吸气时压力支持,有助于降低气道高阻力,控制呼吸功能消耗,缓解缺氧状态,减少耗氧量,改善肺氧合;氨溴索具有良好痰液溶解功能,可调节分泌物浆液比值及痰液流变学,润滑呼吸道,促进痰液排出,二者联合能发挥协同作用,强化治疗效果,纠正酸碱失衡,改善动脉血气分析。另外,报道证实,新生儿肺炎伴有潮气呼吸量降低现象,会激活呼吸中枢,加快呼吸频率,引发炎症反应,诱导气道阻塞,进而抑制肺泡表面活性物质,导致气体交换减少,主要表现为FRC下降^[9]。双管鼻塞式CPAP可减小呼气末正压力,缩小气道,改变压力点移动位置,机械性扩张支气管,防止气道萎缩,从而促进通气功能改善^[10];氨溴索雾化吸入能松弛平滑肌,提高肺通气、肺换气功能,纠正血氧浓度,增加气道直径,二者联合能有效提升FRC,恢复肺部弹性回缩力,改善肺功能。

有学者认为,重型新生儿肺炎发生会引发缺氧症状,释放大量的炎症反应递质,激发炎症反应,影响预后改善^[11]。SIL-2R具有双向免疫调节作用,能有效反映机体肺部炎症状态^[12]。NF-κB水平上调可产生白细胞介素6、肿瘤坏死因子-α等多种前炎症细胞因子,引发细胞因子网络紊乱,激活炎症级联反应,加重肺部炎症^[13]。PCT具有抗炎、调节因子细胞等作用,其水平随感染程度加重出现上升趋势,可作为评估新生儿肺炎严重程度的有效指标^[14]。本研究显示,双管鼻塞式CPAP联合氨溴索雾化吸入在抑制炎症反应方面明显优于双管鼻塞式CPAP单一治疗。原因可能为氨溴索作用于肺组织时具有良好特异性与抗氧化作用,可抑制炎症介质释放,改善巨噬细胞吞噬功能,加快炎症渗出物排出,维护呼吸系统自净功能,与双管鼻塞式CPAP联合,能进一步减轻重型新生儿肺炎患儿炎症反应,保持呼吸道通畅。另外,免疫功能低下是重型新生儿肺炎发生的重要因素,其中T淋巴细胞功能紊乱较为常见,可减弱机体抗感染

能力^[15]。本研究发现双管鼻塞式 CPAP 治疗基础上配合氨溴索雾化吸入更有助于增强机体抗病能力,改善免疫功能。

综上所述,双管鼻塞式 CPAP 联合氨溴索雾化吸入首次治疗重型新生儿肺炎,疗效确切,能有效改善动脉血气分析、肺功能,控制炎症反应,调节体液免疫功能,增强支气管黏膜纤毛功能。

参考文献

- [1] 肖甜甜,金梅,巨容,等.床旁肺部超声在新生儿肺炎中的诊断价值[J].中国当代儿科杂志,2018,20(6):444-448.
- [2] 刘从兵,何金朋,马建,等.高频肺部超声在新生儿肺炎诊断中应用价值分析[J].中国超声医学杂志,2019,35(5):405-408.
- [3] 祝丽丽.长春市某医院新生儿肺炎的病例回顾性分析[D].吉林大学,2016.
- [4] 杨青原,符珍珠,陈连凤.血清 PCT、IL-6 和 hs-CRP 早期诊断新生儿肺炎的临床价值研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2019,22(2):140-145.
- [5] Ramanathan K, Tan C S, Rycus P, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Adenoviral Pneumonia in Neonatal, Pediatric, and Adult Patients [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(11):1078-1084.
- [6] 刘德强,何晶,乔天.经鼻持续气道正压通气对重型新生儿肺炎治疗效果的影响分析[J].中国社区医师,2021,37(26):35-36.
- [7] Nair S, Lewis LE, Godinho MA, et al. Factors associated with neonatal pneumonia in India: Protocol for a systematic review and planned meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(1):e018790.
- [8] 李军文,倪良军,周芳,等.经鼻持续气道正压通气对重症肺炎合并呼吸衰竭患儿临床疗效及肺功能的影响研究[J].中国医学创新,2018,15(17):31-35.
- [9] 胡晓慧.氨溴索对新生儿肺炎峰流速、功能残气量、免疫功能影响及临床疗效分析[J].中国卫生检验杂志,2018,28(19):2379-2381,2384.
- [10] 臧平,卢秀兰,唐亮,等.经鼻持续气道正压通气治疗儿童重症肺炎的临床疗效观察[J].中国小儿急救医学,2018,25(6):434-437.
- [11] 尹贵平.联合检测 CRP、心肌酶谱及血气分析在新生儿肺炎中的临床意义探讨[J].国际检验医学杂志,2016,36(2):216-217,220.
- [12] Sakamoto N, Hara S, Ishimoto H, et al. Serum Soluble Interleukin-2 Receptor Is a Biomarker for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia among Patients with Rheumatoid Arthritis under Methotrexate Therapy [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 248(3):209-216.
- [13] Lopez B, Maisonet TM, Londhe VA. Alveolar NF- κ B signaling regulates endotoxin-induced lung inflammation [J]. *Exp Lung Res*, 2015, 41(2):103-114.
- [14] 张少雨,吕良,刘秀兰,等.血清白三烯 B4 和降钙素原在儿童肺炎病原诊断和危重度判定中的意义[J].中华急诊医学杂志,2019,28(1):96-100.
- [15] Tian Y, Tian Q, Wu Y, et al. Vitamin A supplement after neonatal *Streptococcus pneumoniae* pneumonia inhibits the progression of experimental asthma by altering CD4+T cell subsets [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):4214.

(上接第 891 页)

- [2] 黄素君.临床药师参与宏基因组学测序下重症肺炎抗感染治疗的效果研究[J].现代诊断与治疗,2022,33(7):1063-1065.
- [3] 闫伟华,许华.支气管肺泡灌洗联合振动排痰对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者 PTX-3 水平影响及肺部感染控制[J].中国老年学杂志,2021,41(10):2073-2076.
- [4] 闫姗姗,赵芳,肖剑,等.白藜芦醇在慢性阻塞性肺疾病合并肺源性心脏病 SD 大鼠肺功能及心脏功能改善中的作用[J].河北医科大学学报,2020,41(8):882-887.
- [5] 张杼惠,曹蛟,刘蓉芳,等.基于 ROS/TXNIP/NLRP3 通路的柴胡三参胶囊对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞焦亡的影响[J].中国中医药信息杂志:1-7.
- [6] 王亚静,张静,宋卫卫,等.大黄素通过调控 ROS/TXNIP/NLRP3 轴介导的细胞焦亡途径减轻重症肺炎大鼠肺损伤[J].中国病理生理杂志,2021,37(7):1240-1245.
- [7] 敖娟,孙晓旭,王秋亚.2016—2020 年某院住院儿童肺炎病例病原菌分布及其流行特征[J].华南预防医学,2021,47(12):1578-1580.
- [8] 洪蕾,查颖洁,乔世刚,等.白藜芦醇对脂多糖诱导的人肺上皮细胞焦亡的保护机制研究[J].抗感染药学,2020,17(2):160-164.
- [9] 杨昆,杨晗,董艳.白藜芦醇调控肺纤维化相关信号通路研究进展[J].中药药理与临床,2022,38(5):241-244.
- [10] 黄艳生,文文,赖国祥,等.白藜芦醇对海水淹溺性肺损伤大鼠的保护作用研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2021,20(8):570-576.
- [11] 朱诗兵,楼雅芳,黄小芳,等.白藜芦醇对急性肺损伤大鼠的抗炎作用研究[J].中国现代医生,2021,59(27):34-36+40+193.
- [12] 何琼,包树臻,王玉巧,等.白藜芦醇通过调节 NADPH 氧化酶表达缓解脂多糖诱导的急性肺损伤[J].华中科技大学学报(医学版),2022,51(1):68-71+119.
- [13] 张晓,宋作艳,李秋杰,等.大鼠机械通气相关性肺损伤时蛋白激酶 C8 与细胞焦亡的关系[J].中华麻醉学杂志,2020,40(5):581-584.
- [14] 卢英琦,孙忠人,胡其回,等.NLRP3 炎症小体与中药提取物调节脑脊髓疾病机制[J].湖南中医药大学学报,2022,42(6):1051-1056.

恩度联合信迪利单抗注射液治疗晚期结直肠癌的效果及其对血清CA199、CEA、CYFRA21-1水平的影响

田洁* 付文华 张媛 张志

[摘要] **目的** 探讨恩度联合信迪利单抗注射液治疗晚期结直肠癌的效果及其对血清糖类抗原199(CA199)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)水平的影响。**方法** 选取2019年7月至2022年7月安徽淮南朝阳医院肿瘤放疗科收治的102例晚期结直肠癌患者,按照治疗方法将患者分为对照组($n=51$,接受恩度治疗)和观察组($n=51$,接受恩度联合信迪利单抗注射液治疗)。比较两组的临床疗效、不良反应发生情况、血清CA199、CEA、CYFRA21-1水平。**结果** 与对照组相比,观察组的疾病控制率明显提高,差异有统计学意义($\chi^2=12.421, P<0.05$)。观察组的不良反应总发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组的血清CA199、CEA、CYFRA21-1水平低于对照组,差异有统计学意义($t=0.649, 5.421, 0.413, 8.464, 0.739, 2.817, P<0.05$)。治疗后,观察组的PS评分和身体质量指数均明显高于对照组,差异有统计学意义($t=0.374, 6.836, 1.056, 2.336, P<0.05$)。**结论** 恩度联合信迪利单抗注射液治疗晚期结直肠癌的临床效果显著,减少不良反应的发生,降低肿瘤标志物水平,提高患者生活质量。

[关键词] 恩度; 信迪利单抗注射液; 晚期结直肠癌; 糖类抗原199; 癌胚抗原; 细胞角蛋白19片段

Effect of Endu combined with Sindiglimab injection in the treatment of advanced colorectal cancer and its influence on serum CA199, CEA, CYFRA21-1 levels

TIAN Jie*, FU Wenhua, ZHANG Yuan, ZHANG Zhi

(Department of Tumor Radiotherapy, Huainan Chaoyang Hospital, Huainan, Anhui, China, 232007)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of Endu combined with Sindiglimab injection in the treatment of advanced colorectal cancer and its influence on the levels of serum cancer antigen 199 (CA199), alpha fetoprotein (CEA) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1). **Methods** From July 2019 to July 2022, 102 patients with advanced colorectal cancer admitted to the Cancer Radiotherapy Department of Anhui Huainan Chaoyang Hospital were divided into the control group ($n=51$, receiving Endu therapy) and the observation group ($n=51$, receiving Endu combined with Sindiglimab injection) according to the treatment methods. The clinical efficacy, adverse reactions, serum CA199, CEA, CYFRA21-1 levels were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the disease control rate in the observation group was significantly improved ($\chi^2=12.421, P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The levels of serum CA199, CEA, CYFRA21-1 in the observation group were lower than those in the control group ($t=0.649, 5.421, 0.413, 8.464, 0.739, 2.817, P<0.05$). After treatment, the PS score and body mass index in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t=0.374, 6.836, 1.056, 2.336, P<0.05$). **Conclusion** Endu combined with Sindiglimab injection has a significant clinical effect in the treatment of advanced colorectal cancer, reducing the occurrence of adverse reactions, and the level of tumor markers, and improving the quality of life of patients.

[KEY WORDS] Endu; Cindilimab injection; Advanced colorectal cancer; Serum cancer antigen 199; Alpha fetoprotein; Cytokeratin 19 fragment

基金项目:蚌埠市科技创新指导类项目(20200301)

作者单位:安徽省淮南朝阳医院肿瘤放疗科,安徽,淮南 232007

*通信作者:田洁, E-mail: tianjie202211@163.com

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是我国常见的消化道肿瘤中的一种,近30年来,我国CRC发病率以及死亡率在逐步升高,为我国常见肿瘤的第4位^[1]。CRC主要发生于直肠以及直肠与乙状结肠的交界处,常于病情发展至晚期发现,生存率较低,术后常常发生复发以及转移,导致较高的死亡率^[2]。化疗作为CEC的主要治疗方法,能够有效地控制患者的病情进展,提高患者治疗效果,延长患者的生存时间。但是由于化疗后患者常常会出现免疫功能缺陷等现象,影响化疗质量。恩度作为靶向治疗药物,在临床上具有重要作用,能够对肿瘤血管生成的功能进行靶向的抑制,以减少患者治疗出现的副作用。而信迪利单抗注射液是重组人源免疫球蛋白G4单克隆抗体,通过与程序性细胞死亡受体-1结合并且阻断配体之间的相互作用,恢复患者内源性抗肿瘤t细胞反应,是临床上常见的抗肿瘤药物之一。本研究为研究CRC的更佳治疗方案,采用恩度联合信迪利单抗注射液对CRC患者进行治疗。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年7月至2022年7月安徽淮南朝阳医院肿瘤放疗科收治的102例晚期CRC患者,按照治疗方法将患者分为对照组($n=51$,接受恩度治疗)和观察组($n=51$,接受恩度联合信迪利单抗注射液治疗)。纳入标准:①符合CRC的相关诊断标准^[3];②年龄 ≥ 50 岁;③预计生存期 ≥ 6 个月;④患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:①合并精神类疾病;②对本研究涉及的药物无法耐受或过敏;③对血、尿、心等检查无法耐受。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 治疗方法

两组均采用奥沙利铂、亚叶酸钙及5-氟尿嘧啶(FOLFOX4)方案进行治疗,其中奥沙利铂(厂商:山东罗欣药业股份有限公司,国药准字H2012334,规格:0.1g):85 mg/m²,静脉滴注2 h, d1;亚叶酸钙注射液(厂商:江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20000584,规格:10 mL/0.1g):200 mg/m², d1、d2;氟尿嘧啶注射液(厂商:上海旭东海普药业有限公司,国药准字H31020593,规格:10 mL/0.25g)0.4 g/m²,静脉滴注2 h, d1、d2。

表1 一般资料比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

Table 1 Comparison of General Data [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

分组	观察组($n=51$)	对照组($n=51$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	70.12 \pm 2.36	70.99 \pm 2.30	1.065	0.289
性别	男	26(50.98)	0.157	0.692
	女	25(49.02)		
病程(年)	3.09 \pm 0.58	3.17 \pm 0.64	0.662	0.510
CRC分期	Ⅲ期	41(80.39)	0.232	0.630
	Ⅳ期	10(19.61)		

对照组在化疗方案的基础上联用恩度(厂商:山东先声麦得津生物制药有限公司,规格:15 mg/3 mL,文号:国药准字S20050088)30 mg,加入0.9%氯化钠注射液42 mL后采用电子泵以2 mL/h的速度静脉持续泵入。连续7 d给药,停药2周,以21天为一个治疗周期,连续治疗4个周期。

观察组在对照组的基础上采用信迪利单抗注射液(厂商:信达生物制药江苏有限公司,规格:10 mL/100 mg,文号:国药准字S20180016),先将稀释用100 mL 0.9%氯化钠注射液抽出20 mL并弃用,再抽取2瓶本品注射液(200 mg),一次性转移到上述氯化钠注射液的静脉输液袋中,混匀,静脉输注,1次/3周,输注时间为30~60 min。以21天为一个治疗周期,连续治疗4个周期。

1.3 指标检测及疗效判定方法

1.3.1 疗效判定^[4]

完全缓解:持续4周以上所有可见目标病灶和非目标病灶完全消失。部分缓解:持续4周以上维持基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$ 的现象。疾病稳定:出现基线病灶长径总和缩小 $<30\%$,或增大 $\leq 20\%$ 的现象。疾病进展:出现基线病灶长径总和增大 $>20\%$,或出现新的病灶。疾病控制=完全缓解+部分缓解^[4]。

1.3.2 血清学指标检测

于化疗前后,清晨空腹抽取患者静脉血4 mL,以3 000 r/min,离心半径6 cm的条件离心10 min后分离血清,样本储存于 -20°C 低温冰箱中,采用全自动发光分析仪[厂商:贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司,型号:ACCESS 2]检测CA199、CYFRA21-1、CEA水平,检测试剂为仪器配套试剂^[5-6]。

1.3.3 PS分数和身体质量指数

采用身体状况(performance status, PS)评分评估患者的生活质量,分值为0~5分,分值与患者的

身体状况呈正相关。身体质量指数是指体重与身高的比值,癌症患者的身体质量指数与患者的身体状况呈正相关^[7]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料均以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 方法

2.1 两组患者的临床疗效比较

观察组的疾病控制率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者临床疗效的比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups of patients [$n(\%)$]

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	疾病控制
观察组	51	0(0.00)	27(49.02)	13(25.49)	11(21.57)	27(52.94)
对照组	51	0(0.00)	10(19.61)	20(39.22)	21(41.18)	10(19.61)
χ^2 值						12.421
P 值						0.002

2.2 两组患者的不良反应发生情况

治疗2个周期后,观察组的恶心呕吐、腹泻、白细胞减少、血小板减少的发生情况明显少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者不良反应比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	恶心呕吐	腹泻	白细胞减少	血小板减少
观察组	51	3(5.88)	2(3.92)	12(23.53)	10(19.61)
对照组	51	10(19.61)	12(23.53)	26(50.98)	24(47.06)
χ^2 值		4.320	8.279	8.220	8.647
P 值		0.038	0.004	0.004	0.003

2.3 两组患者治疗前后的血清CA199、CEA、CYFRA21-1水平比较

两组的血清CA199、CEA、CYFRA21-1水平在

治疗前进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组的血清CA199、CEA、CYFRA21-1水平均低于治疗前,且对照组的血清CA199、CEA、CYFRA21-1水平明显高于观察组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组患者治疗前后的PS评分和身体质量指数比较

两组的PS评分和身体质量指数在治疗前比较,差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组的PS评分降低,而身体质量指数提高,且观察组的PS评分和身体质量指数显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组患者治疗前后的生活质量和身体质量指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of quality of life and body mass index between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	生活质量(分)		身体质量指数(kg/m ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	1.73 \pm 0.26	1.26 \pm 0.13 ^a	19.23 \pm 2.38	22.71 \pm 2.01 ^a
对照组	51	1.71 \pm 0.28	1.07 \pm 0.15 ^a	18.69 \pm 2.77	21.63 \pm 2.62 ^a
t 值		0.374	6.836	1.056	2.336
P 值		0.709	<0.001	0.294	0.022

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

由于早期CRC缺乏明显的临床症状,患者多于晚期确诊^[8]。晚期患者以食欲减退、贫血以及体重降低等表现,肿瘤细胞转移,对机体产生一系列影响。而晚期CRC患者手术效果一般,预后差,通常以放化疗方法,以尽量延长患者的生存期并提高其生存质量。FOLFOX4联合恩度的化疗方案在破坏癌细胞的同时,也杀伤正常细胞,降低患者的耐受性,且老年患者的身体机能较差,常合并其他基础疾病,因此治疗的同时降低毒副作用也是临床研究的重点。

表4 两组患者的血清CA199、CEA、CYFRA21-1水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum CA199, CEA and CYFRA21-1 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CA199(U/mL)		CEA(μ g/mL)		CYFRA21-1(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	102.37 \pm 13.01	67.29 \pm 8.11 ^a	18.94 \pm 3.10	5.39 \pm 1.27 ^a	7.74 \pm 1.20	3.57 \pm 0.74 ^a
对照组	51	104.00 \pm 12.36	75.98 \pm 8.08 ^a	18.69 \pm 3.02	8.65 \pm 2.44 ^a	7.55 \pm 1.39	3.16 \pm 0.73 ^a
t 值		0.649	5.421	0.413	8.464	0.739	2.817
P 值		0.518	<0.001	0.681	<0.001	0.462	0.006

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

程序性死亡配体-1(program death ligand-1, PD-L1)作为程序性死亡1(program death 1, PD-1)的主要配体,常在恶性肿瘤存在的机体中出现高表达。方宇等^[9]研究指出,PD-L1可作为CRC潜在标志物,可能成为CRC的免疫治疗靶点。信迪利单抗是我国自主研发的1类新药,其可通过阻断PD-1/PD-L1通路,从而有效阻断免疫检查点的抑制性调节作用,诱导抗肿瘤免疫应答发挥更强的作用,因此,信迪利单抗辅助治疗晚期CRC患者不仅具有较好的近期疗效,还能够提高其生存质量及延长生存时间。有研究^[10]表示,抗血管生成药物能够促进肿瘤血管功能以及结构的正常化。恩度是国产的新型人血管内皮抑制素,主要是通过抑制肿瘤内血管的生成发挥抗肿瘤的作用,且作为靶向治疗药物,能够减轻治疗过程中对正常细胞的损害^[11]。本研究结果显示,观察组的疾病控制率高于对照组;观察组的不良反应发生率低于对照组;治疗后,观察组的PS评分和身体质量指数高于对照组。蔡江霞等^[12]研究指出,晚期CRC患者应用信迪利单抗辅助治疗,不仅可提高疗效,而且可降低不良反应发生率。于登峰等^[13]研究表示,恩度联合化疗方案治疗晚期CRC,能够在不提高不良反应发生率的情况下获得更好的近期疗效。本研究综合上述两项研究结果进行研究,发现恩度联合信迪利单抗注射液治疗晚期CRC效果较好,且毒副作用小,对改善生存质量具有积极意义,与上述研究结果一致。

CA199是糖蛋白类抗原之一,其水平仅在集体出现肿瘤细胞异常分化等病理过程时,出现明显上升的现象^[14]。CEA是一种能够参与调节机体多种生物学过程的糖蛋白,在CRC患者中具有高表达^[15]。CYFRA21-1是一种广泛存在于恶性肿瘤细胞质中的酸性蛋白质,癌变时,细胞角蛋白片段溶解入血,致CYFRA21-1水平上升^[16]。本研究结果显示,观察组血清CA199、CEA、CYFRA21-1水平低于对照组。考虑原因为恩度作为抗血管生成药物,抑制肿瘤血管的生成,联合信迪利单抗以增强患者的抗肿瘤免疫作用,抑制机体肿瘤的发展,从而降低血清CA199、CEA、CYFRA21-1的水平。

综上所述,恩度联合信迪利单抗注射液在晚期CRC疗效确切,且可降低毒副作用,对改善生存质量具有积极影响,并降低肿瘤标志物的表达水平。

参考文献

- [1] 郑莹,王泽洲.全球结直肠癌流行病学数据解读[J].中华流行病学杂志,2021,42(1):149-152.
- [2] 魏重操,王晶,邢欣,等.早期结直肠癌的诊断率及临床病理特征分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2022,31(10):1154-1159.
- [3] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会外科专委会.中国结直肠癌县域医师诊疗指南-外科部分(2019版草案)[J].中华结直肠疾病电子杂志,2019,8(5):433-438.
- [4] 孙锴.贝伐珠单抗联合FOLFIRI化疗方案治疗晚期结直肠癌患者的效果[J].中国民康医学,2021,33(16):15-17.
- [5] 董丽,魏华贵,王广霞,等.血清CA199、CYFRA21-1、SCC-Ag、NSE检测在老年非小细胞肺癌中的应用价值[J].基层医学论坛,2021,25(29):4164-4166.
- [6] 余道武,余天雾,苟毅,等.血CEA/CEA与HCY联合检测在诊断原发性肝细胞癌中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(4):552-555.
- [7] 张菲菲,张靖,翁友飞.不同分期胃癌患者癌变相关性疲乏危险因素Logistic回归分析[J].医学理论与实践,2022,35(9):1455-1458.
- [8] Li J, Ma X, Chakravarti D, et al. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer[J]. Genes Dev, 2021,35(11-12):787-820.
- [9] 方宇,王海娟,李萍,等.PD-L1在结直肠癌中的表达水平及其诊断和预后价值[J].热带医学杂志,2020,20(11):1442-1446+1394.
- [10] 张恒丽,吴岩,戴刚毅,等.恩度联合同步放化疗对直肠癌患者血管内皮功能、细胞增殖核抗原及癌胚抗原的影响[J].实用医院临床杂志,2020,17(4):88-91.
- [11] Fan Q, Lv W, Xu Y, et al. Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Provide Limited Benefits for Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis [J]. Curr Pharm Des, 2020,26(26):3171-3186.
- [12] 蔡江霞,陈思颖,董凯,等.信迪利单抗治疗晚期结直肠癌患者的疗效及安全性分析[J].中国药物警戒,2022,19(2):164-168.
- [13] 于登峰,张文俊,张福杰,等.重组人血管内皮抑素联合SOX方案治疗晚期结直肠癌的效果及其对患者血清ICAM-1、VCAM-1的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2021,27(2):306-311.
- [14] 伍惠静,诸佩超,谢蓉. CYFRA21-1、CA199、NSE、SCC诊断肺癌的临床价值分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(5):680-682.
- [15] 葛丹亘,王纯. XELOX方案联合贝伐珠单抗治疗转移性结直肠癌的效果[J].中国药物滥用防治杂志,2022,28(10):1486-1489+1494.
- [16] 朱红艳,白云,王海峰.血清D-二聚体、细胞角质蛋白19片段抗原21-1及癌胚抗原联合检测对结直肠癌的诊断价值[J].癌症进展,2022,20(16):1642-1645.

重症急性胰腺炎患者D-二聚体及凝血指标变化与Ranson评分、APACHE II评分的关系

王琦^{1*} 苗孟君² 董佳宜³

[摘要] 目的 探究重症急性胰腺炎(SAP)患者血浆中D-二聚体(D-D)及凝血功能变化与Ranson评分、APACHE II评分的关联性。方法 收集2020年3月至2022年7月北京世纪坛医院收治的128例SAP患者的临床资料,依据预后情况分为预后不良组和预后良好组,比较两组血浆D-D、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)水平、Ranson评分、APACHE II评分的差异性,分析上述指标在SAP患者预后中的诊断效能,并分析D-D、PT、APTT、FIB与Ranson评分、APACHE II评分的关联性。结果 本研究共纳入SAP患者128例,其中预后良好组95例(74.22%),预后不良组33例(25.78%)。预后不良组肌酐、D-D、PT、APTT、FIB、Ranson评分、APACHE II评分均较预后良好组更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。D-D、PT、APTT、FIB、Ranson评分、APACHE II评分均为SAP患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。D-D、PT、APTT、FIB、Ranson评分、APACHE II评分预测SAP患者不良预后的AUC分别为0.938、0.756、0.656、0.677、0.770和0.837($P<0.05$)。D-D、APTT分别与Ranson评分呈正相关($r=0.337、0.273, P<0.05$);PT、FIB均与Ranson评分无明显相关性($r=0.151、0.054, P>0.05$)。D-D、APTT分别与APACHE II评分呈正相关($r=0.321、0.265, P<0.05$);PT、FIB均与APACHE II评分无明显相关性($r=0.133、0.063, P>0.05$)。结论 D-D、PT、APTT、FIB、Ranson评分以及APACHE II评分均能够较好地预测SAP患者的预后情况,且D-D、APTT与Ranson评分、APACHE II评分存在较好的相关性,能够预测SAP患者的病情严重程度。

[关键词] 急性胰腺炎; Ranson评分; APACHE II评分; D-二聚体; 凝血酶原时间; 部分活化凝血酶原时间; 纤维蛋白原

Correlation between plasma D-dimer, coagulation function changes and Ranson score and APACHE II score in patients with severe acute pancreatitis

WANG Qi^{1*}, MIAO Mengjun², DONG Jiayi³

(1. Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038; 2. Department of Neurology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038; 3. Daytime Department of the Seventh Medical Center, the General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing, China, 100010)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlation between plasma D-dimer (D-D), coagulation function changes, Ranson score and APACHE II score in patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** The clinical data of 128 patients with SAP admitted to Beijing Shijitan Hospital were collected between March 2020 and July 2022. According to the prognosis, they were divided into the poor prognosis group and the good prognosis group. The differences in plasma D-D, prothrombin time (PT), activated partial

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7204215)

作者单位:1.首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科,北京 100038

2.首都医科大学附属北京世纪坛医院神经内科,北京 100038

3.中国人民解放军总医院第七医学中心日间诊疗科,北京 100010

*通信作者:王琦, E-mail: wangqi7203@bjsjth.cn

thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), Ranson score and APACHE II score were compared between the two groups, and the diagnostic efficacy of the above indicators in the prognosis of SAP patients was analyzed, and the correlation between D-D, PT, APTT, FIB, Ranson score and APACHE II score was analyzed. The correlation between D-D, PT, APTT, FIB, Ranson score and APACHE II score was analyzed.

Results In the 128 patients with SAP, there were 95 cases (74.22%) in the good prognosis group and 33 cases (25.78%) in the poor prognosis group. The creatinine, D-D, PT, APTT, FIB, Ranson score and APACHE II score in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). D-D, PT, APTT, FIB, Ranson score and APACHE II score were risk factors of poor prognosis in SAP patients ($P < 0.05$). The AUC values of D-D, PT, APTT, FIB, Ranson score and APACHE II score for predicting adverse prognosis were 0.938, 0.756, 0.656, 0.677, 0.770 and 0.873, respectively ($P < 0.05$). D-D and APTT were positively correlated with Ranson score ($r = 0.337, 0.273, P < 0.05$), but PT and FIB were not significantly correlated with it ($r = 0.151, 0.054, P > 0.05$). D-D and APTT were positively correlated with APACHE II score ($r = 0.321, 0.265, P < 0.05$), but PT and FIB had no significant correlation with APACHE II score ($r = 0.133, 0.063, P > 0.05$). **Conclusion** D-D, PT, APTT, FIB, Ranson score and APACHE II score can better predict the prognosis of SAP patients, and there is a good correlation between D-D, APTT and Ranson score, APACHE II score, which can predict the condition of SAP patient severity.

[KEY WORDS] Acute pancreatitis; Ranson score; D-dimer; Prothrombin time; Activated partial thromboplastin time; Fibrinogen

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是临床较为常见的一类疾病, 其病情凶险, 预后不佳, SAP 的发病原因为胰蛋白酶激活, 合成释放大量的炎症因子, 引起胰腺局部出现炎症反应, 继而造成胰腺的缺血及坏死^[1]。研究指出, 在 SAP 的发病过程中, 随着疾患的进展, 患者的炎性反应会相对应增加, 血管通透性出现变化, 造成患者血小板和凝血因子活性的增加, 使得血液处于高凝的状态^[2]。由于 SAP 患者血液的高凝会消耗凝血因子, 增加纤维蛋白降解产物的生成, 从而发生继发性纤溶亢进^[3]。D-二聚体 (D-dimer, D-D) 为交联纤维蛋白被纤溶酶水解后产生的一种特异性降解产物, 能够反映体内纤溶状态^[4]。有学者指出, 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、部分活化凝血酶原时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 等均为监测凝血和纤溶系统较为有意义的实验室指标^[5]。本研究将探究 D-D、PT、APTT、FIB 与 Ranson 评分的关系, 以为临床诊断 SAP 患者病情及预后提供可行且有用的实验室辅助指标。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2022 年 7 月北京世纪坛医院收治的 128 例 SAP 患者的临床资料。纳入标

准: ①符合 SAP 的诊断标准^[6], 临床表现上腹部急性、持续性疼痛, 伴有恶心呕吐, 一般检查显示腹部膨隆并存在压痛及反跳痛, 生化检查显示血清样淀粉酶水平 \geq 正常值 3 倍, 影像学检查示胰腺重大, 且局部回声异常, 并伴有脏器功能障碍, 或出现坏死、脓肿等并发症; ②发病 24 h 内入院; ③临床资料完整。排除标准: ①发病 > 2 d; ②慢性胰腺炎急性发作及或胰腺肿瘤; ③入组前曾参加其他临床研究。其中男 71 例 (55.47%), 女 57 例 (44.53%); 病因: 胆源性 45 例 (35.16%)、酒精性 34 例 (26.56%)、高脂血症性 30 例 (23.44%) 和其他 19 例 (14.84%)。本研究经院医学伦理委员会批准通过, 受试者家属已签署知情同意书。

1.2 资料收集

收集并记录所有 SAP 患者的一般人口学特征: 性别、年龄、病因等, 收集入院 24 h 内所需指标如下: 凝血功能指标 (PT、APTT、FIB、D-D)、血液学参数 (中性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞/淋巴细胞)、血清指标 (C 反应蛋白、白蛋白、C 反应蛋白/白蛋白)、血脂指标 (总胆固醇、甘油三酯)、肌酐、钙、Ranson 评分与 APACHE II 评分。

1.3 分组方法

依据患者预后结局分为预后良好组和预后不良组, 预后良好定义为经治疗后好转, 且经本次治疗出院时已痊愈; 预后不良定义为患者救治中序

贯器官功能衰竭评分系统(sequential organ failure assessment, SOFA)^[7]任意项目>2分,且持续时间均需≥48 h。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 20.0 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 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析方法分析影响 SAP 患者预后的危险因素;绘制 ROC 曲线评价 D-D、凝血功能各指标及 Ranson 评分对 SAP 预后的预测价值;凝血指标与 Ranson 评分、APACHE II 评分的关系行 Pearson 分析;以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入 SAP 患者 128 例,男 71 例,女 57 例,年龄 43~70(58.64±10.26)岁。经临床救治后,预后良好 95 例(74.22%),预后不良 33 例(25.78%)。

2.2 预后良好组与预后不良组各实验室指标及 Ranson 评分、APACHE II 评分的比较

预后不良组肌酐、D-D、PT、APTT、FIB、Ranson 评分、APACHE II 评分均较预后良好组更高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.3 影响 SAP 患者预后因素分析

以 SAP 患者预后情况为因变量,以单因素中 *P*<0.05 的指标为自变量,行 Logistic 回归分析,发现 D-D、PT、APTT、FIB、Ranson 评分与 APACHE II 评分均为 SAP 患者预后不良的危险因素(*P*<0.05)。见表 2。

2.4 凝血指标及 Ranson 评分、APACHE II 评分预测 SAP 患者不良预后的 ROC 曲线

D-D、PT、APTT、FIB、Ranson 评分预测 SAP 患者预后不良的 AUC 分别为 0.938、0.756、0.656、0.677、0.770、0.837(*P*<0.05)。见表 3、图 1。

2.5 凝血指标与 Ranson 评分、APACHE II 评分的关系分析

D-D、APTT 分别与 Ranson 评分呈正相关(*r*=0.337、0.273, *P*<0.05);PT、FIB 均与 Ranson 评分无明显相关性(*r*=0.151、0.054, *P*>0.05)。D-D、APTT 分别与 APACHE II 评分呈正相关(*r*=0.321、0.265, *P*<0.05);PT、FIB 均与 APACHE II 评分无明显相关性(*r*=0.133、0.063, *P*>0.05)。

表 1 预后良好组与预后不良组各实验室指标及 Ranson 评分、APACHE II 评分的比较 [*n*(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of laboratory indexes, Ranson scores and APACHE II score between good prognosis group and poor prognosis group [*n*(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	预后良好组 (<i>n</i> =95)	预后不良组 (<i>n</i> =33)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别			1.201	0.273
男	50(52.63)	21(63.64)		
女	45(47.37)	12(36.36)		
年龄(岁)	45.67±10.55	50.10±14.67	1.868	0.064
病因			0.414	0.937
胆源性	32(33.68)	13(39.39)		
酒精性	26(27.37)	8(24.24)		
高脂血症性	23(24.21)	7(21.21)		
其他	14(14.74)	5(15.15)		
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	10.75±4.70	10.39±3.85	0.396	0.693
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.40±1.33	1.06±0.60	1.416	0.159
中性粒细胞/淋巴细胞	12.20±10.30	14.03±10.76	0.869	0.386
C反应蛋白(mg/L)	251.00±165.77	211.45±200.56	1.117	0.266
白蛋白(g/L)	29.31±5.00	27.98±5.22	1.302	0.195
C反应蛋白/白蛋白	8.91±6.44	8.13±4.78	0.637	0.525
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	272.11±105.68	378.89±110.32	4.944	0.000
钙(mmol/L)	1.60±0.31	1.63±0.33	0.471	0.638
总胆固醇(mmol/L)	7.51±5.55	5.78±2.10	1.744	0.084
甘油三酯(mmol/L)	4.85±1.22	4.55±1.90	1.043	0.299
D-D(mg/L)	1.10±0.67	2.91±0.85	12.441	0.000
PT(s)	13.81±1.35	14.90±2.13	3.404	0.001
APTT(s)	37.00±3.55	38.43±3.42	2.012	0.046
FIB(g/L)	5.29±1.95	6.22±0.65	2.682	0.008
Ranson 评分(分)	3.45±0.81	4.44±1.80	4.277	0.000
APACHE II 评分(分)	10.20±1.56	13.47±2.00	9.617	0.000

表 2 影响 SAP 患者预后因素分析

Table 2 Analysis of factors affecting the prognosis of SAP patients

因素	β 值	SE 值	wald χ^2 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
肌酐	0.072	0.138	0.272	1.075	0.820~1.408	0.602
D-D	0.222	0.098	5.132	1.249	1.030~1.513	0.024
PT	0.218	0.100	4.752	1.244	1.022~1.513	0.030
APTT	0.231	0.085	7.386	1.260	1.067~1.488	0.007
FIB	0.196	0.088	4.961	1.217	1.024~1.446	0.026
Ranson 评分	0.209	0.090	5.393	1.232	1.033~1.470	0.020
APACHE II 评分	0.222	0.091	5.951	1.249	1.045~1.492	0.015

3 讨论

作为一个较为繁杂的免疫炎症过程, SAP 的病理生理过程涉及众多因素的参与,现阶段临床对于其发病机制尚未明了。研究发现,胰腺感染或组织受损后,造成胰腺的异常释放、激活,破坏胰腺及其周围组织,激活单核巨噬、粒细胞以及血小板,合成并释放促炎因子,激活并启动内外源性凝血途径,造成众多凝血酶的产生,消耗凝血因

表3 凝血指标及Ranson评分、APACHE II评分预测SAP患者不良预后的诊断效能

Table 3 Diagnostic efficacy of coagulation index, Ranson score and APACHE II score in predicting adverse prognosis of SAP patients

指标	cut off	AUC	灵敏度	特异度	95% CI
D-D	>1.95 mg/L	0.938	0.940	0.842	0.882~0.973
PT	>14.73 s	0.756	0.636	0.790	0.672~0.828
APTT	>37.93 s	0.656	0.576	0.737	0.567~0.738
FIB	>5.56 s	0.677	0.879	0.547	0.589~0.757
Ranson 评分	>5.18 分	0.770	0.576	1.000	0.687~0.839
APACHE II 评分	>11.08 分	0.837	0.788	0.737	0.762~0.897

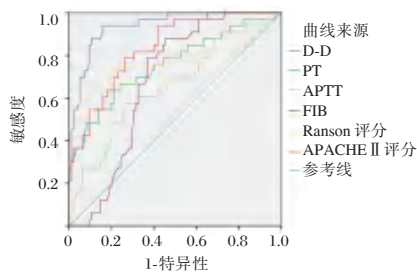


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

子,促使血液高凝。另外该过程又激活了单核巨噬与中性粒细胞,出现炎症失控^[8]。若不及时予以纠正,可累及肺、肾、心、肝、脑等多个器官,最终危及患者的生命安全。若能有关指标对SAP患者的病情变化进行监测,可为临床诊疗带来较大价值。

SAP合并消化道系统出血时,肾功能不全全是SAP患者死亡的一个独立危险因素,肌酐水平增高则提示肾功能不全^[9],在此种情境下,白细胞的趋化性受损,损伤中性粒细胞的功能,淋巴功能的损耗则加重免疫功能损害,同时肾功能的不全会加重蛋白的流失,造成机体营养不良,因此感染风险加大,预后不佳几率增高^[10]。同时,在SAP患者诊疗过程中,患者机体的病理生理因素以及药物的使用也会造成肌酐水平升高。在AP早期,胰腺会释放出多种细胞因子与炎症介质,引发血小板水平升高,加之患者早期凝血功能紊乱,体内D-D也会呈现高表达的情况^[11]。SAP患者由于胰腺的坏死,其血浆中组织因子的水平升高,是外源性凝血途径的启动因子^[12]。SAP会损伤血管内皮,造成胶原的暴露,激活XII因子,通过级联反应启动并激活内源性凝血途径,外源性凝血途径与内源性凝血途径的激活造成血液高凝、纤溶系统激活以及微循环的障碍,大量的凝血因子被过度消耗,进

而延长PT、APTT^[13]。多年临床实践发现,Ranson评分在AP患者病情的评价中具有较高的实用性^[14]。而APACHE II评分系统指标较为全面,可用于病情的动态评估,在AP全身并发症中的预测力较高且较为准确^[15]。本研究经Logistic回归分析发现,D-D、PT、APTT、FIB、Ranson评分、APACHE II评分均为SAP患者预后不良的危险因素,且上述指标预测SAP患者预后不良的AUC分别为0.938、0.756、0.656、0.677、0.770、0.837,说明临床可将D-D、PT、APTT、FIB、Ranson评分等作为评估SAP患者预后不佳的辅助指标。另外,本研究还发现,D-D、APTT分别与Ranson评分、APACHE II评分呈正相关,说明D-D、APTT、Ranson评分、APACHE II评分在SAP患者群体中变化的趋势一致,D-D、APTT水平越高,Ranson评分、APACHE II评分越高,患者预后越不佳。

综上所述,在SAP患者群体中,D-D、PT、APTT、FIB与Ranson评分、APACHE II评分可作为预测其预后的辅助指标,同时D-D、APTT与Ranson评分、APACHE II评分存在较好的相关性,能够用于预测临床SAP患者病情严重程度。

参考文献

- [1] 柯尊焕,闫如斌,张荣春,等. D二聚体检测在重症急性胰腺炎预后评估中的应用价值[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3): 724-726.
- [2] 李少基,胡志华,杨昌宝,等. 乌司他丁联合泮托拉唑钠对ICU重症急性胰腺炎患者的疗效及凝血功能、血液流变学的影响[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15(7): 813-816.
- [3] 黄少伦. 急性胰腺炎患者血浆凝血和纤溶功能变化与病情的关系[J]. 临床消化病杂志, 2009, 21(2): 87-89.
- [4] 朱元荣,张舒,周建梅,等. 改良早期预警评分联合D-二聚体检查用于急性胰腺炎严重程度评估模型建立的价值[J]. 中国基层医药, 2022, 29(5): 646-650.
- [5] 李勤,刘超男,凌莉琴,等. 凝血相关的实验室指标对急性胰腺炎患者的病情和预后较高预测价值[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(7): 1006-1012.
- [6] 中国医师协会胰腺病学专业委员会. 中国急性胰腺炎多学科诊治共识意见[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1770-1775.
- [7] Kashyap R, Sherani KM, Dutt T, et al. Current Utility of Sequential Organ Failure Assessment Score: A Literature Review and Future Directions[J]. Open Respir Med J, 2021, 13(15): 1-6.

体外诊断试剂临床试验存在的问题与分析

吴丹* 李平 鄢峰

[摘要] 体外诊断试剂(IVD)临床试验获得的数据应当真实和准确,以保证该产品的安全风险和临床性能得到充分评价,而临床试验监督检查是评估临床试验过程的合规性和临床数据的真实性的监管手段。本文从临床试验准备、伦理审查、临床试验实施三个方面对监督检查发现的典型问题进行分析,探究问题产生的深层次原因,并提出改进措施,以规范临床研究。

[关键词] 体外诊断试剂; 临床试验; 监督检查

Problems and analysis of clinical trials of in vitro diagnostic reagents

WU Dan*, LI Ping, YAN Feng

(Jiangxi Provincial Drug Certification and Evaluation Center, Nanchang, Jiangxi, China, 330046)

[ABSTRACT] The data obtained from clinical trials of in vitro diagnostic reagents (IVD) should be true and accurate to ensure that the safety risks and clinical performance of the product are fully evaluated. Clinical trial supervision and inspection is a regulatory means to evaluate the compliance of clinical trial process and the authenticity of clinical data. This article analyzes the typical problems found in the supervision and inspection from three aspects: clinical trial preparation, ethical review, and clinical trial implementation, explores the deep causes of the problems, and proposes improvement measures to standardize the clinical research.

[KEY WORDS] In vitro diagnostic reagents; Clinical test; Supervision and inspection

体外诊断试剂(In vitro diagnostic reagent, IVD)是用于人体样本体外检测的试剂、试剂盒、校准品、质控品等产品,除用于血源筛查或采用放射性标记技术的IVD按药品管理,其他均按医疗器械管理^[1]。IVD临床试验是在特定的临床研究环境下对其临床特性进行的系统性研究,IVD临床试验结论为产品审评提供科学证据,临床试验监督检查的重点是数据的准确性、有效性、真实性^[2]。2016年7月至2022年10月,江西省药监局共启动七次IVD临床试验监督检查,涉及8家IVD临床试验机构、30个IVD临床研究项目。本文从临床试验准备、伦理审查、临床试验实施三个方面对监督检查发现的典型问题进行分析,探究问题产生的深层次原因,并提出改进措施,以期为IVD临床试验规范化提供参考。

1 IVD 临床试验监督检查中发现问题

1.1 临床试验准备阶段的问题

在临床试验准备阶段,申办者与研究者共同制定临床研究方案。申办者根据临床研究方案建立标准操作规程(Standard Operation Procedure, SOP),对所有研究者开展培训。监督检查发现申办者在试验准备阶段的工作做得不够细致。问题见表1。

1.2 伦理审查阶段的问题

使用剩余样本进行临床研究通常可免除知情同意。《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》^[3]对免除签署知情同意书的规定情形:一是项目研究所利用的人体材料或数据可以识别个人身份,目前已无法联系受试者,且该项目不会暴露个人隐私和用于商业目的;二是捐献者已经签署知情同意

作者单位:江西省药品认证审评中心,江西,南昌 330046

*通信作者:吴丹, E-mail:47228107@qq.com

表1 临床试验准备阶段的问题

Table 1 Problems in the preparation phase of clinical trials

检查关注点	问题
试验方案应按规定进行备案。	方案更新版本,没有及时备案。
研究者的能力是否与其承担的项目相适宜,申办者是否培训研究者。	现场未提供培训记录。
试验方案的完整性。	方案不完整,未见样本筛选、样本处理的内容;缺少临床试验用的质控品和校准品信息,包括批号、有效期等。
申办者是否按方案要求,与临床研究人员开展预试验,帮助临床研究人员正确掌握试验用试剂的技术性能、操作方法等。	临床方案中的对比试剂不是研究者所在的临床试验机构常规检测使用的产品,没有按方案要求开展预试验。

书,允许所有的医学研究(包括临床试验)利用其样本和提供的信息。当需采集受试者隐私资料时,应制定知情同意书^[4]。当进行前瞻性研究时,需要为试验目的重新收集受试者样本和采集身份信息,应获得受试者知情同意^[5-6]。随着《个人信息

保护法》和新版《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》^[2]的实施,豁免知情同意的审查更加严格。

在现场监督检查中,发现的伦理审查问题主要为:审查记录的缺失、免知情同意不合规、受试者隐私信息泄露。见表2。

表2 伦理审查方面的问题

Table 2 Problems regarding the ethical review

检查关注点	问题
是否将伦理审查记录存档。	没有保留更改方案版本的记录;未见召开会议的签到表。
伦理委员会应对临床试验资料进行审查,确保受试者身份识别信息被隐匿或编码。	记录表中患者信息去标识化不彻底,包含受试者姓名信息。
受试者知情同意书的签署。	伦理审查批件中的意见为免除书面知情同意,但没有对样本来源进行说明;受试者签署的知情同意书有多个版本。
伦理审查过程的合规性。	没有严格执行伦理审查的制度、SOP,存在记录与文件要求不一致的情形。

1.3 试验实施阶段的问题

试验实施阶段应满足法规要求。研究者应对试验用样本、试剂、仪器设备、人员进行规范化管理,遵循方案,严格按SOP操作,及时、准确、真实

地记录临床研究过程和数据。申办者应实施监督并保留记录。临床机构对项目实施进行跟踪和质量控制。监督检查发现的问题见表3。

表3 临床试验实施方面的问题

Table 3 Problems regarding the implementation of the clinical trials

检查关注点	问题
是否管理好试验用样本。	不同时间段重复收集相同受试者样本,在方案中无特别说明;冻存的样本没有连续的温度监测记录。
是否管理好试验用试剂。	没有保留试验用IVD产品的运输记录;样本台账与试剂台账的数量无法对应;试剂的使用数量、剩余数量与分发数量不一致。
试验数据的管理、记录与溯源。	记录表格缺少必需的溯源信息,如采样时间;部分样本在统计分析时被剔除,没有明确剔除原因和保留原始数据;申报资料中的部分数据与现场提供的测试数据不一致;部分数据无法在医院的信息化系统中溯源;记录修改没有签名和备注理由。
开展项目监查,是否保留了记录和报告,报告是否与临床试验过程一致。	监查报告中对发现的问题没有描述处理结果;监查记录与试验操作记录不一致,试验记录中显示有样品复测,监查记录为没有样品复测。
试验过程是否严格遵循方案,控制偏倚。	在比较研究中,未对试验操作者和评价者设盲;入选的受试者样本代表性与方案要求不一致。

2 原因分析

2.1 临床试验准备方面

申办者的临床质量意识薄弱,质量管理范围没有覆盖临床试验过程。对IVD临床试验的重

视程度低,不熟悉现行的IVD临床试验法规要求及监管动态^[7]。临床试验研究的经验和能力不足,选择临床试验机构对资质和条件的考核存在盲目性,在方案制定过程中与研究者缺乏有效沟通。

2.2 伦理审查方面

国内 IVD 临床试验开始较晚,其伦理审查的质量管理体系不健全,通常以发展较成熟的药品临床试验伦理审查办法为参考标准。某些伦理审查委员经验不足,甚至缺乏 IVD 产品相关专业知识,从而弱化了伦理委员会的审查力度^[8]。

2.3 试验实施方面

临床机构对 IVD 临床试验质量管理不够重视,多数 IVD 临床试验的管理人员非专职,部分机构没有建立 IVD 临床试验质量管理体系。申办者对其主体责任认识不到位,认为只要与临床试验机构签订了委托协议,将临床试验所需的资料、试剂和仪器设备交给临床试验机构即可,监查流于形式。研究者方面的原因主要为:经验不足和缺乏培训,开展 IVD 临床试验的能力较弱,对临床试验方案理解不到位,不能完全遵循方案开展研究;缺乏质量管理意识,研究过程操作和记录依据个人工作习惯进行,导致方案的偏离或违背既定方案;承担的工作较多,精力不足^[7]。此外,在利益驱动下,临床研究以牺牲质量为代价追求进度,数据收集以结果为导向,数据管理体系的不健全已严重影响数据管理质量。

3 提高 IVD 临床试验质量的措施

3.1 强化质量管理理念,提高伦理审查质量

伦理委员会是伦理审查的责任主体,其职责为保护受试者权益、维护受试者尊严、促进生物医学研究规范开展^[4]。伦理审查的质量评价体系包括两方面:一是伦理审查工作符合法律法规、国际公认的原则、管理制度和 SOP 等方面的规定;二是伦理审查工作能持续改进。

为了顺利而高质量地开展伦理审查工作,建议伦理委员会侧重以下几点:伦理委员充分做好会前准备,提前熟悉审查资料;确保伦理审查过程的流程公开、透明、公正;伦理委员应本着科学严谨的态度做出伦理审查决定,审查决定应包括结论和必要的解释。

同时,应重视伦理委员会管理性工作层面的质量提升,主要包括:建立适宜的伦理委员会管理制度和完整的伦理审查 SOP,并持续地向研究者和伦理委员提供培训,提高大家对伦理审查工作的认识;对伦理委员的资质、专业背景、培训经历、年度考核提出具体要求;形式审查中对资料的规

范性和完整性进行确认,并及时、全面地向研究者反馈;参加伦理审查会并记录存在的问题,持续改进管理质量。

3.2 强化申办者、临床试验机构、研究者三方责任

申办者应当将 IVD 临床试验全过程纳入质量管理体系中^[9]。在选择临床机构、主要研究者时,进行充分调研,确保其资质和条件符合项目要求。应基于风险管理理念,对临床试验实施监查,将监查重点放在临床试验过程和报告的最重要方面^[10],保障受试者权益,保证数据的科学、准确。

临床试验机构应当重视临床试验质量,从两个方面识别风险以健全质量管理体系,一是临床试验方面,如临床标本采集、试验用 IVD、试验方案、数据收集过程、知情同意过程等;二是系统方面,如 SOP、信息化系统、人员、设施设备等^[11]。例如,为确保筛选样本符合方案要求、信息完整、可追溯^[12],应将临床标本的采集纳入质控,制定 SOP 并对研究者开展专题培训;为控制人员方面的风险,在选择主要研究者时,应考察其专业能力、工作精力,同时建立研究者奖惩机制^[13]。

研究者应与申办者共同制定试验方案,并在试验实施过程中遵循方案,加强对 IVD 临床试验监管法规、方案、SOP、IVD 产品知识的学习,加强与伦理委员会、申办者之间的沟通,合理分配临床试验研究的任务和时间,提高临床试验质量管理意识,确保记录和操作的真实和可追溯。

3.3 加强数据管理

数据管理是通过制定完善的管理计划、规范的 SOP 及实施过程的质量控制来确保数据的完整、真实、准确和有效^[14]。从监管层面分析,应完善现有的法规和技术文件,推进数据采集和管理的全程电子化,为数据管理的人员资质、信息系统、质量保证、安全等多个方面提供标准;培养数据核查人才,增加数据核查频次,对违规的项目进行警告、撤销申请等处罚;利用互联网服务临床试验监管,公开临床试验信息和数据,使过程有迹可循并接受社会监督。从临床机构层面考虑,应将数据管理的时间范围提前至试验设计阶段,加强对现有数据管理员的培训,加强对研究者的培训和监督。对申办者而言,应强化监查员的数据审核职责,管理电子数据的访问权限,保证数据录入和处理过程的盲法。

4 结论

临床试验数据是重要的审评证据。保证临床数据质量需要进行数据管理,数据质量直接影响统计分析结果的真实、完整、准确、可靠^[11]。临床试验监督检查是试验数据真实性与合规性的检查。如何提高临床试验质量,获得高水平研究数据?临床试验申办者、研究者、临床机构应充分认识到临床试验前准备工作的重要性、严格遵循方案的原则性、质量控制的必要性,按照医疗器械临床试验质量管理规范要求各尽其责。新版《医疗器械临床试验质量管理规范》的出台,对IVD临床试验提出更高的要求,药监部门应加强对申办方、研究者、机构管理人员的培训和监管,提高其质量意识,并建立基于产品技术审评工作和风险监控需要的监督检查模式^[15],促进IVD临床试验朝规范化的方向发展。只有临床试验各参与方共同努力,才能保证临床试验的质量。

参考文献

- [1] 国家市场监督管理总局. 体外诊断试剂注册与备案管理办法[EB/OL]. 北京:国家市场监督管理总局, 2021-08-31. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202108/t20210831_334232.html.
- [2] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 国家药监局关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局, 2021-9-27. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/20210927152837140.html>.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法[EB/OL]. 北京:中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 2016-10-12. http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5227817.htm.
- [4] 李晓华, 李立丰, 冯宗斌, 等. 体外诊断试剂临床试验质量保证措施研究[J]. 中国医学装备, 2021, 18(1): 124-127.
- [5] 吴建元, 方坤, 叶伦, 等. 体外诊断试剂临床试验的伦理审查与监管[J]. 医学与哲学, 2018, 39(7): 35-36.
- [6] 刘炫麟. 受试者知情同意伦理审查中的法律要点[J]. 中国医学伦理学, 2022, 35(11): 1188-1195+1213.
- [7] 张正付, 吕术超, 宁靖. 我国体外诊断试剂临床试验存在的问题及分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(16): 2582-2586.
- [8] 金菁, 徐维锋, 等. 体外诊断试剂临床核查常见问题分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(9): 1553-1556.
- [9] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委. 关于发布《医疗器械临床试验质量管理规范》的公告[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局, 国家卫生健康委, 2022-03-31. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/20220331144903101.html>.
- [10] FDA. Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring [EB/OL]. FDA, 2013-8-7. <https://www.fda.gov/media/116754/download>.
- [11] 赵真, 李刚, 徐璞. 免疫细胞治疗药物临床试验的风险管理[J]. 上海医药, 2021, 42(13): 10-13+23.
- [12] 吴建元, 陈博, 胡汉宁, 等. 体外诊断试剂临床试验样本管理的问题及对策[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 123-126.
- [13] 刘好, 陆明莹, 刘霞, 等. 医疗器械临床试验质量控制问题分析与探讨[J]. 中国医疗器械杂志, 2022, 46(5): 578-581+587.
- [14] 陈采婷, 陈小嫦. 临床试验数据管理研究[J]. 中国卫生事业管理, 2020, 37(8): 599-602.
- [15] 张正付, 王佳楠. 医疗器械临床试验数据真实性和完整性的监督检查[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(10): 1081-1084.

(上接第 904 页)

- [8] 辛天宇, 刘树元, 赵金宝. 重症急性胰腺炎继发脓毒症与肠道细菌易位及炎症特征观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(4): 471-473.
- [9] 傅宣, 何政, 王港, 等. 免疫微生态营养对重症急性胰腺炎患者炎症反应、免疫功能及肠黏膜屏障功能影响研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2022, 10(2): 115-118+123.
- [10] 杨明月, 杨小娟, 景佩, 等. 凝血功能联合 APACHE II 及 SOFA 评分对血流感染患者预后的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(12): 1434-1439.
- [11] 付东, 王浩宇. 血浆降钙素原、prepsin 及 D-二聚体水平与急性胰腺炎患者预后转归的关系探讨[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(3): 44-47.
- [12] Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, et al. Elevation of plasma tissue factor levels in patients with severe acute pancreatitis [J]. J Gastroenterol, 2006, 41(6): 575-581.
- [13] 吴红雪, 王厚清, 燕宪亮, 等. 重症急性胰腺炎合并脓毒症与病原菌特征、凝血功能及微循环障碍的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(3): 108-112.
- [14] 陈辉, 兰涛, 张培君, 等. BISAP、Ranson 和 APACHE II 评分系统对高脂血症性急性胰腺炎患者病情和预后的评估价值[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(2): 361-365, 396.
- [15] 何文华, 郑西, 祝荫, 等. 基于大样本数据库比较 APACHE II、Ranson、BISAP 和 CTSI 评分在早期预测急性胰腺炎病情严重程度的价值[J]. 中华胰腺病杂志, 2019, 19(3): 172-176.

中山大学附属第三医院检验科

中山大学附属第三医院检验科位于广东省广州市天河区天河路600号。实验室依据ISO15189:2012《医学实验室质量和能力的认可准则》标准运行,2012年被评为广东省临床重点专科。全科共有各类专业技术人员92人,其中博士后4人,博士8人,硕士14人,本科57人,具有正高级职称3人,副高16人,中级45人,是一支人才梯队构成合理的高素质服务团队。科室配有日立7180-ISE、7600-020全自动生化分析仪、法国SEBIA Capillarys2电泳仪、美国BIO-RAD VARINT II TURBO糖化血红蛋白仪、法国STAGO STA-R(EVOLUTION)全自动血凝仪、意大利Vesmatic-20血沉仪、雷度ABL血气分析仪、美国SIEMENS MicroScan WalkAway 96 plus细菌鉴定/药敏分析仪、美国Versa TREK528血培养细菌监测仪、布鲁克Microflex LT/SH质谱仪、美国雅培i4000,i2000,i1000及Alinity全自动化学发光分析仪、瑞士罗氏e601,e411全自动电化学发光分析仪、德国SIEMENS Centaur-XP、IMMULITE-2000全自动电化学发光分析仪、BNP特种蛋白分析仪、四川迈克i3000全自动化学发光仪等大型仪器等设备。

科室设有临检、生化、微生物、免疫、分子生物等5个专业组。检验科目前开展了500余项常规检测项目,还开展了细胞免疫检查I(CD45、CD3、CD4、CD8)(流式法),淋巴细胞亚群绝对计数(TBNC)(6项)(流式法)、T淋巴细胞亚群绝对计数(CD3/4/8/45)(流式法)和T淋巴细胞亚群、B细胞、NK细胞(6项)(流式法),尿儿茶酚胺及其代谢物测定(色谱法),血清抗生素药物浓度测定(色谱法),25羟基维生素D定量测定(色谱法),高通量测序(NGS)技术等特色项目,满足了临床诊断的需求。常规开展各检测项目的室内质控工作,并积极参加室间质评。二十多年来参加卫生部、广东省临床检验中心组织的常规生化、血脂、血气、干生化、临床免疫、临床微生物、血细胞分析、凝血、尿液检验等项目的室间质评,每年均以优异成绩达标。科室于2009年获得了广东省住院医师培训基地的资格。承担多项国家、广东省自然科学基金、省科技攻关项目、省卫生厅等科研任务,其中获国家自然科学基金3项,民生科技攻关计划1项,省部级自然科学基金等各类科研课题9项,并获得广东省科技技术三等奖、学校科技成果三等奖各1项,发表SCI等论文200余篇。

学科带头人胡波主任主要从事临床免疫学检验、基因诊断、临床检验诊断试剂的研发、诊断试剂性能的评估。担任《中华检验医学杂志》和《中华肿瘤防治杂志》青年编委、中国中西医结合学会检验医学专委会肝脏疾病专家委员会副主任委员,中国老年医学会检验医学分会委员,中国医学装备协会POCT装备技术分会委员,中国医疗保健国际交流促进会基层检验技术标准化分会委员,中国医检整合联盟常务理事,广东省食品药品监督管理局医疗器械注册评审专家,广东省肝病学会检验诊断专业委员会主任委员,广东省传染病诊断试剂联盟副主任委员,广东省医学会检验分会常委,广东省医师学会检验分会常委等。



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。

