



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

分子诊断与治疗杂志

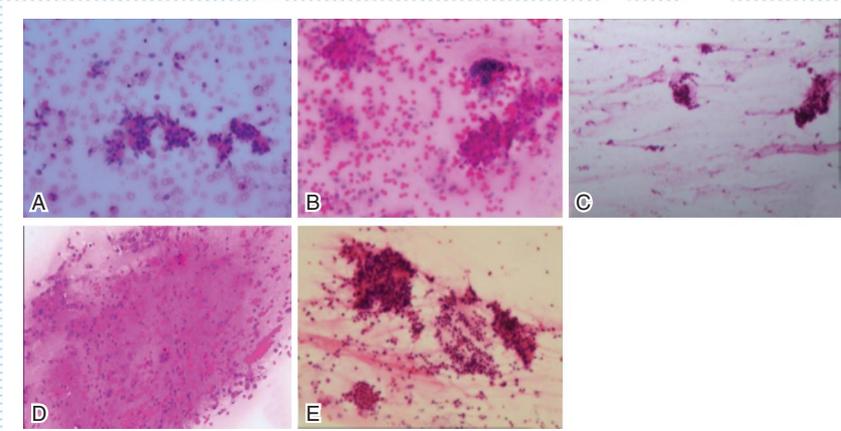
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2024年10月 第16卷 第10期 总第122期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 16 Number 10 October 2024



注:病例1、2和3(图2A~2C),多见纤毛柱状上皮细胞及中性粒细胞、淋巴细胞;病例4(图2D),见纤毛柱状上皮细胞、少许淋巴细胞及个别组织细胞;病例5(图2E),见纤毛柱状上皮细胞及较多中性粒细胞 HE染色 100 \times 。

图(1942) 病例1~5患者支气管镜刷检物细胞学检测结果

Figure(1942) Cytologic findings of bronchoscopic brushings in patients with cases 1 to 5

中山大学 主管

中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)

中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊

中国期刊全文数据库全文必录期刊

中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊

中文生物医学期刊文献数据库CMCC收录期刊

中国生物医学期刊引文数据库CMCI收录期刊

中国学术期刊影响因子年报统计源期刊

ISSN 1674-6929



9 771674 692242

10>





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。

中国科学院技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038

www.istic.ac.cn

2023年9月

证书编号：2022-G556-1223
有效期至：2024年12月



分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2024 年 10 月 第 16 卷 第 10 期 总第 122 期 Monthly Volume 16 Number 10 October 2024

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

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

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

刊号 ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R

邮发代号 46-283
发行单位 广东省报刊发行局
发行范围 国内外公开发售
广告发布登记通知书 440100190057
印刷 天意有福科技股份有限公司
出版日期 2024 年 10 月 18 日
定价 RMB 15.00 元

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

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

CSSN ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R

Printing TianYi Yofus Technology Co., Ltd.
Publish Date 2024.10.18
Price RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

分子诊断与治疗杂志

月刊 2024年10月 第16卷 第10期

目次

述评

人类参考基因组的过去和将来 汪洋 张咪 黄杰(1815)

论著

老年慢性心力衰竭患者血清 ICAM-1、FSTL-1 水平与心室重构的关系
..... 曹雪 刘莹 韩玲 等(1819)

类风湿性关节炎滑膜病变高频超声表现与 Anti-ccp、ESR 及 CRP 的相关性
..... 陈焕 金丹 高姗(1823)

PTED 治疗 LDH 后 IL-10、IL-8 及 SP 水平变化及其与神经功能恢复的关系
..... 杨翔 刘智伟 白晓亮 等(1827)

复方 α -酮酸联合盐酸贝那普利对糖尿病肾病患者肾功能及血清炎症因子的影响
..... 陈小丽 庄乙君 刘华 等(1832)

妊娠晚期 B 族链球菌筛查方法性能评价 赵亚楠 曹啟新 崔秀格 等(1836)

利拉鲁肽注射液联合达格列净对 2 型糖尿病肾病的治疗效果及对肌酐、尿素氮、ACR 水平影响
..... 张克玉 周涛 孙雪涛(1840)

经会阴盆底超声联合血清 TIMP-1、MMP-1 水平对女性压力性尿失禁的诊断价值
..... 相元翠 张慧 栗浩然 等(1845)

腹泻型肠易激综合征湿热质与非湿热质患者外周血 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 表达及意义
..... 张培 魏蕴慈 丁凤(1849)

IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 在 PHN 高电压脉冲射频治疗前后变化及预后价值
..... 张宏鑫 石小龙 杜睿(1854)

原发性高血压患者 MHR、MPV 及心电图新标准与左心室肥厚的相关性
..... 鲁慧先 姚羽 袁寅(1858)

哌拉西林钠舒巴坦联合乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗急性支气管炎的疗效分析
..... 殷海珍 高艳如 郭阿林(1863)

FSH/LH、25(OH)D 及 AMH 对卵巢储备功能及体外受精-胚胎移植结局的预测
..... 吴媛媛 张瑜 李朋粉(1867)

哌拉西林他唑巴坦钠联合噻托溴铵粉雾剂治疗支气管扩张症的疗效及对 T 细胞亚群、
炎症因子的影响 吴群华 张美霞 陈泽莲(1871)

右美托咪定对 CHD 非心脏手术患者血清 CK-MB、cTnI、NT-proBNP 的影响
..... 蒋晓倩 吴东彬 石东见 等(1876)

2018-2021 年西北妇女儿童医院住院儿童疾病特征分析 魏曦 余慧 李晓菲 等(1881)

血清 H2、E2 与 25(OH)D 水平对围绝经期女性盆底功能及阴道脱落细胞成熟度的影响
..... 尚妍 勾明月 李云芳 等(1885)

2 型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌患者血清 TNF- α 、HSP70、sPD-1 的水平及意义
..... 李矫捷 孙丽 张红红(1889)

超声多参数成像技术联合血清 OPG、RANKL 水平检测及骨密度评估在冻结肩患者骨代谢状态
分析中的应用价值 张景锋 万艳萍 王文娟 等(1893)

血清 AGEs、IL-6 和 PCT 在预测孕妇早产和胎膜早破中的应用价值
 宁超 杨瑞冰 唐连敏 等(1898)

血清 NGAL、尿 β 2-MG、UACR 对 II 型糖尿病早期肾病的预测价值
 刘力畅 王文苓 王焯 等(1902)

泰安市某医院临床分离肺炎链球菌的血清型分布与耐药性分析
 吴玲玲 高雪 邱静梅 等(1906)

肺泡灌洗液中 IL-10、HMGB1 水平联合 mNGS 测序在重症肺炎预后评估中的作用
 王旭清 蒋颖超 佟鑫 等(1910)

CHB 合并 EBV 感染患者外周血双阴性 T 淋巴细胞和滤泡辅助性 T 细胞水平及其临床意义
 王佳 高峰 严士海 等(1914)

新生儿感染发生的危险因素分析及血清 PCT、IL-6 和 CRP 与新生儿感染的相关性
 吕彦兴 胡兰秋 施晓萍 等(1918)

外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平对 2 型糖尿病合并急性缺血性脑卒中患者预后的预测价值
 兰倩 牛欢 孙浙浙(1923)

核酸检测 Ct 值在 COVID-19 重症风险预测模型构建的应用价值研究
 高立卉 孙敏 吴昀睿 等(1927)

胃癌组织中 UBE2S、FASN 蛋白的表达及其临床病理意义 陈元杏 张丽 张玉荣 等(1932)

血清 CRP、PCT 及 NICOM 参数与感染性休克患者容量管理的相关性
 张世杰 栗付民 韩灵龙(1936)

7 例鹦鹉热衣原体肺炎的临床特征分析 杜秀芬 黄珊珊 陈晨 等(1940)

八珍汤联合 EPO 治疗乳腺癌肿瘤化疗相关性贫血的疗效及对血清炎症因子的影响
 郭雪美 倪冲 季沈杰 等(1944)

妊娠期合并甲状腺功能异常现状及影响因素研究 李红 曹涛 崔献梅 等(1948)

维生素 D 联合重组人生长激素对特发性矮小症患者生长发育和血清 Ghrelin、IGF-1、
 IGFBP-3 水平的影响 胡航嘉 孟婕 张瑞欣 等(1952)

慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清 Notch1、Caspase-3、ROS 水平与病情严重程度及预后的关系
 张铭 柴沛(1957)

急性缺血性脑卒中患者 LCR 与病情、短期预后的关系 李文文 蒋锋 牟春英 等(1961)

湿润烧伤膏对老年烧伤整形术后患者创面愈合及 PI3K/Akt/eNOS 通路的影响
 郑祥兵 阴俊 叶凌霄 等(1965)

胎盘早剥血清 ET-1、miR-517c 表达及其临床价值 孙晓琳 张平 韩卫华(1970)

血清 sICAM-3、ET-1 与 sEndoglin 水平联合检测在主动脉夹层术后复发风险评估中的价值
 刘阳 孙欢欢 袁涛 等(1974)

右美托咪定联合依托咪酯靶控输注对胃癌根治术患者应激激素及 T 淋巴细胞亚群的影响
 刘雪印 周威 方秋香(1978)

肝细胞癌中高 OATP1B3 表达增强索拉菲尼疗效的机制研究
 林毅豪 胡育海 郑洲 等(1982)

孕中期 GDM 患者血清 AFP、hCG、uE3 对妊娠不良事件和胎儿生长发育的预测价值
 徐晖 冼妮(1987)

血清 PCT、IFN- γ 及 CRP 与重症肺炎患儿病情程度及预后的相关性
 夏明倩 李晨曦 蒋婷婷 等(1992)

老年股骨颈骨折髓关节置换术患者血清 Hcy、25(OH)D 水平变化及与认知功能的关系
 罗伟东 古瑜锴 丘宇晖 等(1996)

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 表达水平及其预后相关影响因素
 唐萍 史梦 陈宗耀 等(2000)

综 述

布鲁氏菌胞内生存及免疫逃逸机制的研究进展 陈悦彤 丁海涛(2005)

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 16 Number 10 October 2024

CONTENTS

COMMENTS

The past and future of the human reference genome

WANG Yang, ZHANG Mi, HUANG Jie (1815)

ORIGINAL ARTICLES

Relationship between serum ICAM-1 and FSTL-1 levels and ventricular remodeling in elderly patients with chronic heart failure

CAO Xue, LIU Ying, HAN Ling, ZHANG Wenya, SUN Xinxin (1819)

Correlation of high-frequency ultrasound manifestations of synovial lesions in rheumatoid arthritis with Anti-CCP, ESR and CRP

CHEN Huan, JIN Dan, GAO Shan (1823)

The changes of IL-10, IL-8 and SP levels after PTED treatment of LDH and their relationship with neurological function recovery

YANG Shuo, LIU Zhiwei, BAI Xiaoliang, KANG Yajuan, LU Fang, KONG Yarong, XUE Guang (1827)

Effect of compound α -ketoacid combined with benazepril hydrochloride on kidney function and serum inflammatory factors in patients with DKD

CHEN Xiaoli, ZHUANG Yijun, LIU Hua, LIN Weijing (1832)

Evaluation of screening methods for group B streptococcus in late pregnancy

ZHAO Yanan, CAO Qixin, CUI Xiuge, ZHAO Jianping (1836)

Therapeutic effect of liraglutide injection combined with dapagliflozin on type 2 diabetic nephropathy and its effect on creatinine, urea nitrogen and ACR levels

ZHANG Keyu, ZHOU Tao, SUN Xuetao (1840)

Diagnostic value of transperineal pelvic floor ultrasound combined with serum TIMP-1 and MMP-1 levels in female stress urinary incontinence

XIANG Yuancui, ZHANG Hui, LI Haoran, MA Jinping, LI Hongjuan (1845)

Expression and significance of *lncRNA XIST* and *lncRNA TUG1* in peripheral blood of patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome with damp heat constitution and non-damp heat constitution

ZHANG Pei, WEI Yunci, DING Feng (1849)

Changes and prognostic value of IL-1 β , TNF- α and IL-10 before and after high voltage pulse RF therapy in PHN

ZHANG Hongxin, SHI Xiaolong, DU Rui (1854)

The correlation between the new standard of MHR, MPV and ECG and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension

LU Huixian, YAO Yu, YUAN Yin (1858)

Efficacy of piperacillin and sulbactam combined with acetylcysteine aerosol inhalation in the treatment of acute bronchitis

YIN Haizhen, GAO Yanru, GUO Alin (1863)

Prediction of ovarian reserve function and in vitro fertilization-embryo transfer outcome by FSH/LH , 25(OH)D and AMH	
<i>WU Yuanyuan, ZHANG Yu, LI Pengfen</i>	(1867)
Efficacy of piperacillin/tazobactam sodium combined with tiotropium bromide powder inhalation in the treatment of bronchiectasis and its effect on T cell subsets and inflammatory factors	
<i>WU Qunhua, ZHANG Meixia, CHEN Zelian</i>	(1871)
The effect of dexmedetomidine on serum CK-MB , cTnl , and NT-proBNP in patients with CHD undergoing non-cardiac surgery	
<i>JIANG Xiaoqian, WU Dongbin, SHI Dongjian, QIN Shaopeng, DAI Weihong, YANG Qisong</i>	(1876)
Analysis of disease characteristics of children hospitalized in northwest women and children's hospital from 2018 to 2021	
<i>WEI Xi, YU Hui, LI Xiaofei, WEI Cui</i>	(1881)
Effects of serum relaxin H2, E2, and 25 (OH) D levels on pelvic floor function and vaginal exfoliated cell maturity in perimenopausal women	
<i>SHANG Yan, GOU Mingyue, LI Yunfang, WANG Xiaoyan, LIU Xiangju</i>	(1885)
Serum levels of TNF-a, HSP70 and sPD-1 in hepatocellular carcinoma with hepatitis B cirrhosis and type 2 diabetes mellitus and their significance	
<i>LI Jiaojie, SUN Li, ZHANG Honghong</i>	(1889)
The application value of ultrasonic multi-parameter imaging technology combined with serum OPG , RANKL level detection and bone mineral density evaluation in the analysis of bone metabolism status in patients with frozen shoulder	
<i>ZHANG Jingfeng, WAN Yanping, WANG Wenjuan, YAN Yanni</i>	(1893)
The application value of serum AGEs, IL-6 and PCT in predicting premature delivery and premature rupture of membranes in pregnant women	
<i>NING Chao, YANG Ruibing, TANG Lianmin, WU Di, WANG Xuexia</i>	(1898)
Prognostic value of serum NGAL , urinary β 2-MG and UACR in early nephropathy with type 2 diabetes mellitus	
<i>LIU Lichang, WANG Wenling, WANG Xuan, WANG Yimeng</i>	(1902)
Serotype distribution and drug resistance analysis of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in a hospital in Tai'an City	
<i>WU Lingling, GAO Xue, QIO Jingmei, ZHOU Guangfei, ZHAO Shuping, JIANG Zhiping</i>	(1906)
The role of IL-10 and HMGB1 levels in alveolar lavage fluid combined with mNGS sequencing in the prognostic assessment of severe pneumonia	
<i>WANG Xuqing, JIANG Yingchao, TONG Xin, CHEN Yuan, WANG Ying</i>	(1910)
Levels of peripheral blood double-negative T lymphocytes and follicular helper T cells in patients with chronic hepatitis B combined with EBV infection and their clinical significance	
<i>WANG Jia, GAO Feng, YAN Shihai, YANG Xuewen, ZHANG Li</i>	(1914)
Analysis of risk factors for the development of neonatal infections and correlation of serum PCT , IL-6 and CRP with neonatal infections	
<i>LV Yanxing, HU Lanqiu, SHI Xiaoping, ZHANG Shaohong</i>	(1918)
Prognostic value of TG/Cys-C , adiponectin and VILIP-1 levels in peripheral blood in patients with type 2 diabetes complicated with acute ischemic stroke	
<i>LAN Qian, NIU Huan, SUN Zhezhe</i>	(1923)
Application of Ct value of nucleic acid testing in the construction of COVID-19 severe risk prediction model	
<i>GAO Lihui, SUN Min, WU Yunrui, TAN Jinlin, RUAN Zefan, XIE Long</i>	(1927)
Expression of UBE2S and FASN proteins in gastric cancer and their clinicopathological significance	
<i>CHEN Yuanxing, ZHANG Li, ZHANG Yurong, LIU Gao</i>	(1932)
Study on the relationship between serum CRP , PCT , NICOM parameters and volume management in patients with septic shock	
<i>ZHANG Shijie, LI Fumin, HAN Linglong</i>	(1936)

Clinical characterization of Chlamydia psittaci pneumonia	
<i>DU Xiufen, HUANG Shanshan, CHEN Chen, LIN Jinduan, LIU Yanmei, FENG Ziren, ZHOU Meifang, QI Huaxin, YIN Weiguo</i>	(1940)
Effect of Bazhen decoction combined with EPO on tumor chemotherapy related anemia in breast cancer patients and its influence on serum inflammatory factors	
<i>GUO Xuemei, NI Chong, JI Shenjie, GU Weiwei</i>	(1944)
Research on the current status and influencing factors of thyroid dysfunction during pregnancy	
<i>LI Hong, CAO Tao, CUI Xianmei, LIU Ruili, LI Jie, REN Huihua, WANG Jiao</i>	(1948)
Effects of vitamin D combined with recombinant human growth hormone on growth and development , serum ghrelin, IGF-1 and IGFBP-3 in children with idiopathic short stature	
<i>HU Hangjia, MENG Jie, ZHANG Ruixin, MU Fengmiao, JIANG Zhihong</i>	(1952)
Relationship between serum notch1, caspase-3, ROS levels and the severity and prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	
<i>ZHANG Ming, CHAI Pei</i>	(1957)
Relationship between LCR and disease and short-term prognosis in cases with acute ischemic stroke	
<i>LI Wenwen, JIANG Feng, MOU Chunying, LIU Ru, JI Fang</i>	(1961)
Effects of MEBO on wound healing and PI3K/Akt/eNOS pathway in elderly patients after burn and plastic surgery	
<i>ZHENG Xiangbing, YIN Jun, YE Lingxiao, CHEN Cheng, HU Taotao, ZOU Yong, LIU Bing</i>	(1965)
Serum ET-1 and miR-517c expression in placental abruption and its clinical value	
<i>SUN Xiaolin, ZHANG Ping, HAN Weihua</i>	(1970)
Value of combined detection of serum sICAM-3, ET-1 and sEndoglin levels in the risk assessment of recurrence after aortic dissection	
<i>LIU Yang, SUN Huanhuan, YUAN Tao, SHI Long, GUO Tao, GAO Xiang</i>	(1974)
Effects of target-controlled infusion of dexmedetomidine combined with etomidate on stress hormones and T lymphocyte subsets in patients undergoing radical gastrectomy	
<i>LIU Xueyin, ZHOU Wei, FANG Qiuxiang</i>	(1978)
Mechanism study of high OATP1B3 expression in hepatocellular carcinoma to enhance the efficacy of Sorafenib	
<i>LIN Yihao, HU Yuhai, ZHENG Zhou, ZHANG Xiang</i>	(1982)
Predictive value of serum AFP, hCG and uE3 in pregnancy adverse events and fetal growth in patients with GDM during the second trimester	
<i>XU Hui, XIAN Ni</i>	(1987)
The correlation between serum procalcitonin, gamma interferon, and C-reactive protein levels and the severity and prognosis of children with severe pneumonia	
<i>XIA Mingqian, LI Chenxi, JIANG Tingting, LIU Xiaomeng, CHU Yongtao, ZHANG Wenjing, BI Jing</i>	(1992)
Changes of serum Hcy and 25(OH)D levels and their relationship with cognitive function in elderly patients with femoral neck fracture and hip replacement	
<i>LUO Weidong, GU Yukai, QIU Yuhui, CAI Weichu, LI Changfan</i>	(1996)
Study on the expression levels of NLRP3, CRP/ALB, IL-6 and prognostic factors in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection	
<i>TANG Ping, SHI Meng, CHEN Zongyao, ZENG Hailing</i>	(2000)

REVIEWS

Advances in the study of intracellular survival and immune escape mechanisms of <i>Brucella</i>	
<i>CHEN Yuetong, DING Haitao</i>	(2005)

人类参考基因组的过去和将来

汪洋 张咪 黄杰*

[摘要] 人类基因组计划得益于 Sanger DNA 测序技术的出现,使得人类参考基因组的草图得以产生。随着测序技术的发展和改进,人类参考基因组不断升级和完善,最新版本为 GRCh38.p14。端粒到端粒(Telomere-to-Telomere, T2T)联盟使用大规模并行测序和单分子长读长测序技术完成了人类单倍体染色体的测序,这一成果可以作为新的参考依据。中国人完整二倍体基因组(CN1、YAO)的公布标志着参考基因组的进展。本文主要讨论人类参考基因组发展的历史过程、各个参考基因组版本情况与分析比较,并对其未来的发展趋势进行展望。

[关键词] 参考基因组; GRCh38; CHM13; CN1; T2T-YAO; 泛基因组

The past and future of the human reference genome

WANG Yang, ZHANG Mi, HUANG Jie*

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

[ABSTRACT] The Human Genome Project benefited greatly from the emergence of Sanger DNA sequencing technology, allowing for the creation of a draft of the human reference genome. With advancements in sequencing technology, the human reference genome has been continuously updated and refined, with the most recent version being GRCh38.p14. The Telomere-to-Telomere (T2T) consortium used large-scale parallel sequencing and single-molecule long-read sequencing technology to sequence the human haploid chromosomes, providing a new reference point. The publication of the complete diploid genome of a Chinese individual (CN1, YAO) signifies a milestone in the development of the reference genome. This article primarily focuses on the historical progression of the human reference genome, the status and analysis of various reference genome versions, and potential future development trends.

[KEY WORDS] Reference Genome; GRCh38; CHM13; CN1; T2T-YAO; Pan-genome

20世纪70年代,第一代DNA测序技术(又称Sanger测序法)诞生,人类开始进入基因组学时代^[1]。1990年10月,人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)正式启动,其主要目标是测定人类基因组DNA长达 3×10^9 碱基对(base pair, bp)的序列,发现所有人类基因并且确定其在染色体上的位置,以期在DNA水平上破译人类遗传信息^[2]。到2001年,得益于改进的Sanger测序法首个人类基因组图谱基本完成。2003年,随着人类基因图谱的产生和不断完善,国际人类基因组计划(International Human Genome Project)宣布完成

了人类基因组的组装工作。而人类参考基因组是HGP的一部分,是HGP的重要成果,可为后续的生物医学研究和临床应用奠定基础,为更深入了解人类基因组的结构和功能提供了重要的科学基础^[3]。

在参考基因组建立之前,由国家生物技术信息中心(National center for biotechnology information, NCBI)、欧洲生物信息学研究所(European Bioinformatics Institute, EBI)、Sanger研究所(Sanger Institute)等机构共同组成一个组织:参考基因组联盟(Genome Reference Consortium, GRC)。

基金项目:国家重点研发计划“生物与信息融合(BT+IT融合)”重点专项(2022YFF1202203)

作者单位:中国食品药品检定研究院,中国,北京100050

*通信作者:黄杰, E-mail: jhuang5522@126.com

GRC致力于利用最优的技术对基因组序列进行组装、校正,从而在生物信息学、遗传学和基因组学等领域建立作为参考的基因组。人参考基因组正式名称叫 GRCh (Genome Reference Consortium Human),现在广泛使用的版本是 GRCh37 和 GRCh38。

1 Sanger 测序技术在人类参考基因组的建立中的应用

早期科研人员采用了 Sanger 测序和细菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome, BAC) 相结合的策略来建立人类参考基因组。利用该策略完成的参考基因组质量较好,但 Sanger 测序技术存在通量低,成本高,时间长等不足,无法满足日益增长的物种全基因组测序和组装的需求^[4]。

2 大规模并行测序技术对人类参考基因组的补充

大规模并行测序 (Massively Parallel Sequencing, MPS),通常称为第二代测序 (Next-generation sequencing, NGS) 技术,又称为高通量测序 (High-throughput sequencing, HTS) 技术,可以一次对几十万到几百万条核酸分子进行测序^[5]。NGS 技术和众多的生物信息学技术被开发并应用于许多个人和国际项目中的大规模人类序列数据的产生和分析^[6]。然而,由于二代测序的读长短,导致使用二代数据完成的基因组中含有大量间隙 (gap),产生的重叠群 (contig) 通常只有几十 kb。因此,短读长使得二代测序难以解决基因组复杂区域,如着丝粒、端粒等高度富含串联重复片段区域,组装结果远远达不到基因“完成图”的质量^[7]。

3 三代测序技术对人类参考基因组的补充

单分子基因测序 (single-molecule gene sequencing) 以单分子长读长测序为特征,又称为第三代测序技术 (Third generation sequencing techniques, TGS)。三代测序技术能够产生 Mb 级别的 read,其长度优势使得 long read 能够跨过长距离的复杂区域,并且可以提供多种标记来区分相似以及同源片段,将组装提高到 Mb 甚至几十 Mb 级别^[8]。通过三代测序数据获得高质量的组装片段,结合遗传图谱、Hi-C 图谱、光学图谱等^[9]技术,能构建出完整的染色体。这一方案被认为是当前解析简单基因组最高效的方法。现在,可以用三代

数据重新组装之前用二代数据组装的物种基因组,从而改善 contig 的连续性,补充之前二代测序所没有覆盖的区域。

4 人类参考基因组版本的分析比较

2009年,GRC发布了第19版人类基因组 GRCh37,也被称为 hg19。GRCh37 的发布标志着人类参考组装体被存放到国际核苷酸序列数据库协作 (International nucleotide sequence database collaboration, INSDC) 数据库,以登录号和版本号的形式使得组装体中的所有序列提供稳定的、可追踪的序列标识符^[10]。

在2013年,GRC发布了 GRCh38,也被称为 hg38^[10]。根据 GRC 的官方文件,GRCh38 是当时最准确的人类基因组,也是有史以来最准确、最完整的脊椎动物基因组,因为它是由许多供体而不是少数供体构建的,并使用金标准 Sanger 技术进行测序可以提供更高的准确性和完整性来为 MPS 数据分析做出贡献^[4]。GRCh38 纠正了几个错误组装的区域,填补了部分间隙区域空白,增加了着丝粒的序列,大大提高了准确性和完整性。理论上,GRCh38 可以认为是 GRCh37 的重大改进,这些改进将会带来更精确的生物信息学和基因组分析^[4]。可惜的是,GRCh38 中无一条染色体首尾相连,数百个未解决的 gap 仍然存在,还有大约 8% 的基因组未解决^[11]。

T2T 联盟提出了一个超越 GRCh38 连续性的 人类基因组组装,以及人类染色体的无间隙 T2T 的组装。该联盟提出了一个完整的人类基因组序列 T2T-CHM13,完成的区域包括所有着丝粒卫星阵列,近端重复区域,和近端着丝粒染色体的短臂,解锁这些复杂重复基因组区域的变异和功能研究^[12-13]。同时,T2T 联盟还提供了来自 HG002 基因组的人类 Y 染色体的完整序列,该版本纠正了 GRCh38-Y 染色体中的多处错误,还增加了 3 000 多万个 bp,揭示了一些序列完整的结构^[14]。如今,对来自千人基因组计划数据集中的 43 位男性个体的 Y 染色体进行组装,对其遗传和表观遗传变异和组成进行了综合分析,使得我们能够全面和精确地检查遗传变异的程度,在核苷酸水平跨越多个人类 Y 染色体^[15]。最后,将 HG002 基因组 Y 染色体与 CHM13 版本基因组相结合,实现完整和全面的人类 22+XY 染色体的参考序列基因组^[12]。

总结来说,过去的参考基因组相当于是一个核酸序列的数据库,而人类参考基因组是对人类基因组的科学表征,它是依赖于大量人类DNA样本的组装而成的,包含了人群中有代表性的DNA信息。而现如今,最新、最完整、最准确的人类参考基因组版本是T2T-CHM13。

5 人类参考基因组现阶段的问题

虽然人类参考基因组是由多个供体的DNA测序组装而成的高度一致的代表性基因序列,能够概况物种的基因组信息,但是基因组序列研究发现在基因组图谱中,基因、转座元件、CpG岛和基因突变的偏移等特征在个体间的分布存在显著差异^[1]。参考基因组目前还不是完全的基准,仍是一个模式版本。在实际意义上的含义并没有清晰明确的定义^[16]。在实际应用当中,目前的T2T-CHM13参考基因组可以被认为是一个明确定义和良好组装的单倍体个人基因组。所以,它是一个很好的模式标本,例证了个体基因组的特异性^[17]。发布的GRCh38还不是人类参考基因组的完美代表。GRCh38中未分辨区域的主要类别之一是着丝粒。在GRCh37中,着丝粒被表示为缺口,在GRCh38中,填补着丝粒缺口是用模型着丝粒来替代^[11]。

目前国际上公开的人类基因组数据主要来源于西方白种人,这些变异数据作为参考数据,对于我国基因组研究和临床应用的分析不够准确。在2008年启动了“国际千人基因组计划”,这项计划对392位中国人进行全基因组测序分析,其中包括了283位汉族和109个少数民族,提供了大量的数据资料^[18]。2007年“炎黄一号”——第一位黄种人个人基因组完成^[19]。2016年“华夏一号”——使用三代单分子测序完成中国人个体基因组^[20]。

现如今,属于汉族人T2T组装的二倍体参考基因组已经完成(T2T-YAO),该基因组包括所有22+X+M和22+Y染色体的端粒-端粒组装。与CHM13相比,T2T-Yao是一个真正准确和真实的中国人代表,它的构建将有助于精确描述基因组变异,并促进我们对疾病和表型遗传的理解^[21]。与此同时,一个来自中国湖北的健康男性CN1,研究人员使用二代测序和三代测序技术结合的同时,配合亲本和子代间的遗传特征标记获得两套

染色体完全定相和在T2T水平组装的中国人参考基因组。目前的研究展示了第一个真正完整的人类二倍体基因组,并证明了以T2T从头开始组装的方式产生完整的个体基因组的可行性。还对Y染色体着丝粒区、rDNA和易染色质区域的SV进行了表征。发现这些区域的变化反映了重复序列拷贝数的差异和重复单元的结构组成^[22]。

虽然T2T-CHM13、T2T-YAO和CN1代表了重大成就,但未有一个单一的基因组可以代表我们物种的遗传多样性。由于参考基因组中不存在这些替代等位基因,在使用短读段数据和人参考基因组组装的研究中遗漏了超过三分之二的SV,并且个体SV比个体SNP或Indel更可能影响基因功能^[23]。为了克服参考偏倚,已经设想了向泛基因组参考的过渡。人类泛基因组参考联盟(Human Pangenome Reference Consortium, HPRC)提出了的第一个版本泛基因组^[23]。

与此同时,由于现阶段没有一个数据算法可以直接生成T2T装配,因此,目前大多使用hifiasm和verko等组装软件联合生成单倍型装配。二倍体基因组的完整组装是构建全面的泛基因组数据库和染色体尺度比较基因组学的关键一步。不同的技术可以以不同的程度进行干预,使用TGS产生的长序列组装通常可以得到完整和连续的基因组;二代测序技术的短序列数据保证基因组基本的准确性,超长的(100kb+)ONT序列、光学映射或Hi-C可以提高contig组装后转变成染色体的能力;还可以检测结构变化或碱基修饰。同时,像Unicycler之类的工具,将长序列和短序列数据整合以混合组装,而Canu、Pilon、Racon等工具也具有实现这个目的的流程。但是,工具和数据类型的组成仍然具有挑战性,通常需要大量的人工整合^[24]。

尽管取得了上述进展,但T2T从头序列组装尚未完全解决。因为当前所有主流的组装软件都建立在1995年建立的基本组装算法之上,它们严重依赖于无坚实理论基础的手工调优算法。由于受实际数据特点的限制,还无法解析基因组中最复杂的区域。在多倍体基因组或更复杂的情况下也表现不佳,如具有异质大规模结构变异的癌症基因组。目前的T2T组装策略强调使用准确度远高于99%的长读段,事实上,它们依赖于预组装纠错来操作,具有一定的偏好性^[25]。

6 总结与展望

从 GRCh38 的参考基因组到单倍体 T2T-CHM13 参考基因组,再到二倍体基因组的 T2T 组装,这些人类参考基因组的完善改进需要新测序技术的研发,基因组组装的质量在很大程度上取决于测序技术产生的片段长度和准确率,以及需要使用更为先进的生物信息学软件。尽管长序列测序的准确性不断提高,但在许多应用中纠错仍然是必不可少的。T2T 校正装配需要综合使用多种工具(如 Racon、Pilon 和 Nanopolish)进行耐心细致的工作。但由于缺乏权威的纠错和验证流程,使得很多纠错工具无法很好地应用于深度测序或大型基因组研究中。此外大多数工具在设计时仅考虑了单倍体组件,在等位基因变异、重复和基因家族可能无法正确处理。虽然基因组组装进展迅速,但基因组比对和注释工具却远远落后。希望在未来看到这些工具的持续发展,以实现接近完整组装的全部功能。

建立新的参考基因组能够全面评估群体基因组研究中的参考偏倚。如重新定义测序结果分析中的多个参数,如 SNP、Indel 和 SV 等可能发生的变化。以及即将使用的 CHM13、CN1 和 T2T-YAO 可作为参考,与广泛的人口数据进行比较。可以预计,来自多种人群的 T2T 水平上的人类参考基因组将很快为我们提供全球人类基因组多样性的更完整概述,并且协助目标人群中的基因-疾病关联研究。

参考文献

- [1] Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome [J]. *Nature*, 2001, 409(6822):860-921.
- [2] Shendure J, Balasubramanian S, Church GM, et al. DNA sequencing at 40: past, present and future [J]. *Nature*, 2017, 550(7676):345-353.
- [3] Venter JC, Smith HO, Adams MD. The Sequence of the Human Genome [J]. *Clin Chem*, 2015, 61(9):1207-1208.
- [4] Guo Y, Dai Y, Yu H, et al. Improvements and impacts of GRCh38 human reference on high throughput sequencing data analysis [J]. *Genomics*, 2017, 109(2):83-90.
- [5] Grada A, Weinbrecht K. Next-generation sequencing: methodology and application [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(8):e11.
- [6] Wang J, Wang W, Li R, et al. The diploid genome sequence of an Asian individual [J]. *Nature*, 2008, 456(7218):60-65.
- [7] Chaisson MJP, Sanders AD, Zhao X, et al. Multi-platform discovery of haplotype-resolved structural variation in human genomes [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1).
- [8] Logsdon GA, Vollger MR, Eichler EE. Long-read human genome sequencing and its applications [J]. *Nat Rev Genet*, 2020, 21(10):597-614.
- [9] Burton JN, Adey A, Patwardhan RP, et al. Chromosome-scale scaffolding of de novo genome assemblies based on chromatin interactions [J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(12):1119-1125.
- [10] Church DM, Schneider VA, Steinberg KM, et al. Extending reference assembly models [J]. *Genome Biol*, 2015, 16(1):13.
- [11] Schneider VA, Graves-Lindsay T, Howe K, et al. Evaluation of GRCh38 and de novo haploid genome assemblies demonstrates the enduring quality of the reference assembly [J]. *Genome Res*, 2017, 27(5):849-864.
- [12] Nurk S, Koren S, Rhie A, et al. The complete sequence of a human genome [J]. *Science*, 2022, 376(6588):44-53.
- [13] Aganezov S, Yan S M, Soto DC, et al. A complete reference genome improves analysis of human genetic variation [J]. *Science*, 2022, 376(6588):eabl3533.
- [14] Rhie A, Nurk S, Cechova M, et al. The complete sequence of a human Y chromosome [J]. *Nature*, 2023, 621(7978):344-354.
- [15] Hallast P, Ebert P, Loftus M, et al. Assembly of 43 human Y chromosomes reveals extensive complexity and variation [J]. *Nature*, 2023, 621(7978):355-364.
- [16] Ballouz S, Dobin A, Gillis JA. Is it time to change the reference genome? [J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1):159.
- [17] Steinberg KM, Schneider VA, Graves-Lindsay TA, et al. Single haplotype assembly of the human genome from a hydrotidiform mole [J]. *Genome Res*, 2014, 24(12):2066-2076.
- [18] 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Altshuler D, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing [J]. *Nature*, 2010, 467(7319):1061-1073.
- [19] Wang J, Wang W, Li R, et al. The diploid genome sequence of an Asian individual [J]. *Nature*, 2008, 456(7218):60-65.
- [20] Shi L, Guo Y, Dong C, et al. Long-read sequencing and de novo assembly of a Chinese genome [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12065.
- [21] He Y, Chu Y, Guo S, et al. T2T-YAO: A Telomere-to-telomere Assembled Diploid Reference Genome for Han Chinese [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2023, S1672-0229(23)00100-6.
- [22] Yang C, Zhou Y, Song Y, et al. The complete and fully-phased diploid genome of a male Han Chinese [J]. *Cell Res*, 2023, 33(10):745-761.
- [23] Computational Pan-Genomics Consortium. Computational pan-genomics: status, promises and challenges [J]. *Brief Bioinform*, 2018, 19(1):118-135.
- [24] Amarasinghe SL, Su S, Dong X, et al. Opportunities and challenges in long-read sequencing data analysis [J]. *Genome Biol*, 2020, 21(1):30.
- [25] Li H, Durbin R. Genome assembly in the telomere-to-telomere era [J]. *ArXiv*, 2023, arXiv:2308.07877v1.

老年慢性心力衰竭患者血清 ICAM-1、FSTL-1 水平与心室重构的关系

曹雪¹ 刘莹² 韩玲¹ 张文雅³ 孙新新^{4*}

【摘要】 目的 探讨老年慢性心力衰竭(CHF)患者血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、卵泡抑素样蛋白-1(FSTL-1)水平与心室重构(VR)的关系。方法 选择2020年3月至2023年3月中国人民解放军联勤保障部队第九六四医院收治的256例老年CHF患者,根据有无VR发生分为VR组和非VR组,比较两组临床资料及血清ICAM-1、FSTL-1表达差异,采用Logistic回归分析临床资料及血清ICAM-1、FSTL-1与老年CHF患者VR发生的关系,评估血清ICAM-1、FSTL-1对老年CHF患者VR发生的预测价值。结果 256例CHF患者中,VR发生率为30.08%。VR组患者男性、年龄、高血压占比及血清ICAM-1、FSTL-1水平均明显高于非VR组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归分析显示,男性、高龄、患有高血压及血清ICAM-1、FSTL-1高表达是老年CHF患者VR发生的危险因素($P<0.05$);血清ICAM-1、FSTL-1联合预测CHF患者VR发生的受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)为0.900,高于二者单独预测($P<0.05$)。结论 ICAM-1、FSTL-1与老年CHF患者VR发生具有明显关联性,二者联合检测可有效预测老年CHF患者VR发生。

【关键词】 慢性心力衰竭;老年;细胞间黏附分子;卵泡抑素样蛋白-1;心室重构

Relationship between serum ICAM-1 and FSTL-1 levels and ventricular remodeling in elderly patients with chronic heart failure

CAO Xue¹, LIU Ying², HAN Ling¹, ZHANG Wenya³, SUN Xinxin^{4*}

(1. Cadres Ward, The 964 Hospital, Changchun, Jilin, China, 130062; 2. Department of Respiratory Medicine, The 964 Hospital, Changchun, Jilin, China, 130062; 3. Medical Service Training Center, The 964 Hospital, Changchun, Jilin, China, 130062; 4. Department of Cardiovascular Medicine, The 964 Hospital, Changchun, Jilin, China, 130062)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the relationship between serum intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and follistatin-like protein 1 (FSTL-1) levels and ventricular remodeling (VR) in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 256 elderly patients with CHF admitted to 964 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force from March 2020 to March 2023 were included in the study. Patients with CHF were divided into the VR group and the non-VR group. Clinical data and serum ICAM-1 and FSTL-1 expression were compared between the two groups. The relationship between clinical data, serum ICAM-1 and FSTL-1 and the occurrence of VR in elderly patients with CHF was analyzed. The predictive value of serum ICAM-1 and FSTL-1 for VR in elderly patients with CHF was evaluated. **Results** Among the 256 patients with CHF, the incidence of VR was 30.08%. The proportion of male pa-

基金项目:吉林省卫生健康科技能力提升项目(2023GW020)

作者单位:1. 第九六四医院干部病房,吉林,长春 130062

2. 第九六四医院呼吸内科,吉林,长春 130062

3. 第九六四医院卫勤训练中心,吉林,长春 130062

4. 第九六四医院心血管内科,吉林,长春 130062

*通信作者:孙新新, E-mail: sunxinxin5201314@163.com

tients, age, the proportion of patients with hypertension, and serum levels of ICAM-1 and FSTL-1 in the VR group were significantly higher than those in the non-VR group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis found that male, advanced age, hypertension, and high serum ICAM-1 and FSTL-1 levels were risk factors for VR in elderly patients with CHF ($P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) of serum ICAM-1 combined with FSTL-1 for predicting the occurrence of VR in patients with CHF was 0.900, larger than that of separate prediction ($P<0.05$). **Conclusion** ICAM-1 and FSTL-1 are significantly associated with the occurrence of VR in elderly patients with CHF. The combined detection of the two can effectively predict the occurrence of VR in elderly patients with CHF.

[KEY WORDS] CHF; Elderly; ICAM-1; FSTL-1; VR

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏疾病的终末阶段,是造成老年人住院和死亡的重要原因之一^[1]。目前已知,心室重构(ventricular remodeling, VR)与CHF发生、发展密切相关,可导致患者死亡率升高^[2]。细胞间黏附分子-1(inter cellular adhesion molecule-1, ICAM-1)可参与细胞分化、增殖、免疫等,过去常作为肿瘤发生、转移及预后的预测指标,近几年其作为与心力衰竭病情发展相关的炎性细胞因子备受关注^[3]。卵泡抑素样蛋白-1(follistatin-like protein-1, FSTL-1)为分泌性糖蛋白,在大部分间质细胞中均有表达。研究表明,FSTL-1在老年CHF患者中血清表达水平明显升高,且与患者不良预后相关^[4]。有关ICAM-1、FSTL-1在心血管领域的临床应用价值愈发受到重视,但其与CHF发生、发展的基础研究仍较为欠缺。本研究拟探讨老年CHF患者血清ICAM-1、FSTL-1水平与VR的关系,旨在为延缓或逆转VR的发生提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年3月至2023年3月中国人民解放军联勤保障部队第九六四医院收治的256例老年CHF患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②符合2021年欧洲心脏病学会制定的CHF诊断要点^[5];③病程 > 3 个月;④患有高血压、冠心病、心肌梗死等基础心脏疾病;⑤患者家属自愿参与本研究。排除标准:①急性心力衰竭患者;②肝、肾严重障碍患者;③恶性肿瘤患者;④先天性心脏病患者;⑤孕妇;⑥心脏瓣膜病患者;⑦严重急慢性感染者;⑧病历资料缺失者。本研究已通过中国人民解放军联勤保障部队第九六四医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

①收集所有研究对象入组时的性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史等一般资料及实验室资料。②入组后,采集所有研究对象空腹静脉血3 mL,常温下3 000 r/min离心15 min(离心半径15 cm),取上层血清,-80℃保存待测。采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自美国公司USCN Science & Technology company公司)检测ICAM-1、FSTL-1的血清浓度。③参考文献^[6]标准将CHF患者分为VR组和非VR组。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件处理数据。计量资料均符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行独立 t 检验;计数资料、等级资料以 $n(\%)$ 表示,分别行 χ^2 检验、秩和检验;采用多因素Logistic回归法进行危险因素分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估ICAM-1、FSTL-1水平对老年CHF患者VR发生的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VR组与非VR组一般资料比较

256例老年CHF患者按照入组时是否发生VR分为VR组77例与非VR组179例。VR组男性、年龄、高血压占比均明显高于非VR组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组BMI、吸烟史、饮酒史、基础心脏病、高脂血症、糖尿病、NYHA分级及病程比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 VR组与非VR组实验室资料比较

VR组血清ICAM-1、FSTL-1水平明显高于非VR组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组血清Alb、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Scr、Urea比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表1 VR组与非VR组一般资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$
Table 1 Comparison of general data between VR group and non-VR group $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

项目	VR组 (n=77)	非VR组 (n=179)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别			5.113	0.024
男	53(68.83)	96(53.63)		
女	24(31.17)	83(46.37)		
年龄(岁)	76.05±6.79	71.95±5.21	5.252	<0.001
BMI(kg/m ²)	23.69±2.66	24.00±3.01	0.782	0.435
吸烟史	20(25.97)	36(20.11)	1.083	0.298
饮酒史	11(14.29)	15(8.38)	2.058	0.151
基础心脏病			7.719	0.102
缺血性心肌病	16(20.78)	59(32.96)		
扩张性心肌病	5(6.49)	18(10.06)		
瓣膜性心脏病	5(6.49)	16(8.94)		
高血压性心脏病	11(14.29)	23(12.85)		
冠状动脉粥样硬化性心脏病	40(51.95)	63(35.20)		
合并症				
高血压	59(76.62)	91(50.84)	14.755	<0.001
高脂血症	23(29.87)	46(25.70)	0.476	0.490
糖尿病	21(27.27)	54(30.17)	0.218	0.641
NYHA 分级			2.760	0.097
I级	7(9.09)	18(10.06)		
II级	12(15.58)	44(24.58)		
III级	31(40.26)	70(39.11)		
IV级	27(35.06)	47(26.26)		
病程(年)	9.39±3.10	9.23±2.89	0.397	0.691

表2 VR组与非VR组实验室资料比较 $(\bar{x} \pm s)$
Table 2 Comparison of laboratory data between VR group and non-VR group $(\bar{x} \pm s)$

指标	VR组 (n=77)	非VR组 (n=179)	t值	P值
Alb(g/L)	35.94±4.22	37.34±5.04	1.938	0.054
TC(mmol/L)	3.60±1.23	3.51±1.08	0.586	0.558
TG(mmol/L)	1.24±0.37	1.21±0.35	0.618	0.537
HDL-C(mmol/L)	0.93±0.27	0.97±0.30	1.007	0.315
LDL-C(mmol/L)	2.18±0.72	2.10±0.69	0.840	0.402
Scr(mmol/L)	63.24±12.54	60.36±10.91	1.850	0.066
Urea(mmol/L)	6.00±1.49	5.69±1.38	1.609	0.109
ICAM-1(μ g/L)	75.79±7.58	67.64±6.23	8.976	<0.001
FSTL-1(μ g/L)	27.12±4.27	18.72±3.55	16.306	<0.001

表3 老年CHF患者VR发生的Logistic回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of the occurrence of VR in elderly patients with CHF

因子	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
常量		-50.079	8.864	31.921			<0.001
性别	男性=1,女性=0	2.069	0.801	6.662	7.912	1.645~38.065	0.010
年龄	原值输入	0.172	0.058	8.838	1.188	1.060~1.331	0.003
高血压	是=1,否=0	1.448	0.711	4.154	4.255	1.057~17.126	0.042
ICAM-1	原值输入	0.242	0.059	16.929	1.274	1.135~1.429	<0.001
FSTL-1	原值输入	0.729	0.127	33.164	2.074	1.618~2.658	<0.001

2.3 老年CHF患者VR发生的多因素分析

以老年CHF患者是否发生VR为因变量(是=1,否=0),以性别、年龄、高血压及血清ICAM-1、FSTL-1水平为自变量,行多因素Logistic回归分析,结果显示,男性、高龄、患有高血压及血清ICAM-1、FSTL-1高表达是老年CHF患者VR发生的危险因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 血清ICAM-1、FSTL-1水平对老年CHF患者VR发生的预测价值

血清ICAM-1联合FSTL-1预测老年CHF患者VR发生的ROC曲线下面积(AUC)为0.900,高于二者单独预测($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 血清ICAM-1、FSTL-1水平对老年CHF患者VR发生的预测价值

Table 4 Predictive value of serum ICAM-1 and FSTL-1 levels for the occurrence of VR in elderly patients with CHF

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	P值
ICAM-1(μ g/L)	0.829	0.777~0.873	>74.70	61.04	93.30	<0.001
FSTL-1(μ g/L)	0.815	0.762~0.861	>24.41	70.13	92.74	<0.001
联合	0.900	0.857~0.934		93.51	86.59	<0.001

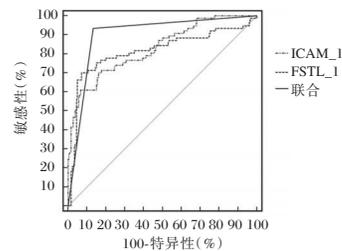


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

3 讨论

本次研究中,老年CHF患者VR发生率为30.08%;与非VR组相比,VR组男性、年龄及高血压占比更高,与既往报道相接近^[7]。证实老年CHF患者VR发生概率较高,其原因可能与性别、高龄、合并基础疾病等有关。目前已知年龄、性别、高血压、

冠心病、糖尿病等均为 CHF 后 VR 发生的危险因素。而本研究中,除性别、年龄、高血压外,VR 组与非 VR 组在冠心病、糖尿病上未见明显差异,这可能与样本数量、样本个体差异有关。男性较女性发生 VR 的几率更高的原因可能是,男性吸烟人数较高,烟草中的有害物质可引起机体糖脂代谢、血管内皮功能、血管钙化等一系列改变,同时还能影响血压、心率及心血管结构、功能,从而诱发 VR^[8]。年龄对 CHF 患者 VR 发生的影响可能与老年 CHF 患者本身受各器官功能减退影响,心脏结构、功能老化,心脏储备功能减弱有关。而合并高血压者长期血压波动,心脏负荷重,可促使心肌细胞增生、凋亡、肥大等变化,更易引起 VR^[9]。

ICAM-1 属黏附分子中免疫球蛋白超家族成员,其可通过诱导转化生长因子(TGF- β)表达,刺激成纤维细胞活化,促使心肌重塑^[10]。动物实验^[11]发现,原花青素 B2 可通过降低大鼠外周血 ICAM-1 表达,改善 VR。上述研究均提示,ICAM-1 有望成为防治 VR 的分子靶点。FSTL-1 是广泛存在于人体各组织的炎症因子,在急性脑梗死、肺动脉高压、骨关节炎等疾病中均呈高表达状态。研究表明,CHF 患者血清 FSTL-1 水平明显高于健康人群,且其表达水平与超声心动图指标具有关联性^[12]。本研究中,与非 VR 组相比,VR 组患者血清 ICAM-1、FSTL-1 水平明显升高,且 Logistic 回归分析显示二者与老年 CHF 患者 VR 发生密切相关。分析原因在于,老年 CHF 患者本身存在全身供血不足情况,而血清中 ICAM-1、FSTL-1 表达升高可诱发心肌细胞的炎症反应,引起心肌细胞损伤、坏死,导致心肌收缩功能障碍,破坏心功能,促进心肌重塑,从而导致 VR 发生^[13]。既往^[14]研究显示,下调血清 ICAM-1 可降低心肌细胞炎症反应,逆转 VR,改善心肌损伤程度,故推测 ICAM-1 可能是 CHF 患者 VR 发生的有效监测指标。Uematsu 等^[15]发现,急性心肌梗死患者血清 FSTL-1 水平与左室舒张末期容积指数、左室收缩末期容积指数和左室射血分数显著相关,认为其可能通过炎症反应参与 VR 过程,本研究结论与之相符。本研究进一步分析了血清 ICAM-1、FSTL-1 对老年 CHF 患者 VR 发生的预测价值,发现二者单独均能有效预测 VR 发生,且联合预测效能更高,可见联合监测血清 ICAM-1、FSTL-1 水平有助于早期诊断 CHF 后 VR,对于临床治疗 CHF、逆转 VR 有一定指导意义。

综上所述,老年 CHF 患者血清 ICAM-1、FSTL-1 水平升高与 VR 发生相关,本次研究揭示了血清 ICAM-1、FSTL-1 对老年 CHF 患者 VR 发生的预测价值,为早期发现 VR、及早防治和延缓 VR 进展提供了临床依据。

参考文献

- [1] 郑荷洁,胡小翠. 二丁酰环磷腺苷钙可增强美托洛尔对老年心力衰竭合并心律失常患者的治疗效果[J]. 四川大学学报(医学版), 2024,55(3):699-707.
- [2] 苑强涛,姜鹏,何磊. 比索洛尔不同用药剂量对老年慢性心力衰竭患者心肌重构和血管内皮功能及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 感染、炎症、修复, 2022,23(4):217-220.
- [3] 李建军,史晓燕. 甲基莲心碱对脑缺血再灌注脑损伤的调节作用[J]. 医学分子生物学杂志, 2020,17(1):19-25.
- [4] 裴蕊慧,向宗兴. 老年慢性心力衰竭患者血清 FSTL1、IL-11 表达的临床意义及对预后的影响[J]. 四川医学, 2024,45(6):618-623.
- [5] McDonagh 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.
- [6] Rako ZA, Kremer N, Yogeswaran A, et al. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling [J]. ESC Heart Fail, 2023, 10(2):762-775.
- [7] 王一. 老年慢性心力衰竭患者血清 Cys C 水平与心室重构的相关性研究[D]. 新疆:石河子大学, 2019.
- [8] 常晋瑞,魏明,赵玉峰. 吸烟与血管钙化[J]. 生理科学进展, 2023, 54(2):157-160.
- [9] 宗斌,冯春光,陈伟,等. 高血压患者血压变异性及脂蛋白相关磷脂酶 A2 与左心室肥厚的关系研究[J]. 中国心血管病研究, 2021,19(10):892-897.
- [10] 陈丽君,赵文杰,陈浩,等. 急性脑梗死血清 SIRT1、ICAM-1、PLR 与颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023,15(8):1453-1457.
- [11] 王芳娟,龙雪蛟,胡巨龙. 原花青素 B2 改善大鼠急性心肌梗死心室结构和功能的分子机制[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(8):659-665.
- [12] 朱秀兰,谢凤. 老年慢性心力衰竭病人血清卵泡抑素样蛋白 1 水平与 NT-proBNP 及超声心动图指标的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020,18(21):3630-3632.
- [13] 吴红艳,木尼热·吾不力,高英,等. 血清 Adropin、H-FABP、ANGPTL3 与冠心病慢性心力衰竭患者心肌重构的关系[J]. 保健医学研究与实践, 2023,20(12):76-81.
- [14] 陈礼学. 沙库巴曲缬沙坦对心力衰竭患者的疗效及其机制分析[J]. 心血管康复医学杂志, 2021,30(2):190-194.
- [15] Uematsu M, Nakamura K, Nakamura T, et al. Persistent Myocardial Production of Follistatin-like 1 Is Associated With Left Ventricular Adverse Remodeling in Patients With Myocardial Infarction: Myocardial production of FSTL1 in AMI patients[J]. J Card Fail, 2020, 26(8):733-738.

类风湿性关节炎滑膜病变高频超声表现与 Anti-ccp、ESR 及 CRP 的相关性

陈焕* 金丹 高姗

[摘要] **目的** 分析类风湿性关节炎(RA)滑膜病变高频超声表现与抗环瓜氨酸肽抗体(Anti-CCP)、红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)的相关性,以期为该疾病早期诊断及治疗方案的制定提供更为准确和科学的依据。**方法** 选取2020年1月至2023年3月于大庆龙南医院风湿免疫科住院治疗前RA患者65例(RA组),另选取同期于本院体检中心行体检的健康者55名(对照组)。比较两组高频超声表现、髌上囊液体厚度、滑膜厚度、滑膜动脉RI及实验室指标(Anti-ccp、ESR及CRP水平),RA组根据Anti-ccp、ESR及CRP阳性标准分为阳性、阴性组,比较Anti-ccp、ESR及CRP阳性及阴性组的髌上囊液体厚度、滑膜厚度、滑膜动脉RI。采用Pearson分析滑膜病变高频超声表现各指标与Anti-ccp、ESR及CRP的相关性。**结果** 对照组膝积液少<4 mm;RA组80%膝积液>4 mm,多对称,尤见于内外侧隐窝。对照组滑膜难辨,RA组滑膜增厚、低回声、分界清、表面糙、见绒毛。彩超示RA组81.53%膝滑膜有明显血流信号,多为II、III级。RA组髌上囊液体厚度、滑膜厚度、Anti-ccp、ESR及CRP水平均高于对照组,滑膜动脉RI则低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);Anti-ccp、ESR及CRP阳性组髌上囊液体厚度、滑膜厚度水平均显著高于阴性组,滑膜动脉RI低于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。髌上囊液体厚度、滑膜厚度与Anti-ccp、ESR及CRP水平均呈正相关($P<0.05$);滑膜动脉RI与Anti-ccp、ESR及CRP水平均呈负相关($P<0.05$)。**结论** 高频超声可清晰观察RA患者的滑膜病变情况,且与Anti-ccp、ESR及CRP等实验室指标存在显著关联性,可为临床诊断RA滑膜病变患者提供有力的参考依据,利于制定更具针对性的治疗措施。

[关键词] 类风湿性关节炎;滑膜病变;高频超声;Anti-ccp;ESR;CRP

Correlation of high-frequency ultrasound manifestations of synovial lesions in rheumatoid arthritis with Anti-CCP, ESR and CRP

CHEN Huan*, JIN Dan, GAO Shan

(Department of Physical Diagnosis, Daqing Longnan Hospital, Daqing, Heilongjiang, China, 163458)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between high-frequency ultrasound manifestations of synovial lesions in rheumatoid arthritis (RA) and anti-cyclic citrullinated peptide antibody (Anti-CCP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), to provide a more accurate and scientific basis for the early diagnosis and treatment of the disease. **Methods** From January 2020 to March 2023, 65 patients with RA before treatment (RA group) were selected from the Department of Rheumatology and Immunology, Daqing Longnan Hospital, and 55 healthy subjects (control group) who underwent physical examination in the physical examination center of our hospital during the same period were selected. The high-frequency ultrasound findings, suprapatellar bursa fluid thickness, synovial thickness, synovial artery RI and laboratory indicators (Anti-CCP, ESR and CRP levels) were compared between the two groups. The RA group was divided into a positive and a negative group based on the positive criteria of Anti-CCP, ESR and CRP. The suprapatellar bursa fluid thickness, synovial thickness and synovial artery RI were compared between the Anti-ccp, ESR and CRP positive and negative groups. Pearson was used to analyze the correlation between high-frequency ultra-

基金项目:黑龙江省卫生健康委员会科研计划项目(20210606031057)

作者单位:大庆龙南医院物理诊断科,黑龙江,大庆 163458

*通信作者:陈焕, E-mail:m18646635345@163.com

sound manifestations of synovial lesions and Anti-CCP, ESR and CRP. **Results** In the control group, the knee effusion was 4 mm less and more symmetrical, especially in the inner and outer recesses. The synovium of the control group was difficult to distinguish, while the synovium of the RA group was thickened, low echo, had a clear boundary, rough surface, and villi. Color Doppler ultrasound showed that 81.53% of the knee synovium in the RA group had obvious blood flow signals, mostly grade II and III. The thickness of the suprapatellar bursa fluid, synovial thickness, Anti-CCP, ESR and CRP levels in the RA group were higher than those in the control group. Additionally, the synovial artery RI was lower than that in the control group, and these differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of suprapatellar bursa fluid thickness and synovial thickness in the Anti-CCP, ESR and CRP positive groups were significantly higher than those in the negative group, and the RI of synovial artery was lower than that in the negative group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The suprapatellar bursa fluid thickness and synovial thickness were positively correlated with Anti-CCP, ESR and CRP levels ($P < 0.05$). Synovial artery RI was negatively correlated with Anti-CCP, ESR and CRP levels ($P < 0.05$). **Conclusion** High-frequency ultrasound can clearly observe the synovial lesions of RA patients and has a significant correlation with laboratory indicators such as Anti-CCP, ESR and CRP. It can provide a strong reference for the clinical diagnosis of RA patients with synovial lesions, which is conducive to the development of more targeted treatment measures.

[KEY WORDS] RA; Synovial lesions; High frequency ultrasound; Anti-CCP; ESR; CRP

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是慢性自身免疫系统,可攻击关节滑膜,导致关节出现炎症、疼痛、肿胀、僵硬,严重影响患者生活^[1]。因此,RA早期诊断与治疗至关重要,不仅可控制疾病进展,还能显著减轻患者症状,延缓关节损害。高频超声技术因其无创、实时、高分辨率等特性,在临床中应用广泛。研究表明,高频超声能够清晰显示关节滑膜增厚、关节腔积液等病变情况,为RA早期诊断提供有力支持^[2-3]。同时,实验室指标亦是RA诊断和病情评估的重要依据。抗环瓜氨酸肽抗体(Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, Anti-CCP)是一种特异性较高的自身抗体,其存在往往预示着RA发生^[4]。红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation Rate, ESR)和C反应蛋白(C reactive protein, CRP)是常用的炎症指标,其升高通常表明体内存在炎症反应,有助于评估RA的活动性和病情严重程度^[5]。本文旨在分析RA滑膜病变高频超声表现与Anti-ccp、ESR及CRP的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年3月于大庆龙南医院风湿免疫科住院的RA患者65例(RA组),其中男22例,女43例,平均年龄(56.48 ± 7.29)岁,平均病程(12.05 ± 3.14)年;纳入标准:①符合欧洲血管炎学会(EUVAS)类风湿关节炎分类标准^[6];②年龄>18岁;③为初诊,近期末行治疗或停药时间大

于1个月;④影像学、临床资料完整。另选取同期于本院体检中心行体检的健康者55名(对照组),其中男11名,女44名,平均年龄(55.92 ± 7.13)岁;纳入标准:①年龄>18岁;②影像学、临床资料完整。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。

两组排除标准:①RA进展期、急慢性感染、肿瘤和创伤等能引起关节滑膜病变的疾病;②重叠其他风湿病及合并其他严重疾病,且处于急性发病期并以关节病变为主的患者;③合并恶性肿瘤者;④意识模糊,无法配合本研究。本研究经本院医学伦理委员会批准,且受试者及家属知晓本研究,且同意。

1.2 方法

1.2.1 高频超声检查

对照组于体检当日、RA组于入院后次日行高频超声^[7]。记录滑膜厚度、位置和髌上囊液体厚度。用彩色多普勒测定滑膜动脉RI。

关节腔积液判定标准^[7]:根据关节大小、具体部位以及关节暗区宽度行详细分级评定,当暗区宽度超过4 mm时,将其定义为积液。

1.2.2 实验室指标检查

对照组于体检当日、RA组于入院后次日晨起,均要求空腹抽取静脉血5 mL,分为两个试管,均2.5 mL。其中一管以3 500 r/min速度行离心处理,离心时长为10 min,离心半径9 cm,分离血清,采用酶联免疫吸附法测定血清Anti-ccp(试剂盒来

自上海广锐生物科技有限公司),采用速率散射比浊法测定CRP(试剂盒来自杭州联科生物技术股份有限公司)。另外一管含有抗凝剂,采用魏式法测定ESR(试剂盒来自艾美捷科技有限公司)。Anti-ccp、ESR及CRP阳性标准:Anti-ccp>5 RU/mL,ESR:男性>15 mm/h、女性>20 mm/h,CRP>10 mg/L^[8]。

1.3 统计学方法

使用SPSS 22.0统计软件分析数据。满足正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本*t*检验;采用Pearson分析滑膜病变高频超声表现各指标与Anti-ccp、ESR及CRP的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高频超声结果

对照组膝关节腔内积液稀少,积液宽度小于4 mm;而RA组中有80%的膝关节积液宽度超过4 mm,且多呈对称性,尤其在内外侧隐窝。RA组滑膜显著增厚,回声低,与积液分界清晰,表面粗糙,可见绒毛状结构(图1A)。进一步利用彩色多普勒超声检查,RA组中81.53%膝关节(即53个膝关节)在增厚滑膜内显示明显的血流信号,其中以II、III级血流信号为主,占比达到58.46%(38/65),通常表现为丰富的短棒状及网状形态(图1B)。



注:A. 关节肿胀变形,疼痛,超声所示关节腔可见积液伴大量滑膜增生;B. 腕关节肿胀疼痛十余天,超声所示腕关节滑膜增生伴丰富血流信号。

图1 RA组高频超声图

Figure 1 High frequency ultrasound image of RA group

2.2 两组髌上囊液体厚度、滑膜厚度、滑膜动脉RI比较

RA组髌上囊液体厚度、滑膜厚度均大于对照组,滑膜动脉RI则低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 两组血清Anti-ccp、ESR及CRP水平比较

RA组血清Anti-ccp、ESR及CRP水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组髌上囊液体厚度、滑膜厚度、滑膜动脉RI比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of fluid thickness of the suprachiasmatic capsule, synovial thickness, and synovial artery RI between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	髌上囊液体厚度 (mm)	滑膜厚度 (mm)	滑膜动脉RI
RA组	65	7.20±2.42	5.42±1.89	0.66±0.09
对照组	55	2.68±1.07	1.28±0.34	0.95±0.19
<i>t</i> 值		12.825	10.017	10.945
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 两组血清Anti-ccp、ESR及CRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum Anti-ccp, ESR and CRP levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Anti-ccp(RU/mL)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
RA组	65	90.15±12.83	41.09±8.36	17.54±4.10
对照组	55	6.18±1.98	6.07±2.04	3.92±1.52
<i>t</i> 值		48.025	30.294	23.305
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 RA组中Anti-ccp、ESR及CRP阳性、阴性组的髌上囊液体厚度、滑膜厚度、滑膜动脉RI比较

Anti-ccp、ESR及CRP阳性组髌上囊液体厚度、滑膜厚度水平均大于阴性组,滑膜动脉RI低于阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 Anti-ccp、ESR及CRP阳性、阴性组的髌上囊液体厚度、滑膜厚度、滑膜动脉RI比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of fluid thickness of the suprachiasmatic capsule, synovial thickness, and synovial artery RI in the Anti-ccp, ESR, and CRP-positive and negative groups ($\bar{x} \pm s$)

指标		髌上囊液体厚度 (mm)	滑膜厚度 (mm)	滑膜动脉RI
Anti-ccp (RU/mL)	阳性组(<i>n</i> =57)	7.55±2.68	5.86±1.93	0.49±0.08
	阴性组(<i>n</i> =8)	4.70±1.57	2.28±0.63	1.87±0.68
	<i>t</i> 值	2.925	5.176	15.300
<i>P</i> 值		0.004	<0.001	<0.001
ESR (mm/h)	阳性组(<i>n</i> =59)	7.44±2.62	5.60±1.94	0.56±0.14
	阴性组(<i>n</i> =6)	4.84±1.56	3.65±1.21	1.55±0.59
	<i>t</i> 值	2.377	2.404	11.070
<i>P</i> 值		0.020	0.019	<0.001
CRP(mg/L)	阳性组(<i>n</i> =56)	7.63±2.63	5.79±1.95	0.50±0.13
	阴性组(<i>n</i> =9)	4.52±1.38	3.11±0.94	1.60±0.53
	<i>t</i> 值	3.435	4.028	13.211
<i>P</i> 值		0.001	<0.001	<0.001

2.5 滑膜病变高频超声表现各指标与Anti-ccp、ESR及CRP的相关性

髌上囊液体厚度、滑膜厚度与Anti-ccp、ESR及CRP水平均呈正相关($P < 0.05$);滑膜动脉RI与Anti-ccp、ESR及CRP水平均呈负相关($P < 0.05$)。见表4。

表4 滑膜病变高频超声表现各指标与 Anti-ccp、ESR 及 CRP 的相关性

Table 4 Correlation between high-frequency ultrasound manifestations of synovial lesions and Anti-ccp, ESR and CRP

指标	髌上囊液体厚度		滑膜厚度		滑膜动脉 RI	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Anti-ccp	6.352	<0.001	6.553	<0.001	-0.596	<0.001
ESR	6.115	<0.001	6.462	<0.001	-0.633	<0.001
CRP	6.750	<0.001	6.772	<0.001	-0.621	<0.001

3 讨论

膝关节的髌上囊是观察 RA 病变的关键部位,便于观察滑膜及关节积液情况^[9-10]。膝关节积液通常呈现对称性,通过高频超声检查可以观察到髌上囊内液性暗区,其中内侧隐窝和外侧隐窝的积液情况尤为明显。本次研究结果显示,对照组膝关节积液少,宽度<4 mm;RA 组膝关节积液显著,80% 积液>4 mm,对称性明显,尤其在内外侧隐窝。RA 组髌上囊液体厚度高于对照组,与国内外相关研究基本一致^[9-10]。表明高频超声有助于更准确诊断 RA 膝关节积液,可为临床诊断、治疗提供依据。关于正常膝关节滑膜超声表现,国内外研究结果存在一定差异^[11]。部分研究称 10MHz 超声难显正常膝关节滑膜,因其分辨率不足^[12]。也有研究认为 12~18 MHz 高频超声能更清晰显示滑膜结构,表现为线状强回声及外侧弱回声带,与病理相符^[13]。在慢性期,滑膜肥厚伴血管翳增生,侵入关节腔及软骨骨质,其血管化过程具侵袭破坏性,易致关节损伤、畸形及功能障碍,可反映疾病活跃度。Mo 等学者提出,在显示滑膜炎病变情况上,高频超声相较于 MRI 技术具有更高的敏感性^[14]。本研究结果与上述学者观点类似,结果提示通过高频超声检查,可清晰观察膝关节积液液性暗区、滑膜厚度及滑膜动脉血流情况。产生上述结果的主要原因:高频超声具备高频特性,在成像时能提供更为精细的图像分辨率;高频超声特别适用于观察人体软组织、血管以及微小结构,故能够精确反映滑膜增生厚度和形态,揭示关节软骨改变情况,并清晰观察滑囊积液的状况。

Anti-CCP、ESR 及 CRP 等是 RA 诊断和病情评估的重要依据。本次研究结果显示,RA 组血清 Anti-ccp、ESR 及 CRP 水平均显著高于对照组,提示上述指标在 RA 评估中具有重要意义。其中 Anti-CCP 阳性预示 RA 严重,易致微小关节损坏;ESR 可反映 RA 炎症活动度;CRP 水平与 RA 炎症强度相

关,炎症活跃时其水平升高,炎症控制时其水平下降^[15]。本文研究结果再次印证高频超声能够准确反映 RA 滑膜病变情况,与赵敏等研究结果类似^[13]。进一步研究发现,髌上囊液体厚度、滑膜厚度与 Anti-ccp、ESR 及 CRP 水平均呈正相关,滑膜动脉 RI 与 Anti-ccp、ESR 及 CRP 水平均呈负相关,联合检测上述指标可为 RA 诊断提供更为全面和准确的信息,综上所述,高频超声可清晰观察 RA 患者的滑膜病变情况,包括髌上囊积液积聚、滑膜组织增厚及血流动力学改变等情况,且与 Anti-ccp、ESR 及 CRP 等实验室指标存在显著关联性。联合检测上述指标不仅为可临床诊断 RA 滑膜病变患者提供有力的参考依据,而且利于制定更具针对性的治疗措施。

参考文献

- [1] 余咏戮,潘练华,刘頔,等. POSTN 蛋白与类风湿关节炎患者疾病活动度的相关性[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(2): 193-197+207+288.
- [2] 秦延杰,吕松峰,尹利军. 正骨理筋法结合可调节生物力学夹板治疗桡骨远端骨折的临床研究[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(8): 26-29.
- [3] Bachu VS, Kedda J, Suk I, et al. High-Intensity Focused Ultrasound: A Review of Mechanisms and Clinical Applications [J]. Ann Biomed Eng, 2021, 49(9): 1975-1991.
- [4] 陈元义,孙博,林晶,等. hs-CRP、IL-6、Glu 评估 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后的应用价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(6): 926-929+933.
- [5] 林志来,陈玉华,潘建光,等. 结缔组织病相关性间质性肺病合并肺感染的临床表现特点及感染相关因素分析[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(4): 200-204.
- [6] 李玉翠,范文强,陈海英,等. 2012 年早期类风湿关节炎分类标准的国内多中心临床验证[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(12): 807-811.
- [7] Balint PV, Terslev L, Aegerter P, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(12): 1730-1735.
- [8] 王杰,刘健,文建庭,等. 类风湿关节炎湿热痹阻证患者外周血单核细胞中 circRNA 0003353 的变化及其对炎症反应的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(3): 437-443.
- [9] 李鸣远,孟岩,武云. HMGB1 中和抗体抑制细胞焦亡改善系统性红斑狼疮小鼠肺损伤的机制研究[J]. 医学分子生物学杂志, 2024, 21(1): 39-44+50.
- [10] Vergilio MM, Vasques LI, Leonardi GR. Characterization of skin aging through high-frequency ultrasound imaging as a technique for evaluating the effectiveness of anti-aging products and procedures: A review[J]. Skin Res Technol, 2021, 27(5): 966-973. (下转第 1831 页)

PTED治疗LDH后IL-10、IL-8及SP水平变化及其与神经功能恢复的关系

杨朔¹ 刘智伟^{1*} 白晓亮¹ 康亚娟² 陆芳¹ 孔亚荣³ 薛广¹

[摘要] 目的 探讨经皮椎间孔镜椎间盘切除术(PTED)治疗腰椎间盘突出症(LDH)后白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-8(IL-8)及P物质(SP)水平的变化及其与神经功能恢复的关系。方法 选取2022年1月至2024年1月保定市第一中心医院收治的131例LDH患者,按照不同治疗术式分为对照组[传统开窗减压髓核摘除术(ODD), $n=65$]、试验组(PTED, $n=66$),比较两组围手术期指标、术前、术后3个月腰椎活动功能(腰椎前屈、后伸、左侧屈、右侧屈活动度)、疼痛程度[视觉模拟评分法评分(VAS)]、脊柱功能[腰椎 Oswestry 功能障碍指数(ODI)]、腰背肌生物力学性能[腰背屈伸比(F/E)、伸展平均功率(AP)、峰力矩(PT)]、实验室指标(IL-10、IL-8及SP水平)及并发症发生率。结果 试验组手术、住院、下床时间、切口长度短于对照组,术中出血量少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组术后3个月腰椎前屈、后伸、左侧屈、右侧屈活动度均升高,且试验组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组术后3个月VAS、ODI评分均下降,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组术后3个月的AP、PT均升高,且试验组高于对照组,两组术后3个月的F/E均降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组术后3d的IL-10、IL-8及SP水平均降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组并发症总发生率(7.57%)明显低于对照组并发症总发生率(20.00%)低,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析显示:PTED治疗腰椎间盘突出症后IL-8及SP水平与ODI评分呈正相关关系,IL-10水平与ODI评分呈负相关关系($P<0.05$)。结论 相较于ODD,PTED治疗LDH疗效更佳,可有效促进患者神经功能恢复,降低血清IL-10、IL-8、SP水平。

[关键词] PTED; 腰椎间盘突出症; IL-10; IL-8; SP; 神经功能

The changes of IL - 10, IL - 8 and SP levels after PTED treatment of LDH and their relationship with neurological function recovery

YANG Shuo¹, LIU Zhiwei^{1*}, BAI Xiaoliang¹, KANG Yajuan², LU Fang¹, KONG Yarong³, XUE Guang¹

(1. Department of Orthopedics, 2. Hospital office, 3. Department Second of Ultrasound, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei, China, 071000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of interleukin-10 (IL-10), interleukin-8 (IL-8) and substance P (SP) levels after percutaneous transforaminal endoscopic discectomy (PTED) in the treatment of lumbar disc herniation (LDH) and their relationship with the recovery of neurological function. **Methods** A total of 131 patients with LDH admitted to Baoding First Central Hospital from January 2022 to January 2024 were selected and divided into a control group [traditional fenestration decompression nucleus pulposus removal (ODD), $n=65$] and an experimental group (PTED, $n=66$) based on different treatment methods. The perioperative indexes, lumbar motion function (lumbar flexion, extension, left flexion and right flexion), pain de-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20220292);保定市科技计划项目(2441ZF030)

作者单位:1.保定市第一中心医院骨科,河北,保定 071000

2.保定市第一中心医院办公室,河北,保定 071000

3.保定市第一中心医院超声二科,河北,保定 071000

*通信作者:刘智伟, E-mail: zhiweironger@163.com

gree [visual analogue scale (VAS)], spinal function [lumbar Oswestry dysfunction index (ODI)], biomechanical properties of low back muscle [lumbar dorsiflexion and extension ratio (F/E), average extension power (AP), peak torque (PT)], laboratory indicators (IL-10, IL-8, and SP levels) and incidence of complications were compared between the two groups before and 3 months after operation. **Results** The experimental group had shorter surgery time, hospitalization time, time out of bed and incision length and less intraoperative bleeding than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The lumbar flexion, extension, left flexion and right flexion of the two groups increased at 3 months after operation, and the experimental group was higher than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The VAS and ODI scores of the two groups decreased at 3 months after operation, and the experimental group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The AP and PT of the two groups increased at 3 months after operation, and the experimental group was higher than the control group. The F/E of the two groups decreased at 3 months after operation, and the experimental group was lower than the control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of IL-10, IL-8, and SP in the two groups decreased at 3 days after operation, and those in the experimental group were lower than the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The total incidence of complications in the experimental group (7.57%) was significantly lower than that in the control group (20.00%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that IL-8 and SP levels were positively correlated with ODI score after PTED treatment of lumbar disc herniation, and IL-10 level was negatively correlated with ODI score ($P<0.05$). **Conclusion** Compared to ODD, PTED is more effective in the treatment of LDH, which can effectively promote the recovery of neurological function, reducing the levels of serum IL-10, IL-8 and SP.

[KEY WORDS] PTED; Lumbar disc herniation; IL-10; IL-8; SP; Neurological function

腰椎间盘突出(lumbar disc herniation, LDH)主要是由于腰椎间盘退行性改变所导致,以腰背部疼痛、下肢放射痛及感觉异常等为主要临床表现,患者日常生活、工作能力均易受到严重影响^[1]。临床对于治疗LDH常采取手术干预,通过切除突出髓核组织来减轻神经根压迫。传统开窗减压髓核摘除术(Open Decompression Discectomy, ODD)是临床治疗LDH的常用手术方式,可一定程度缓解患者症状,但其手术创伤大、术后恢复时间长、并发症发生率高,易给患者带来较大痛苦和经济负担,同时也易对患者心理健康造成不良影响^[2]。近年来,随着脊柱微创技术的不断发展与成熟,经皮椎间孔镜椎间盘切除术(Percutaneous Transforaminal Endoscopic Discectomy, PTED)作为一种新兴微创手术方法逐渐受到广泛关注,该术可精准摘除突出髓核组织,有效解除神经压迫^[3]。对此,本文旨在探讨PTED治疗LDH后白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)及P物质(serum substance P, SP)水平的变化及其与神经功能恢复的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年1月保定市第一中

心医院收治的131例LDH患者,按照不同治疗术式分为对照组(ODD, $n=65$)、试验组(PTED, $n=66$)。其中对照组男39例、女26例;平均年龄(46.67 ± 6.83)岁,平均病程(5.63 ± 3.51)年,病变腰椎节段:L₂₋₃ 10例、L₃₋₄ 18例、L₄₋₅ 24例、L₅-S₁ 13例,突出类型^[4]:椎间孔型23例、中央型18例、旁中央型24例。试验组男39例、女37例;平均年龄(46.18 ± 6.94)岁,平均病程(5.38 ± 3.57)年,病变腰椎节段:L₂₋₃ 9例、L₃₋₄ 17例、L₄₋₅ 25例、L₅-S₁ 15例,突出类型:椎间孔型24例、中央型17例、旁中央型25例。两组患者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,患者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①经CT或MRI等影像学检查和临床体征检查符合LDH诊断标准^[5];②临床资料无缺乏;③首次进行腰椎手术治疗;④保守治疗无效;⑤接受随访者,且未失访;⑥无精神、心理障碍;排除标准:①脊柱侧弯或畸形;②合并恶性肿瘤或全身感染性疾病;③既往有腰椎手术史;④有凝血功能障碍;⑤重度骨质疏松症;⑥伴有严重心、肾等器官功能障碍。

1.2 方法

对照组:予以ODD治疗^[6]。试验组:予以PTED治疗^[7]。

1.3 观察指标

1.3.1 两组腰椎活动功能比较

分别于术前、术后3个月以德国Diers三维脊柱评估系统303-50(德国迪尔斯国际有限公司)测定患者腰椎前屈、后伸、左侧屈、右侧屈活动度。

1.3.3 两组疼痛程度、脊柱功能比较

分别于术前、术后3个月采用视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)^[8]、Oswestry腰椎功能障碍指数(Oswestry Disability Index, ODI)^[9]评价两组患者术前、术后3个月的疼痛程度、腰椎功能, VAS满分10分,其中0分为无痛,10分则代表难以忍受的剧烈疼痛,得分越高表明疼痛程度越重;ODI涵盖疼痛、特定功能活动、综合功能及生活质量多个维度,满分50分,得分越高表明腰椎功能障碍越严重。

1.3.3 两组腰背肌生物力学性能比较

分别于术前、术后3个月以Cybex-Norm770型等速测试系统测定腰背屈伸比(Flexion-Extension Ratio, F/E)、伸展平均功率(Average Power, AP)、峰力矩(Peak Torque, PT)。

1.3.4 两组血清水平比较

抽取所有患者术前、术后3d空腹肘静脉血8 mL,静置1h后行离心(4 000 r/min,离心半径10 cm,15 min),取上清液,采用酶联免疫吸附测定法测定血清IL-10、IL-8及SP水平,试剂盒来自武汉菲恩生物科技有限公司。

1.3.5 两组并发症发生率比较

并发症包含感染、脊柱不稳、神经损伤及术后复发LDH。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件处理数据。服从正态分布的连续变量采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较运用独立样本 t 检验;组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组围手术期指标比较

试验组手术、住院、下床时间、切口长度均短于对照组,术中出血量少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组腰椎活动功能比较

两组术后3个月腰椎前屈、后伸、左侧屈、右侧屈活动度均升高,且试验组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组疼痛程度、腰椎活动功能比较

两组术后3个月VAS、ODI评分均下降,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组腰背肌生物力学性能比较

两组术后3个月的AP、PT均升高,且试验组高于对照组,两组术后3个月的F/E均降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组血清水平比较

两组术后3d的IL-10、IL-8及SP水平均降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表1 两组围手术期指标比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	手术时间(min)	切口长度(cm)	术中出血量(mL)	住院时间(d)	下床时间(d)
对照组	65	116.38±36.45	4.94±1.03	258.42±64.94	11.65±2.20	5.33±0.65
试验组	66	72.15±28.94	0.43±0.25	31.65±19.46	6.37±1.86	3.14±0.40
<i>t</i> 值		7.697	34.555	27.159	14.842	23.262
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 两组腰椎活动功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of lumbar spine activity function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	前屈(°)		后伸(°)		左侧(°)		右侧屈(°)	
		术前	术后3个月	术前	术后3个月	术前	术后3个月	术前	术后3个月
对照组	65	9.73±2.46	21.52±8.50 ^b	8.75±2.42	16.32±6.23 ^b	8.82±2.04	15.23±4.45 ^b	7.23±2.74	15.57±4.59 ^b
试验组	66	9.69±2.13	28.28±9.62 ^b	8.89±2.55	23.75±6.45 ^b	8.43±2.55	20.18±4.43 ^b	7.37±2.55	21.96±4.10 ^b
<i>t</i> 值		0.099	4.259	0.322	8.703	0.965	6.380	0.302	8.406
<i>P</i> 值		0.920	<0.001	0.747	<0.001	0.336	<0.001	0.762	<0.001

注:与术前比较,^b $P < 0.05$ 。

表3 两组VAS评分、ODI评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	VAS评分(分)		ODI评分(分)	
		术前	术后3个月	术前	术后3个月
对照组	65	6.32±1.58	4.38±1.11 ^b	30.13±6.42	21.83±4.32 ^b
试验组	66	6.71±2.49	3.26±0.64 ^b	30.76±6.83	18.53±3.07 ^b
t值		1.068	7.088	0.543	5.045
P值		0.287	<0.001	0.587	<0.001

注:与术前比较,^bP<0.05。

2.6 两组并发症发生率比较

试验组并发症总发生率低于对照组差异有统计学意义(P<0.05)。见表6。

表6 比较两组并发症发生率 [n(%)]

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

组别	n	感染	脊柱不稳	神经损伤	术后复发LDH	总发生率
对照组	65	5(7.69)	2(3.08)	4(6.15)	2(3.08)	13(20.00)
试验组	66	0(0.00)	0(0.00)	3(4.55)	2(3.03)	5(7.57)
χ ² 值						4.265
P值						0.038

2.7 血清IL-10、IL-8及SP水平与ODI评分相关性分析

Pearson相关性分析显示:PTED治疗腰椎间盘突出症后IL-8($r=0.598$)及SP($r=0.522$)水平与ODI评分呈正相关关系,IL-10($r=0.612$)水平与ODI评分呈负相关关系(P<0.05)。

3 讨论

ODD是治疗LDH的经典手术之一,但仍存在诸多不足之处,如创伤较大、并发症发生率较高。随着现代微创技术迅速发展,PTED已逐渐成为治疗LDH的首选方案之一,该技术主要采用侧后方入路,借助椎间孔镜技术,可确保手术视野清晰,并精准移除突出髓核组织。PTED采用的微创技术创伤明显较小,避免了广泛肌肉剥离和椎板移除,降低了手术对周围组织的损伤和应激程度^[10]。

本研究结果显示,试验组治疗后3个月的腰椎活动功能和腰背肌生物力学性能指标改善程度均优于对照组。究其原因:PTED作为一种微创手术,其创伤小、组织保护好特点使得手术对腰椎及周围组织的损伤明显降低,从而有利于术后腰椎活动功能和腰背肌生物力学性能恢复;此外,PTED术后患者疼痛程度较低,可更早进行康复训练,进一步促进腰椎活动功能改善和腰背肌力量增强^[11]。研究显示^[12],检测术后炎症因子和疼痛指标,可帮助临床深入了解LDH术后炎症和疼痛变化情况,从而评估治疗效果和制定更有效的康复计划。IL-8作为促炎因子,能诱导中性粒细胞和T淋巴细胞浸润,加剧炎症反应和疼痛。IL-10是一种抗炎因子,可抑制炎症细胞的活化和炎症介质产生,对缓解疼痛具有积极作用^[13]。SP是一种神经肽,与疼痛紧密相关,检测术后SP水平可以反映LDH术后疼痛情况^[14]。PTED微创手术的特

表4 两组腰背肌生物力学性能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the biomechanical properties of the low back muscles between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	F/E(%)		AP(W)		PT(Nm)	
		术前	术后3个月	术前	术后3个月	术前	术后3个月
对照组	53	83.83±27.20	78.73±22.38 ^b	30.69±18.23	38.70±20.08 ^b	70.75±21.42	76.32±16.23 ^b
试验组	44	84.69±28.15	70.35±18.54 ^b	29.72±17.25	45.98±20.13 ^b	71.89±20.55	88.75±20.45 ^b
t值		0.177	2.335	0.312	2.072	0.310	3.849
P值		0.859	0.021	0.754	0.040	0.756	<0.001

注:与术前比较,^bP<0.05。

表5 两组血清水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-10(pg/mL)		IL-8(μg/L)		SP(nmol/L)	
		术前	术后3d	术前	术后3d	术前	术后3d
对照组	65	41.59±6.18	29.34±4.31 ^b	4.89±3.54	3.92±2.14 ^b	6.74±2.54	3.85±2.04 ^b
试验组	66	40.38±6.07	20.96±4.84 ^b	4.78±3.27	2.04±2.01 ^b	6.48±2.29	2.48±1.04 ^b
t值		1.130	10.459	0.184	5.183	0.615	4.853
P值		0.260	<0.001	0.853	<0.001	0.539	<0.001

注:与术前比较,^bP<0.05。

性有助于减少术后炎症反应程度,降低IL-10、IL-8等炎症因子释放;其次,该术可精准定位到病变椎间盘,因其操作精准且对周围组织损伤小,可明显减少神经根受到的牵拉和刺激,降低术后神经根炎症反应程度,减少SP等疼痛物质释放;此外,因PTED术创伤小、恢复快,患者术后可更早地进行康复训练,有助于改善腰椎活动功能,增强腰背肌力量和稳定性,促进术后恢复,减少疼痛物质的释放^[15]。本研究中,试验组并发症总发生率比对照组低,分析原因可能与PTED术式微创手术特性、精确手术操作技巧及可早期康复训练有关。

另一方面,本研究结果显示,PTED治疗腰椎间盘突出症后PTED治疗腰椎间盘突出症后IL-8及SP水平与ODI评分呈正相关关系,IL-10水平与ODI评分呈负相关关系,这一发现可能归因于炎症反应与神经恢复的动态平衡。IL-8和SP作为炎症介质,其水平升高可能反映了手术部位持续炎症反应和组织损伤,加剧了患者功能障碍,从而与ODI评分增加呈正相关。相反,IL-10作为一种抗炎和免疫调节因子,其水平上升可能有效抑制了过度炎症反应,促进神经根修复和功能恢复,因此与ODI评分的降低呈负相关。

综上所述,相较于ODD,PTED治疗LDH疗效更佳,可有效促进患者神经功能恢复进程,降低血清IL-10、IL-8、SP水平,且上述三血清指标可在一定程度上反映LDH神经功能恢复进程。

参考文献

[1] 宋彦锡,何汶偿,张江山. 磁性按需教学在神经内科实习护生中的带教效果研究[J]. 中华医学教育探索杂志, 2021, 20(11): 1357-1360.

[2] 邓德凤,徐军茹. 支气管肺泡灌洗术联合谷氨酰胺治疗对难治性肺炎支原体肺炎患儿支气管黏膜和胃肠功能的影响[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(3): 154-157.

[3] 葛郁龙,康银辉. 术前坐骨神经传导速度与腰椎间盘突出经皮椎间孔镜下椎间盘切除治疗效果相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(10): 1253-1255.

[4] 莫占峰,陆寿,陈成东,等. 两种手术方法治疗腰椎间盘突出症的疗效比较[J]. 临床骨科杂志, 2023, 26(3): 328-332.

[5] 刘俊杰,李洪涛,谭曾德,等. 经皮椎间孔镜下髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症患者的手术效果及术后腰部活动功能评价[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(9): 1091-1093.

[6] 常龙,张晨,张佳林,等. 经皮椎间孔镜椎间盘切除术与开窗减压髓核摘除术治疗单节段腰椎间盘突出症临床效果对比研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(3): 289-292.

[7] 李霞,刘志鹏,赵海泉,等. PTED术治疗腰椎间盘突出症对患者疼痛和腰椎功能的影响及弥散张量成像的评估价值[J]. 河北医药, 2022, 44(15): 2292-2295.

[8] 安文涛,李健刚,李瑞峰,等. 3D打印导版辅助椎间孔镜微创手术治疗腰间盘突出症的效果及预后[J]. 河北医药, 2023, 45(17): 2628-2631.

[9] 戴国钢,王丰,刘磊,等. 矢状面平衡参数与脱出腰椎间盘突出重吸收关系的回顾性研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(4): 533-539.

[10] 李兆东,周愚,黄民君. 平衡针联合疏密波电针治疗肝肾亏虚型腰椎间盘突出症疗效观察[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(9): 85-90.

[11] 纪甜,陈思伶,李娜,等. 经皮穿刺椎间孔镜技术对腰椎间盘突出症患者疼痛及CPK, Myo的影响[J]. 颈腰痛杂志, 2023, 44(5): 827-830.

[12] 刘智伟,白晓亮,孔亚荣,等. PTED治疗对腰椎间盘突出症IL-6, HMGB-1, IL-17水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(1): 149-152.

[13] 张力,万敬员,段红,等. 白介素-10表达上调介导脂氧素在急性肝损伤中的保护效应[J]. 医学分子生物学杂志, 2008, 5(3): 225-228.

[14] 杨星,孙蔚. 经皮椎间孔镜手术后给予超声药物导入治疗对腰椎间盘突出症患者疼痛及相关因子的影响[J]. 医学临床研究, 2020, 37(6): 928-930.

[15] Silva DMD, Gonçalves JP, Silva Júnior JVJ, et al. Evaluation of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , and IFN- γ cytokines in HIV/HHV-8 coinfection[J]. J Med Virol, 2021, 93(6): 4033-4037.

(上接第1826页)

[11] Dini V, Janowska A, Fajta F, et al. Ultra-high-frequency ultrasound monitoring of plaque psoriasis during ixekizumab treatment[J]. Skin Res Technol, 2021, 27(2): 277-282.

[12] 王丹,黄健,陈彩霞,等. 类风湿关节炎患者血清HMGB1与疾病活动性、炎症因子及临床指标的相关性研究[J]. 现代免疫学, 2021, 41(2): 144-147.

[13] 赵敏,王雅哲,段莎莎,等. 类风湿性关节炎滑膜增生的影像

学评价方法[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(9): 952-956.

[14] Mo H, Su ZH, Zheng ZY, et al. Screening for early rheumatoid arthritis using high-frequency ultrasound, serum RANKL, and OPG detection. Clin Rheumatol, 2024, 43(1): 159-166.

[15] 董海燕,曾鸽,蒋俊杰,等. 类风湿性关节炎患者超声造影与血清RF, MMP-3水平的相关性[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(12): 1464-1467.

复方 α -酮酸联合盐酸贝那普利对糖尿病肾病患者肾功能及血清炎症因子的影响

陈小丽¹ 庄乙君² 刘华¹ 林维靖^{1*}

[摘要] **目的** 分析复方 α -酮酸联合盐酸贝那普利对糖尿病肾病(DKD)患者肾功能及血清炎症因子的影响。**方法** 选取2020年2月至2022年4月海口市第四人民医院收治的82例DKD患者,随机分为观察组、对照组各41例,在常规治疗基础上,对照组予以盐酸贝那普利治疗2个月,观察组采用复方 α -酮酸片联合盐酸贝那普利治疗2个月。比较两组治疗效果、血糖参数、肾功能和炎症因子[白介素-6(IL-6)、超敏-C反应蛋白(hs-CRP)]水平变化,记录两组不良反应。**结果** 观察组治疗有效率为90.24%,高于对照组的70.73%($P<0.05$);治疗后观察组FPG、2hPG、HbA1c及24hUAER、BUN、Scr均低于对照组,eGFR高于对照组($P<0.05$);治疗后观察组血清IL-6、hs-CRP水平低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率分别为12.20%、7.32%($P>0.05$)。**结论** 复方 α -酮酸联合盐酸贝那普利治疗DKD疗效较好,可明显改善患者血糖水平及肾功能,降低炎症反应。

[关键词] 复方 α -酮酸;盐酸贝那普利;糖尿病肾病;炎症因子

Effect of compound α -ketoacid combined with benazepril hydrochloride on kidney function and serum inflammatory factors in patients with DKD

CHEN Xiaoli¹, ZHUANG Yijun², LIU Hua¹, LIN Weijing^{1*}

(1. Department of Nephrology, The Fourth People's Hospital of Haikou, Haikou, Hainan, China, 571199;

2. Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China, 570216)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effect of compound α -ketoacid combined with benazepril hydrochloride on kidney function and serum inflammatory factors in patients with DKD. **Methods** A total of 82 patients with DKD admitted to the Fourth People's Hospital of Haikou from February 2020 to April 2022 were selected, and randomly divided into the observation group and the control group, with 41 patients in each group. Based on conventional treatment, the control group was treated with benazepril hydrochloride for 2 months, while the observation group was treated with compound α -ketoacid tablets combined with benazepril hydrochloride for 2 months. The two groups were compared on clinical efficacy and changes in the levels of blood glucose parameters, renal function and inflammatory factors (IL-6 and hs-CRP). Adverse reactions were recorded. **Results** The treatment response rate in the observation group (90.24%) was higher than that in the control group (70.73%) ($P<0.05$). After treatment, FPG, 2hPG, HbA1c, 24hUAER, BUN, and Scr were lower, and eGFR was higher in the observation group ($P<0.05$). Serum IL-6 and hs-CRP levels in the observation group were lower ($P<0.05$). The incidence rates of adverse reactions in the two groups were 12.20% and 7.32% ($P>0.05$). **Conclusion** Compound α -ketoacid combined with benazepril hydrochloride is effective in the treatment of DKD, which can significantly improve the patients' blood glucose levels and kidney function, and reduce inflammatory reactions.

[KEY WORDS] Compound α -ketoacid; Benazepril hydrochloride; DKD; Inflammatory factor

基金项目:海南省高等学校科学研究项目(HnKy2019ZD-33)

作者单位:1.海口市第四人民医院肾内科,海南,海口 571199

2.海南医学院第二附属医院肾内科,海南,海口 570216

*通信作者:林维靖, E-mail:linwjdc@163.com

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的起病较隐匿,多数患者于就诊时已出现严重的蛋白尿与肾功能受损^[1]。在临床上患者常表现为蛋白尿、肾功能损伤与高血压及进行性水肿,晚期会出现肾衰竭。控制血糖为治疗DKD前提,综合调理其血液粘稠度与血压血脂,减轻肾脏代谢负担是关键。复方 α -酮酸片为一种必需氨基酸、酮基类似物的复合制剂,在治疗DKD中有一定应用价值^[2]。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)类药物之一盐酸贝那普利对于肾脏有积极保护效应,其作用机制主要为降低循环与组织当中的血管紧张素II(Ang II)水平,最终能实现减少尿微量白蛋白和延缓DKD患者肾脏损害性进展的目的,对于DKD患者有明显治疗优势^[3]。本文主要分析复方 α -酮酸联合盐酸贝那普利治疗DKD的疗效及其对肾功能和炎症反应的影响,结果如下:

1 资料及方法

1.1 基线资料

纳入2020年2月-2022年4月期间海口市第四人民医院收治的82例DKD病例作为此次研究对象。纳入标准:①所有入选者均符合DKD的相关诊断标准^[4],患者出现明显的肾损伤;②DKD病程在半年以上,临床分期为III~IV期;③对本次研究内容充分的知情,且签订知情同意相关文件。排除范围:①伴有严重高渗性昏迷症状、酮症酸中毒、严重低血糖等急性并发症者;②肾功能在近期发生恶化或合并全身感染性病变者;③近2个月内使用过免疫抑制剂或抗生素、微生物制剂者;④合并严重心、肝功能障碍或急慢性胃肠炎、功能性胃肠疾病者。经随机数字表法随机分至观察组($n=41$)、对照组($n=41$),两组在性别、年龄、糖尿病病程等各项基线资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。见表1。本研究获得院方伦理委员会的审批。

1.2 研究方案

患者入院后均接受健康宣教,并指导其采用低盐与低脂饮食方案,限制蛋白摄入量,进行控糖、降压和调节血脂等对症支持性治疗。对照组口服盐酸贝那普利片(国药准字H20044840,规格:10 mg),1次/d,1片/d,饭前1 h服用,连续治疗2个月。观察组予以复方 α -酮酸片(北京万生药业,国药准字H20093176,0.63 g/粒)联合盐酸贝那普利(厂家及服用方法同对照组)治疗,复方 α -酮酸片按照0.12 g/(kg·d)剂量服用,每次4~8粒,每日药物分3次服用,餐后温水吞服。连续治疗2个月。

1.3 观察指标

①参照文献^[5]拟定两组临床疗效判定标准,分为显效:各项中医症候明显地好转,血肌酐(serum creatinine, Scr)下降率 $\geq 25\%$ 或估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)升高率 $>15\%$,同时24 h尿蛋白排泄率(24 hour urinary albumin excretion rate, 24h UAER)下降率在30%以上、有效:各项中医症候有所好转,Scr下降率在10%~25%或eGFR升高率在5%~15%,且24 h UAER下降率处于10%~30%、稳定:中医症候轻微好转,Scr下降率 $<10\%$ 或eGFR升高率 $<5\%$,24 h UAER下降率 $<10\%$ 、无效:中医症候未见好转或有加重,Scr、eGFR、24 h UAER指标发生恶化。总有效率为显效、有效、稳定所占的百分比之和。②治疗前、治疗结束后经葡萄糖氧化酶法测定两组空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG),血糖仪测定餐后2 h血糖(2-hour postprandial plasma glucose, 2hPG),经BIO-Rad D-10型全自动糖化血红蛋白仪对糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)进行测定。③治疗前、治疗结束后测定两组的肾功能指标,包括24 h UAER、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、Scr、eGFR,其中24 h UAER应用西门子公司提供的BN II System尿蛋白检测仪予以测定,BUN、Scr采用迈瑞2000

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

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)	DKD病程(年)	临床分期	
		男	女				III期	IV期
观察组	41	26(63.41)	15(36.59)	56.46 \pm 5.82	7.65 \pm 0.84	1.16 \pm 0.18	23(56.10)	18(43.90)
对照组	41	23(56.10)	18(43.90)	57.39 \pm 5.65	7.29 \pm 0.97	1.23 \pm 0.15	24(58.54)	17(41.46)
χ^2 值		0.456		0.734	1.796	1.913	0.050	
P值		0.499		0.465	0.076	0.059	0.823	

全自动生化分析仪进行测定, eGFR 经计算得到。
④在治疗前及结束后均采集 3 mL 空腹的肘静脉血, 离心得到血清, 采用化学发光免疫分析法(万孚试剂盒)测定炎症因子[白介素-6(interleukin-6, IL-6)、超敏-C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)]水平。⑤记录头痛、咳嗽、皮疹、高钙血症等不良反应情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件处理数据, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行独立样本/配对样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

观察组治疗总有效率高于对照组两组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组糖代谢与肾功能指标比较

治疗后观察组的 FPG、2hPG、HbA1c 及 24 h UAER、BUN、Scr 均低于对照组, eGFR 高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 炎症因子对比

治疗后观察组的血清 IL-6、hs-CRP 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 血清炎症因子水平对比 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

Table 4 Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	n	IL-6		hs-CRP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	6.67±0.69	4.58±0.56 ^a	3.77±0.39	2.39±0.26 ^a
对照组	41	6.54±0.73	5.21±0.57 ^a	3.59±0.48	3.03±0.34 ^a
<i>t</i> 值		0.829	5.048	1.864	9.574
<i>P</i> 值		0.410	<0.001	0.066	<0.001

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应

观察组中高钙血症 2 例, 头痛、咳嗽、皮疹各 1 例, 对照组头痛 2 例, 咳嗽 1 例, 观察组不良反应发生率为 12.20% (5/41), 对照组为 7.32% (3/41) ($\chi^2 = 0.554, P > 0.05$)。

3 讨论

肾损害为糖尿病的主要并发症, 微血管变化可使肾小球发生结节性的硬化改变, 同时伴有不同程度的肾小管受损, 最终导致 DKD 的发生^[6]。复方 α -酮酸及盐酸贝那普利均是临床治疗 DKD 的常用药物^[7]。

本研究中, 观察组治疗有效率为 90.24%, 高于对照组的 70.73%, 表明复方 α -酮酸与盐酸贝那普

表 2 临床疗效对比 [$n(\%)$]

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

组别	n	显效	有效	稳定	无效	有效率
观察组	41	17(41.46)	11(26.83)	9(21.95)	4(9.76)	37(90.24)
对照组	41	9(21.95)	12(29.27)	8(19.51)	12(29.27)	29(70.73)
χ^2 值						4.970
<i>P</i> 值						0.029

表 3 两组糖代谢及肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of glucose metabolism and kidney function indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)		24h UAER ($\mu\text{g}/\text{min}$)	
		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	41	9.06±0.98	6.41±0.67 ^a	12.09±1.34	8.56±0.89 ^a	7.79±0.84	6.44±0.69 ^a	190.47±19.83	88.46±8.74 ^a
对照组	41	9.17±0.94	7.78±0.84 ^a	12.35±1.18	10.03±1.14 ^a	7.56±0.93	7.11±0.75 ^a	194.26±19.75	120.34±12.59 ^a
<i>t</i> 值		0.519	8.164	0.932	6.508	1.175	4.209	0.867	13.319
<i>P</i> 值		0.605	<0.001	0.354	<0.001	0.243	<0.001	0.388	<0.001
组别	n	BUN (mmol/L)		Scr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)		eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]			
		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	41	21.19±2.26	16.42±1.73 ^a	374.26±38.99	303.66±32.57 ^a	44.76±4.85	51.43±5.27 ^a		
对照组	41	20.87±2.35	18.16±1.87 ^a	368.45±39.22	321.49±34.15 ^a	44.89±4.73	48.16±4.92 ^a		
<i>t</i> 值		0.628	4.373	0.673	2.419	0.123	2.904		
<i>P</i> 值		0.531	<0.001	0.503	0.017	0.902	0.005		

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

利联合治疗对DKD有较好疗效。复方 α -酮酸片可降低毒素、补充营养,明显地提升临床疗效^[8]。盐酸贝那普利可明显抑制Ang I转化成Ang II,降低血管平滑肌收缩力和肾小球周围的血管阻力,降低肾小球组织的损伤率,促进肾小球基底膜保持完整^[9]。因此将复方 α -酮酸与盐酸贝那普利联合应用对DKD有较好疗效。

本研究中,观察组的FPG、2hPG、HbA1c改善情况优于对照组,与仲晨霞等^[10]的报道结果相似,表明复方 α -酮酸联合盐酸贝那普利有利于改善DKD患者血糖水平。复方 α -酮酸片可改善蛋白质代谢,促进含氮代谢物代谢,但单用时不能阻止肾间质纤维化进展。盐酸贝那普利可使醛固酮含量下降,扩张肾脏血管,调节血糖等代谢功能^[11]。因此,将复方 α -酮酸与盐酸贝那普利联合对DKD患者血糖指标有明显改善效果。

本研究结果证实复方 α -酮酸联合盐酸贝那普利可明显改善DKD患者肾功能。复方 α -酮酸可有效保护肾小管功能,缓解肾脏压力^[12]。盐酸贝那普利主要经抑制肾素-血管紧张素系统以缓解患者外周血管阻力与肾脏细胞增生^[13]。因此,二者联合对DKD的肾功能改善效果较好。

DKD患者通常具有炎症介质高表达现象,其中hs-CRP在DKD早期主要影响单核细胞浸润,可诱导IL-6因子产生,并对肾小球系膜产生刺激作用。hs-CRP为急性炎症期的反应蛋白,联合IL-6可作为早期肾损伤的参考指标^[14]。本次研究中,治疗后观察组血清IL-6及hs-CRP水平较对照组更低,说明复方 α -酮酸联合盐酸贝那普利治疗DKD对其炎症因子有明显抑制作用。复方 α -酮酸可提供必需氨基酸,促进含氮代谢物代谢、改善蛋白代谢及调节钙磷平衡,同时更好地保护肾功能,调节炎症反应和氧化应激反应。盐酸贝那普利则能抑制Ang I向Ang II的转换率,最终也减轻炎症反应^[15]。

在安全性方面,两组不良反应发生率分别为12.20%、7.32%,比较差异无统计学意义,表明复方 α -酮酸联合盐酸贝那普利用药安全性可靠。

综上,复方 α -酮酸与盐酸贝那普利联合对DKD有显著的疗效,在控制血糖、减轻肾损伤与炎症反应方面较单用盐酸贝那普利更有优势,且联合用药不会明显增加不良反应,安全性较高。

参考文献

- [1] 杜小梅,潘薇,梁颖兰,等.参芪地黄汤加减治疗气阴两虚型糖尿病肾病疗效观察及对肠道菌群和炎症因子的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(4):566-572.
- [2] 刘勃,王捷,刘海燕.肾衰宁片联合复方 α -酮酸片治疗慢性肾功能衰竭临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(11):120-124.
- [3] Li H, Wang Y, Zhou Z, et al. Combination of leflunomide and benazepril reduces renal injury of diabetic nephropathy rats and inhibits high-glucose induced cell apoptosis through regulation of NF- κ B, TGF- β and TRPC6 [J]. Ren Fail, 2019, 41(1):899-906.
- [4] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组.糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(5):522-527.
- [5] 杨敏生,陈小燕,赵亚升.中西医联合治疗对糖尿病肾病合并高血压患者肾功能及炎症因子的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(6):1181-1184.
- [6] 莫基斌,李水珠.糖尿病合并高毒力肺炎克雷伯菌感染致脓毒性休克和血源性肺脓肿1例报告[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(4):229-231.
- [7] Liu F, Zhu Y, He J, et al. Therapeutic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and benazepril on diabetic nephropathic rats[J]. Exp Ther Med, 2022, 24(6):747-747.
- [8] 宋姝西,齐宁,杨宏伟,等.复方 α -酮酸片联合尿毒清治疗慢性肾病的疗效及对患者肾功能影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2022, 25(4):412-415.
- [9] 高欣彤,杨慧慧.肾衰宁颗粒联合贝那普利治疗糖尿病肾病对患者血糖及氧化应激指标的影响[J]. 海南医学, 2020, 31(23):3039-3042.
- [10] 仲晨霞,王旭东,许婵娟,等.十味芪黄益肾方联合复方 α -酮酸片对慢性肾功能衰竭患者TGF- β 1、TSP-1、VEGF水平影响分析[J]. 四川中医, 2021, 39(10):121-124.
- [11] 汪晶华,刘茂东,杨新军,等.西格列汀联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的效果及对血清IL-6、IL-18、TGF- β 1的影响[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(2):30-34.
- [12] 周姝,董义军,白冰,等.尿毒清颗粒结合复方 α -酮酸片对慢性肾衰竭肾功能及血清炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11):74-77.
- [13] Ruggenti P, Cortinovis M, Parvanova A, et al. Preventing microalbuminuria with benazepril, valsartan, and benazepril-valsartan combination therapy in diabetic patients with high-normal albuminuria: A prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) study[J]. PLoS Med, 2021, 18(7):e1003691.
- [14] 全宗刚,马嘉薪.复方黄芪汤对糖尿病肾病患者肾功能及血清炎症因子的影响[J]. 贵州医药, 2020, 44(8):1292-1294.
- [15] 徐婷,陈月,程雯,等.培元通络方联合贝那普利治疗糖尿病肾脏疾病疗效及对血清炎症因子、Cys C的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(11):1208-1212.

妊娠晚期B族链球菌筛查方法性能评价

赵亚楠 曹啟新* 崔秀格 赵建平

[摘要] **目的** 评价微生物培养法、胶体金免疫层析法、实时荧光PCR以及质谱快速鉴定法筛查B族链球菌(GBS)的诊断性能。**方法** 对2020年1月至2022年12月就诊于内蒙古自治区人民医院的1506例围产期孕妇同时进行微生物培养法、胶体金免疫层析法、实时定量荧光PCR法以及质谱快速鉴定法GBS筛查,以增菌培养法作为参考标准,对上述几种方法进行方法学比较。**结果** 增菌培养法检出率为8.17%,直接培养法检出率为3.12%,胶体金免疫层析法检出率为5.17%,实时荧光定量PCR法检出率为11.49%,质谱快速鉴定法检出率为7.17%,不同方法检出率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。实时荧光PCR法灵敏度最高(95.93%),特异度最低(99.42%);质谱快速鉴定法准确度(98.61%)及特异度(99.78%)最高,一致性Kappa值最强(0.902);胶体金免疫层析法灵敏度63.41%,特异度99.42%,准确度96.48%;直接培养法灵敏度(32.52%)及准确度(94.02%)最低。实时荧光PCR以及质谱快速鉴定法最低检测下限为 1.5×10^3 CFU/mL。**结论** 实时荧光定量PCR法和质谱快速鉴定法灵敏度及准确率较高、检测速度快,可用于GBS的快速筛查;胶体金免疫层析法可适用于门诊大规模初步筛查以及基层医院常规筛查;增菌培养法虽耗时,但准确率高,漏诊及误诊率低,建议有条件的医院作为常规筛查项目。

[关键词] B族链球菌;微生物培养法;胶体金免疫层析法;荧光PCR法;增菌培养法;质谱快速鉴定法

Evaluation of screening methods for group B streptococcus in late pregnancy

ZHAO Yanan, CAO Qixin*, CUI Xiuge, ZHAO Jianping

(Clinical Laboratory of Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China, 010010)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the diagnostic performance of microbial culture, colloidal gold immunochromatography, real-time PCR and mass spectrometry in screening group B streptococcus (GBS). **Methods** A total of 1,506 perinatal pregnant women were admitted to the People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region from January 2020 to December 2022. They were simultaneously screened using microbial culture, colloidal gold immunochromatography, fluorescent PCR and mass spectrometry rapid identification GBS. The enhanced culture method was used as the reference standard to compare the above methods. **Results** The detection rates were as follows: increased culture method, 8.17%, direct culture method, 3.12%, colloidal gold immunochromatography, 5.17%, real-time fluorescence quantitative PCR method, 11.49%, and mass spectrometry rapid identification method, 7.17%. There were statistically significant differences between the detection rates of the different methods ($P<0.05$). The real-time fluorescence PCR method had the highest sensitivity (95.93%) and the lowest specificity (99.42%). The accuracy (98.61%) and specificity (99.78%) of the mass spectrometry rapid identification method were the highest, with a strong consistency Kappa value of 0.902. The sensitivity of colloidal gold immunochromatography was 63.41%, the specificity was 99.42%, and the accuracy was 96.48%. The sensitivity (32.52%) and accuracy (94.02%) of the direct culture method were the lowest. The minimum detection limit of real-time PCR and mass spectrometry was 1.5×10^3 CFU/mL. **Conclusion** Real-time fluorescent PCR and mass spectrometry are rapid identification methods with high sensitivity, accuracy and fast detection speed. They can be used for the rapid screening of GBS. Colloidal gold

基金项目:内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202202008)

作者单位:内蒙古自治区人民医院检验科,内蒙古,呼和浩特 010010

*通信作者:曹啟新, E-mail: 872177018@qq.com

immunochromatography is suitable for large-scale preliminary screening in outpatient clinics and routine screening in primary hospitals. Although time-consuming, the bacterial culture method has high accuracy and a low rate of missed diagnosis and misdiagnosis. It is recommended that hospitals with the necessary conditions use it as a routine screening project.

[KEY WORDS] Group B Streptococcus; Microbial culture method; Colloidal gold immunochromatography; Real-time PCR; Enhanced culture method; Mass spectrometry rapid identification

B族链球菌(group B streptococcus, GBS)又称无乳链球菌,是寄生于人体生殖和肠道的条件致病菌,35%的健康人群可以正常携带^[1]。由于妊娠期妇女免疫力降低,如果感染GBS会引起新生儿早产、胎儿窘迫、产褥感染及新生儿败血症等,GBS是导致新生儿感染和死亡的主要原因之一^[2]。研究显示,早期对围产期孕妇进行GBS筛查以及抗生素预防,对妊娠结局有着极大的改善^[3-5]。目前,临床上GBS检测方法主要以微生物培养法(microorganism cultivation)、胶体金免疫层析法(Colloidal gold immunochromatography, ICA)、实时荧光定量聚合酶链反应(Fluorescence quantitative polymerase chain reaction, PCR)以及基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)等方法为主,但对各种方法之间的对比研究尚有不足,故本文以增菌培养法作为参考标准,对上述检测方法的结果进行比较,评估它们的检测性能,以期为临床提供更好的服务。现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取2020年1月至2022年12月期于内蒙古自治区人民医院进行产检的1506例围产期孕妇纳入研究,年龄22~45周岁,平均(32.6±4.5)岁。纳入标准:自然受孕,无全身性疾病、无恶性肿瘤病、检测前1周内未使用抗生素。排除标准:合并其他病原体感染、有严重心肺等疾病以及胎儿畸形。本研究经医院伦理委员会批准,且所有孕妇知情同意。

1.2 标本采集

对围产期孕妇清洁外阴后用无菌棉拭子采集阴道侧壁1/3内和肛门2cm处分泌物,将两根棉拭子分别置于两个无菌瓶中后立刻送检。

1.3 仪器与试剂

1.3.1 仪器

Vitek 32全自动微生物分析/药敏系统及配套的鉴定卡和药敏卡以及VITEK MS质谱仪购自法国梅里埃公司。ABI7500实时荧光定量PCR仪购自美国赛默飞公司。

1.3.2 试剂

哥伦比亚血琼脂平板、选择性营养肉汤培养基购自法国梅里埃,GBS核酸检测试剂盒购自广州达安基因股份有限公司,胶体金免疫层析法试剂盒购自北京金沃夫生物工程科技有限公司。质控菌株:无乳链球菌(ATCC 12386)、化脓链球菌(ATCC 19615)。

1.4 方法

1.4.1 微生物直接培养法

采用三区划线将标本接种于血平板和巧克力平板中,置于5%~10% CO₂温箱中35℃孵育18~24 h。

1.4.2 增菌培养法

先将标本接种于选择性营养肉汤培养基进行增菌培养18~24 h,之后再转接种于血平板孵育18~24 h。

1.4.3 胶体金免疫层析法

按照检测试剂盒说明书操作及结果判读。

1.4.4 实时荧光定量PCR法

核酸提取、扩增检测及阴阳性结果判读严格按照GBS核酸检测试剂盒进行。

1.4.5 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(简称质谱快速鉴定法):

将棉拭子样本置于专用增菌培养基孵育,挑取菌落涂于VITEK MS靶板后加入基质,自然干燥后上机检测。根据仪器说明书进行结果判读:结果分为3种颜色,绿色表示唯一的鉴定结果,可信度为60.0%~99.9%;黄色表示低分辨率结果,可信度>60.0%,需要进一步通过补充试验确认;红色表示不能鉴定,可信度<60.0%,与数据库的任何质谱数据均不匹配。

同,导致GBS定植率在世界各地不同^[6],例如,美洲孕妇的GBS定植率为18.3%,南欧为15.4%,亚洲为11.0%,非洲为18.2%^[7],Wang^[8]等研究GBS在我国孕妇中的总体定植率为8.1%。

1996年至今美国疾病管制与预防中心共出版了3版GBS筛查指南,指南中指出普通细菌培养法是确诊GBS感染的金标准,普通细菌培养法在鉴定结果的同时还可以做药敏试验,被医院广泛推广。但是相关研究表明,该技术存在检测时间长,灵敏度低,容易漏诊的缺点^[9]。本研究结果显示,直接培养法检出率仅为3.12%,远低于全国水平^[8],且其灵敏度最低。分析原因可能是:GBS营养要求较高,在培养基上生长容易受到阴道和肠道的其他细菌干扰和抑制,同时易受到检测环境、送检时间以及储存条件等因素的影响,容易出现临床漏诊及误诊现象。2020年,美国妇产科医师学会指南中建议GBS筛查应在选择性富集肉汤富集后接种到血琼脂培养基中,以提高检出率^[10]。本研究中选择性肉汤增菌后转接种培养的阳性检出率为8.17%,与全国水平相一致^[8],其准确度及特异度最高。金娟^[11]等比较了3种改良GBS检测方法的检测效果,结果显示通过选择性富集肉汤培养基富集后的3种检测方法阳性检出率明显高于直接检测。这可能与选择性富集肉汤培养基中包含有多粘菌素B、萘啶酮酸等抗菌药,能够有效抑制样本中非目标菌种的生长,提高了检出率。因此增菌培养法可作为直接培养法的改良方法,有条件的医院可作为常规方法检测GBS。

胶体金免疫层析法是通过标记抗体于GBS抗原特异性结合,具有操作简单、检测快速、特异性较高的特点。本研究中,胶体金免疫层析法阳性检出率为5.17%,特异度强(99.42%),灵敏度低(63.41%)。可能是由于金标法使用荚膜多糖作为靶抗原,而GBS特异性荚膜多糖类型繁多,从而使情况变得十分复杂,与GBS亲缘关系较近的A群、草绿色链球菌均可能导致假阳性的产生^[12]。故该方法可作为门诊大规模初步筛查或者基层医院的常规方法。

分子生物学方法已广泛应用于GBS检测,实时荧光定量PCR法针对GBS设计特异性引物及应用荧光染料标记探针,对GBS进行高通量检测,灵敏度好、检出率高且检测迅速,相关文献也证实了荧光PCR检测GBS的优越性^[13-14]。本研究中,荧光PCR阳性检出率为11.49%,高于增菌培养

法,其抗干扰能力强,但特异度较低,可能与干扰荧光成分、引物特异性有关。最低检测下限为 1.5×10^3 CFU/mL,这可能与实验室选取试剂盒有关。因此实时荧光定量PCR法能够快速进行实现GBS诊断,可以广泛应用于大型三甲医院孕妇围生期及产时GBS筛查。

质谱快速鉴定法又称基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)法,是近年来发展起来的鉴定病原微生物的新技术,其可通过对病原微生物的生物活性分子的指纹图谱进行同源分析而快速鉴定菌种,对疾病诊断具有重要意义^[15]。与传统病原微生物鉴定方法相比,该技术具有灵敏度较高、准确率较高、耗能较低、高通量等优点^[16]。本研究显示,质谱快速鉴定法检测GBS的准确度较高,特异度高,但灵敏度较低,与Daiki等研究相似^[17]。可能原因是:GBS菌量较低或者是干扰菌的存在导致灵敏度较低。同时质谱快速鉴定法技术具有检测周期短、价格低,对操作人员的要求不高等特点,可以用于GBS的快速筛查。

综上所述,增菌培养法、荧光PCR以及质谱快速鉴定法检测GBS阳性检出率高、准确率较高,对于一些有条件的大型三甲医院可作为首选,但对于一些基层医院可将胶体金免疫层析法、直接培养法作为常规筛查项目。

相关文献

- [1] 赵晶,刘静娴,刘瑛.无乳链球菌分子流行病学研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2021,21(4):489-494.
- [2] 杨艳丽,赵维英.妊娠晚期发生B族链球菌感染的危险因素及血清CCL-1水平的预测价值分析[J].热带医学杂志,2023,23(12):1715-1718+1741.
- [3] Li S, Huang J, Chen Z, et al. Antibiotic Prevention for Maternal Group B Streptococcal Colonization on Neonatal GBS-Related Adverse Outcomes: A Meta-Analysis[J]. Front Microbiol, 2017, 17(8):374.
- [4] 郭孟杨,高薇,袁林,等.新生儿B族链球菌感染流行病学和预防策略近十年来的研究进展[J].中国当代儿科杂志,2023,25(5):534-540.
- [5] 张雪梅,王海龙,白春,等.围生期孕妇无乳链球菌感染及其妊娠结局[J].中华医院感染学杂志,2022,32(17):2694-2697.
- [6] Stapleton RD, Kahn JM, Evans LE, et al. Risk factors for group B streptococcal genitourinary tract colonization in pregnant women[J]. Obstet Gynecol, 2005, 106:1246-1252.

利拉鲁肽注射液联合达格列净对2型糖尿病肾病的治疗效果及对肌酐、尿素氮、ACR水平影响

张克玉^{1*} 周涛² 孙雪涛¹

[摘要] **目的** 探讨利拉鲁肽注射液联合达格列净对2型糖尿病肾病(T2DN)的治疗及对血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)及尿白蛋白肌酐比(ACR)水平的影响。**方法** 选取2021年7月至2024年1月利辛县人民医院收治的100例T2DN患者,根据治疗方法分为对照组(49例,给予利拉鲁肽治疗)与实验组(51例,在对照组基础上达格列净治疗),均治疗3个月。比较两组患者临床疗效,血糖胰岛素指标、血清炎症因子指标、肾功能指标及不良反应发生情况。**结果** 实验组临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后实验组糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后2h血糖(2hPG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、Scr、BUN、ACR及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-17(IL-17)水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应主要为胃肠道不适、低血糖、食欲减退、皮疹,不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 利拉鲁肽注射液联合达格列净治疗T2DN疗效显著,能有效控制血糖水平,改善胰岛功能,调节Scr、BUN、ACR水平,减轻炎症反应。

[关键词] 利拉鲁肽注射液;达格列净;2型糖尿病肾病;炎症因子

Therapeutic effect of liraglutide injection combined with dapagliflozin on type 2 diabetic nephropathy and its effect on creatinine, urea nitrogen and ACR levels

ZHANG Keyu^{1*}, ZHOU Tao², SUN Xuetao¹

(1. Department of Endocrinology, Lixin County People's Hospital of Bozhou City, Bozhou, Anhui, China, 236700; 2. Bozhou Lixin County People's Hospital Neurosurgery, Bozhou, Anhui, China, 236700)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of liraglutide injection combined with dapagliflozin on the treatment of type 2 diabetic nephropathy (T2DN) and its effect on serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN) and urinary albumin creatinine ratio (ACR). **Methods** Retrospectively, 100 cases of T2DN patients admitted to Lixin County People's Hospital from July 2021 to January 2024 were selected. Based on the treatment regimen, patients were divided into two groups: the control group (49 cases, receiving liraglutide treatment) and the experimental group (51 patients, receiving both liraglutide and dapagliflozin treatment). The clinical effectiveness, incidence of adverse reactions, renal function, inflammatory factors, and blood glucose insulin indices were compared between the two patient groups after a three-month course of treatment. **Results** The overall clinical efficacy rate in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). After the intervention, the levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin resistance index (HOMA-IR), and 2h postprandial glucose (2hPG), and inflammatory indicators such as procalcitonin (PCT), interleukin-17 (IL-17), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$), as well as higher levels of pancreatic β -cell function index (HOMA- β) and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The main adverse reactions of the two groups were gastrointestinal discomfort, hypoglyce-

基金项目:亳州市科技局项目(lzzc2023018)

作者单位:1.亳州市利辛县人民医院内分泌科,安徽,亳州 236700

2.亳州市利辛县人民医院神经外科,安徽,亳州 236700

*通信作者:张克玉, E-mail: 15178046588@163.com

nia, loss of appetite and rash. There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of liraglutide injection and dapagliflozin has shown significant efficacy in the treatment of T2DN. It effectively controls blood glucose levels, improves pancreatic islet function, regulates Scr, BUN, and ACR levels, and reduces inflammatory response.

[KEY WORDS] Liraglutide injection; Dapagliflozin; T2DN; Inflammatory factors

2型糖尿病肾病(type 2 diabetic nephropathy, T2DN)是糖尿病微血管并发症最普遍的一种,其主要由于长时间患糖尿病导致全身多个脏器发生糖代谢紊乱,其中高浓度血糖作用于肾脏中的血管和其他细胞,导致肾脏功能障碍,其以难治性高血压、四肢肿胀、泡沫尿、气短等为主要临床症状^[1]。目前临床治疗手段仍局限于基础的控制血糖、减少蛋白尿、维持肾脏功能,治疗效果较差,不仅给患者造成了身心上的痛苦,而且还会给社会和家庭带来巨大的经济负担^[2]。利拉鲁肽是一种酰化人胰高糖素样肽-1受体激动剂,能促进胰岛素合成和分泌,可有效降低血糖,但单一使用效果不佳^[3]。达格列净通过抑制肾脏中葡萄糖的转运体,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,从而增加葡萄糖在尿中的排泄,进而降低血糖。肌酐(Serum creatinine, Scr)、尿白蛋白肌酐比值(Albumin To Creatinine Ratio, ACR)及尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平均是临床上评估肾功能的指标,可以帮助患者早期诊断及延缓疾病的发展。本研究进一步分析二者联合应用于T2DN患者,并探讨其对血糖胰岛素、炎性因子水平及肾功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年7月至2024年1月利辛县人民医院收治的100例T2DN患者。根据治疗方法分为对照组49例与实验组51例,实验组中男22例,女29例,年龄平均(56.27±7.14)岁,糖尿病肾病分期^[4]I期20例,II期31例,糖尿病病程(3.46±1.05)年;对照组男26例,女23例,年龄平均(55.92±7.35)岁,糖尿病肾病分期I期28例,II期21例,糖尿病病程(3.72±1.38)年。两组患者的基线资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已通过医院伦理委员会审核(LXXRMY-2024LWS002)。

纳入标准:①参照《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》^[4]诊断标准确诊为糖尿病肾病患者;②年龄>18岁;③无慢性肾炎等其他肾脏疾病;④认知功能正常,无精神病史;⑤短期内未使用影

响治疗药物,且未使用肾毒性药物;⑥病情稳定,患者耐受程度高;⑦临床资料完整,患者及家属均知情,并签署知情同意书。

排除标准:①合并有肾小球肾炎,原发性肾功能不全和其他肾脏疾病;②合并心、肾和肝等严重器质性、躯体性疾病者;③既往有肾脏手术史者;④存在自身免疫性疾病;⑤存在其他类型糖尿病并发症及代谢性疾病;⑥严重感染性疾病者;⑦对研究药物过敏者;⑧凝血、免疫功能障碍者;⑨合并其他恶性肿瘤。

1.2 治疗方法

两组患者治疗前予以必要心理疏导及健康宣教,做好饮食管理,控制热量摄入,予以优质蛋白质食物,减少糖分摄入,根据自身状况进行运动,定期检测血糖、血压、血脂、体重等变化情况^[5]。

对照组:给予利拉鲁肽注射液(丹麦诺和诺德公司, Novo Nordisk A/S, 国药准字 J20160037)治疗,起始剂量为0.6 mg/d,皮下注射给药,根据患者临床反应,剂量可增加至1.8 mg。

实验组:在对照组基础上加以达格列净片(规格10 mg, 国药准字 HJ20170119 阿斯利康制药有限公司)5 mg/次,每日一次,餐前口服,一周后剂量可增加至10 mg。两组均治疗3个月。

1.3 观察指标与评价标准

1.3.1 临床疗效^[6]

疗效评价标准:显效为患者高血糖、蛋白尿等症状消失,血肌酐至少下降30%或处于正常参考值范围内,各指标水平恢复正常。有效为高血糖等临床症状有所缓解,蛋白尿减少,各指标水平基本恢复正常。无效为蛋白尿未减少,且不符合以上标准。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.3.2 血糖及胰岛素指标

于治疗前、治疗3个月后抽取患者空腹静脉血3 mL,采用全自动生化分析仪检测餐后2 h血糖(2 h postprandial plasma glucose, 2 h PG)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平,计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)=(FPG×FINS)/22.5和胰岛β细胞功能

指数(homeostasis model assessment of islet β -cell function, HOMA- β)=FINS \times 20/(FPG-3.5)。采用糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)^[7]。

1.3.3 肾功能及血清炎症因子指标

于治疗前、治疗3个月后抽取患者空腹状态下静脉血3 mL,静置30 min,离心(3 000 r/min速率,10 min,离心半径10 cm),将上层清液分离。全自动生化分析仪检测Scr、BUN水平。采用免疫散射比浊法测定尿白蛋白,计算降钙素原(procalcitonin, PCT)及ACR水平。采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白介素-17(interleukin-17, IL-17)水平^[8]。

1.3.4 不良反应

统计各不良反应包括胃肠道不适、低血糖、食欲减退、皮疹总发生情况。不良反应发生率=发生例数/总患者数 \times 100%。

1.4 统计学处理

SPSS 21.0统计学软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,正态分布的组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后临床疗效比较

治疗后,实验组总有效率较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	显效	有效	无效	治疗总有效率
实验组	51	17(33.33)	29(56.86)	5(9.80)	46(90.20)
对照组	49	9(18.37)	26(53.06)	14(28.57)	35(71.43)
χ^2 值					5.719
P 值					0.017

2.2 两组血糖及胰岛素指标比较

治疗前,两组血糖及胰岛素指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后实验组的HbA1c、2hPG、HOMA-IR水平较对照组低;HOMA- β 水平较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组肾功能指标比较

治疗前,两组肾功能指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,实验组的Scr、BUN、ACR水平较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组血清炎症因子指标比较

与治疗前血清炎症因子各指标水平比较,两组均降低,且实验组的TNF- α 、PCT、IL-17水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 不良反应比较

实验组不良反应总发生率较对照组低比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

3 讨论

我国糖尿病肾病的发病率逐年上升,无论是1型还是2型糖尿病,都会有30%~40%的患者出现

表2 两组血糖及胰岛素指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of blood glucose and insulin indexes between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HbA1c (%)		2hPG (mmol/L)		HOMA- β		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	51	10.25 \pm 1.62	5.88 \pm 0.76 ^a	12.23 \pm 2.51	8.73 \pm 0.75 ^a	14.56 \pm 2.37	22.03 \pm 3.76 ^a	6.17 \pm 1.23	2.76 \pm 0.43 ^a
对照组	49	10.39 \pm 1.74	7.03 \pm 0.91 ^a	12.56 \pm 2.68	9.42 \pm 0.96 ^a	14.81 \pm 2.09	19.89 \pm 3.58 ^a	5.82 \pm 1.59	3.05 \pm 0.59 ^a
t 值		0.417	6.870	0.636	4.014	0.559	2.913	1.283	2.817
P 值		0.678	0.000	0.526	0.000	0.578	0.004	0.203	0.006

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组肾功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of renal function indexes between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Scr (μ mol/L)		BUN (mmol/L)		ACR (mg/g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	51	90.49 \pm 10.15	66.85 \pm 8.52 ^a	10.98 \pm 2.44	7.98 \pm 0.86 ^a	110.25 \pm 20.83	92.97 \pm 14.58 ^a
对照组	49	90.03 \pm 10.52	73.04 \pm 9.11 ^a	10.51 \pm 2.53	9.34 \pm 1.02 ^a	114.70 \pm 21.68	108.11 \pm 15.36 ^a
t 值		0.223	3.511	0.946	7.219	1.047	5.057
P 值		0.824	0.000	0.347	0.000	0.298	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组血清炎症因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum inflammatory factor indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)		PCT(ng/mL)		IL-17(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	51	9.28 \pm 1.42	5.89 \pm 0.71 ^a	1.62 \pm 0.64	0.59 \pm 0.13 ^a	30.03 \pm 5.88	12.54 \pm 2.38 ^a
对照组	49	9.57 \pm 1.63	7.04 \pm 0.95 ^a	1.85 \pm 0.71	0.82 \pm 0.24 ^a	31.26 \pm 5.76	15.76 \pm 3.29 ^a
t值		0.950	6.875	1.703	5.991	1.056	5.624
P值		0.345	0.000	0.092	0.000	0.294	0.000

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05。

表5 两组不良反应发生情况比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of the occurrence of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	胃肠道不适	低血糖	食欲减退	皮疹	总发生率
实验组	51	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	5(9.80)
对照组	49	2(4.82)	3(6.12)	1(2.04)	1(2.04)	7(14.29)
χ^2 值						0.475
P值						0.491

肾脏损害。肾小球硬化、微血管损伤、微量白蛋白尿是早期T2DN的主要表现,这种肾损伤是不可逆的,若不能及时有效控制病情就会出现持续蛋白尿,对患者的生命造成威胁^[9]。目前多数患者都通过注射胰岛素来控制血糖,但随着病情的发展,单用胰岛素很难完全避免机体发生糖脂代谢紊乱,患者再住院率仍处于较高水平^[10]。利拉鲁肽和达格列净均是临床上常用的降糖药物,治疗效果比较好,联合用药效果比单一使用更佳。因此本研究应用利拉鲁肽与达格列净联合方案,探讨其对T2DN患者血糖胰岛素、炎症因子及肾功能指标的影响。

本研究结果表明利拉鲁肽注射液联合达格列净治疗T2DN效果显著,能降低血糖,改善胰岛功能。分析原因如下,利拉鲁肽为人胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂, GLP-1是食欲和能量摄入的生理调节剂,在大脑参与食欲调节的多个区域中高度表达,其对胰岛 β 细胞的生长有促进作用,通过抑制凋亡修复胰岛功能,从而发挥降血糖作用;利拉鲁肽还能特异性地结合到肾小球内皮细胞上的受体,从而调节肾小球滤过性肾功能^[11]。达格列净能高选择性抑制肾脏中的钠-葡萄糖共转运体2,促使过量的糖从尿中排出来,从而降低血糖浓度^[12]。

Scr、BUN、ACR等指标都能在一定程度上反映患者的肾功能水平,其中尿白蛋白排泄是诊断T2DN的重要参考。本研究数据显示,实验组治疗

后的Scr、BUN、ACR水平低于对照组。考虑其机制为,达格列净通过提高钠离子在远曲小管上的运输,恢复管球正反馈作用,使入球小动脉收缩,降低肾小球血流压力,改善高滤过,减少尿蛋白排泄^[13]。利拉鲁肽可以通过产生环磷酸单腺苷减少烟酰胺腺苷酸氧化酶4发挥抗氧化应激作用,从而减轻氧化应激和蛋白尿,还可以通过增加NO的合成,改善肾脏内皮功能障碍,增强肾动脉的血液灌注,对肾脏起到保护作用^[14]。

T2DN患者长期处于糖脂代谢紊乱和肾功能受损状态下,使非酯化脂肪酸进入血液循环,导致血管内皮功能紊乱,加剧机体炎症反应^[15]。TNF- α 、PCT、IL-17等炎症细胞因子均参与该病的发生发展。TNF- α 可以通过调节血管内皮细胞的功能,进而激活前列腺素的分泌,从而参与T2DN的发生发展^[16]。PCT是一种急性可溶性蛋白,在系统性炎症反应中高度表达。IL-17是一种趋化因子,常参与机体的炎症反应与免疫调控,当机体发生炎症反应后,IL-17刺激肾细胞分泌黏附分子表达,对肾脏造成损害。本研究中实验组的TNF- α 、PCT、IL-17水平较对照组低。利拉鲁肽可以通过阻断肾小球内皮细胞内AngII信号,减少肾脏炎症细胞浸润发挥肾脏保护作用。钠-葡萄糖共转运体2抑制剂通过促进酮体合成,使心脏功能从葡萄糖/脂肪酸氧化向酮体代谢转化,其中酮体能发挥抗炎作用使炎症因子下调^[17]。

综上所述,对于T2DN患者,达格列净联合利拉鲁肽注射液可以明显控制血糖水平,改善患者胰岛功能及肾功能,下调TNF- α 、PCT、IL-17水平,疗效确切。

参考文献

[1] 刘滢,张力,杨叶虹.外泌体miRNAs在糖尿病微血管并发症中的作用研究进展[J].复旦学报(医学版),2023,50(6):897-905.

- [2] Gopinath M, N PR, Hafeez M, et al. To Study the Incidence of Diabetic Retinopathy in Different Stages of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. The Journal of the Association of Physicians of India, 2022, 70(4):11-12.
- [3] Yimthiang S, Pouyfung P, Khamphaya T, et al. Effects of Environmental Exposure to Cadmium and Lead on the Risks of Diabetes and Kidney Dysfunction[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(4):2259.
- [4] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3):255-304.
- [5] 徐爽, 童慧昕, 梁琳琅, 等. 二甲双胍、达格列净、利拉鲁肽联合治疗新诊断超重或肥胖 2 型糖尿病患者临床疗效及安全性[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(12):1252-1254+1257.
- [6] 唐明娟, 李凝旭. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂降糖作用外肾脏保护机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(14):1289-1295.
- [7] 何婷, 刘云涛, 江攀, 等. 超重、肥胖、2 型糖尿病患者血清 Gal-3 水平及利拉鲁肽的干预作用[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(6):1319-1323.
- [8] 刘阳, 袁涛, 王永川, 等. 糖尿病足部感染患者热休克蛋白及微小核糖核酸和炎症因子表达水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(18):2756-2759.
- [9] Xiong JQ, Chen XM, Liang CT, et al. Prognosis and risk factors for cardiac valve calcification in Chinese end-stage kidney disease patients on combination therapy with hemodialysis and hemodiafiltration[J]. Ren Fail, 2022, 44(1):224-232.
- [10] 王维敏, 李玲, 张秀珍. 门冬胰岛素 30 注射液治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性比较: 多中心、随机、开放、平行对照 III 期临床研究. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(1):32-38.
- [11] 祁冰雪, 王杨威, 张艺献, 等. 利拉鲁肽对糖尿病肾病大鼠肾脏功能和足细胞损伤的改善作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(2):331-339.
- [12] Shibusawa R, Yamada E, Okada S, et al. Dapagliflozin rescues endoplasmic reticulum stress-mediated cell death[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1):9887.
- [13] Laween U, Antonius B, Boris B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation[J]. Diabetologia, 2018, 61(3):722-726.
- [14] 侯鲁鲁, 逢曙光. 胰高糖素样肽-1 受体激动剂对糖尿病肾脏病保护的作用机制[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(Z1):9-14.
- [15] 周建华, 李晓华, 贝鹏剑, 等. 早期 2 型糖尿病肾病患者血糖波动与氧化应激、炎症及单核细胞自噬的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(1):32-36.
- [16] 卜星彭, 刘雅茹, 李丽, 等. 达格列净对老年射血分数保留的心力衰竭患者肠道微生物代谢产物及炎症因子的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(11):1215-1217.
- [17] 王薇, 张婷婷, 贾冰, 等. 达格列净片对糖尿病肾病患者尿蛋白的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(10):946-949.

(上接第 1839 页)

- [7] Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, et al. Maternal colonization With Group B streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65: S100-111.
- [8] Jing W, Yan Z, Miao L, et al. Maternal colonization with group B Streptococcus and antibiotic resistance in China: systematic review and meta-analyses[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2023, 22(1):5.
- [9] 周新荣, 范世珍, 于波海, 等. B 族链球菌不同检测方法的效果评价[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(1):57-62.
- [10] The American College of Obstetricians and Gynecologists Prevention of group b streptococcal Early-Onset disease in newborns: ACOG committee opinion, number 797 [J]. Obstet Gynecol, 2020, 135: e51-e72.
- [11] 金娴, 谭萍, 樊春卉, 等. 3 种改良 B 族链球菌检测方法的检测效果比较[J]. 广西医学, 2020, 42(18):2409-2413.
- [12] Cheng S, Han J, Huang Y, et al. The correlation between expression of sip protein in different sero- types of group b streptococcus and diagnosis[J]. He- liyon, 2019, 5(6): e01899.
- [13] Daniel FE, Diego AD, Carlos FH, et al. Development and analytical validation of real-time PCR for the detection of Streptococcus agalactiae in pregnant women [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1):352.
- [14] Lincoln LS, Simone CCM, Sandra MP, et al. Detection of Group B Streptococcus in vaginal swabs, without prior enrichment, by qPCR [J]. J Microbiol Methods, 2021, 189: 106316.
- [15] Sachio T, Hiroshi U, Tomohiro N. Current Status of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization - Time - of - Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in Clinical Diagnostic Microbiology[J]. Molecules, 2020, 25(20):4775.
- [16] 李萌, 罗美玲. MALDI-TOF MS 在临床微生物检验中的应用进展[J]. 华夏医学, 2022, 35(3):160-164.
- [17] Daiki T, Kyoichi S, Kazutaka O, et al. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time-of-Flight Mass Spectrometry with Time-of-Flight Peak Analysis for Rapid and Accurate Detection of Group B Streptococcus in Pregnant Women[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3):e0173221.

经会阴盆底超声联合血清TIMP-1、MMP-1水平对女性压力性尿失禁的诊断价值

相元翠 张慧 栗浩然 马金平 李红娟*

[摘要] 目的 探讨分析经会阴盆底超声联合血清金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)水平对女性压力性尿失禁的诊断价值。方法 选取2022年1月至2023年12月郑州大学附属郑州中心医院妇科接收的经会阴盆底超声检查者共计134例,根据有无压力性尿失禁分为研究组71例及对照组63例。比较两组的一般资料、会阴盆底超声参数[膀胱颈移动度(BND)、肛提肌裂孔面积(LHA)、尿道倾斜角(UTA)、尿道旋转角(URA)、膀胱尿道后角(PVUA)],比较两组血清MMP-1、TIMP-1水平。使用多因素Logistic回归分析压力性尿失禁发生的影响因素,并采用受试者工作特征曲线评价会阴盆底超声联合血清TIMP-1、MMP-1水平对女性压力性尿失禁的诊断价值。结果 研究组顺产、分娩次数>1次患者占比均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组BND、LHA、UTA、URA、PVUA及血清MMP-1水平均高于对照组,TIMP-1表达水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);经多因素Logistic回归分析得出,顺产、分娩次数>1次、BND、LHA、血清MMP-1、TIMP-1均是女性压力性尿失禁发生的独立影响因素($P<0.05$);经ROC曲线得出,BND、LHA、TIMP-1、MMP-1联合预测女性压力性尿失禁发生的AUC为0.963,均高于单一检测($P<0.05$)。结论 经会阴盆底超声参数及血清MMP-1、TIMP-1与女性压力性尿失禁疾病的发生密切相关,BND、LHA、血清MMP-1、TIMP-1均是疾病发生的独立影响因素,四者联合检测对于评估女性压力性尿失禁发生的诊断价值良好。

[关键词] 基质金属蛋白酶-1;女性压力性尿失禁;金属蛋白酶抑制因子-1;经会阴盆底超声

Diagnostic value of transperineal pelvic floor ultrasound combined with serum TIMP-1 and MMP-1 levels in female stress urinary incontinence

XIANG Yuancui, ZHANG Hui, LI Haoran, MA Jinping, LI Hongjuan*

(Department of Gynecology, Zhengzhou Central Hospital affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450007)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the diagnostic value of perineal pelvic floor ultrasound combined with serum metalloproteinase-1 (TIMP-1) and matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) levels in women with stress urinary incontinence. **Methods** A total of 134 patients with perineal pelvic floor ultrasound admitted to the gynecology department at Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January 2022 to December 2023 were retrospectively selected. They were divided into the study group (71 cases) and the control group (63 cases) based on whether there was stress incontinence. The general data, perineal pelvic floor ultrasound parameters (bladder neck mobility (BND), anal flexor hiatus area (LHA), urethral inclination Angle (UTA), urethral rotation Angle (URA), vesicourethral posterior Angle (PVUA)) of the two groups were compared, and serum MMP-1 and TIMP-1 levels were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of stress urinary incontinence, and the value of perineal pelvic floor ultrasound combined with serum TIMP-1 and MMP-1 levels in the diagno-

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200762)

作者单位:郑州大学附属郑州中心医院妇科,河南,郑州450007

*通信作者:李红娟, E-mail:lhj666777@163.com

sis of female stress urinary incontinence was evaluated by subject work characteristic curve. **Results** The proportion of patients with normal birth and delivery times >1 in the study group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of BND, LHA, UTA, URA, PVUA, and MMP-1 in the study group were higher than those in the control group, while the expression level of TIMP-1 in the study group was lower than that in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). Multiple logistic regression analysis showed that natural delivery, number of deliveries >1 , BND, LHA, serum MMP-1, TIMP-1 were independent factors affecting the occurrence of female stress incontinence ($P<0.05$). According to the ROC curve, the AUC of BND, LHA, TIMP-1, and MMP-1 combined in predicting the occurrence of female stress urinary incontinence was 0.963, which was higher than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Perineal pelvic floor ultrasound parameters, serum MMP-1, and TIMP-1 levels are closely related to the occurrence of female stress incontinence. BND, LHA, serum MMP-1, and TIMP-1 are all independent influencing factors for the disease. The combined detection of the four has good diagnostic value in evaluating the occurrence of female stress incontinence.

[KEY WORDS] MMP-1; Female stress incontinence; TIMP-1; Transperineal pelvic floor ultrasound

压力性尿失禁是经产妇以及高龄女性常见的盆底功能障碍性疾病之一,患者在咳嗽、喷嚏等日常活动下引起腹压增大时,可表现为不自主漏尿^[1]。尽管压力性尿失禁不会对患者构成生命威胁,但容易干扰其社交活动,引发女性自卑、焦虑状态,若不及时治疗还可引发尿路感染等并发症,对女性的心理及生活造成了不良影响,故早期诊断压力性尿失禁对于尽早开展康复性治疗具有积极意义^[2]。盆底超声是诊断盆底功能障碍性疾病的首选方法,可直观的观察盆底结构,从而判断盆底肌损伤情况^[3]。另外有研究表明^[4],组织金属蛋白酶抑制物(Tissue metalloproteinase inhibitor, TIMP-1)及血清基质金属蛋白酶-1(Matrix metalloproteinase-1, MMP-1)表达异常与盆底功能障碍有关,均有可能参与压力性尿失禁的发生发展。目前有关上述因子对女性压力性尿失禁的诊断价值研究较少。本研究分析了经会阴盆底超声联合血清TIMP-1、MMP-1水平对女性压力性尿失禁的诊断价值,现报道如下。

1.1 一般资料

选取134例郑州大学附属郑州中心医院妇科2022年1月至2023年12月期间接收的经会阴盆底超声检查者为研究对象,根据有无压力性尿失禁分为研究组71例及对照组63例。纳入标准:①均接受会阴盆底超声检查;②女性压力性尿失禁诊断标准符合《女性压力性尿失禁诊断和治疗指南(2017)》^[5]中相应标准。③临床资料完整,年龄23~55岁,④所有患者或家属均签署知情同意书;排出标准:①先天性盆底功能障碍;②合并严

重内外科疾病、妊娠期并发症;③合并生殖系统感染或泌尿系统感染;近3个月有盆底手术者或盆底康复训练者。本研究经郑州大学附属郑州中心医院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 基本资料收集

收集所有患者的一般资料包括年龄、病程、体质指数、月经情况、分娩方式及次数等:

1.2.2 会阴盆底超声检查使用VolusonE8彩色多普勒超声诊断仪(厂家:美国GE公司),频率设置为4~8 MHz。嘱患者排空膀胱,取屈膝仰卧位,采用适当压力将三维腹部容积探头纵向置于大阴唇间,贴近会阴部,于盆底正中矢状切面进行扫查,分别于静息状态下采集并存储二维图像,于Valsalva状态下采集并存储三维图像,患者需保持持续Valsalva动作6 s以上,测算膀胱颈移动度(bladder neck descent, BND)、肛提肌裂孔面积(levator hiatus area, LHA)、尿道倾斜角(urethral tilt angel, UTA)、尿道旋转角(urethral rotation angel, URA)、膀胱尿道后角(posterior vesicourethral angle, PVUA)。所有参数均由同一高年资超声医师测量三次取平均值得出。

1.2.3 血清MMP-1、TIMP-1检测

清晨统一采集所有女性空腹肘静脉血约5 mL,经离心处理10 min(转速3 500 r/min,离心半径12.5 cm),以酶联免疫吸附法检测血清TIMP-1(试剂盒:美国R&D公司)、MMP-1(试剂盒:上海研尊生物科技)水平,具体操作以试剂盒说明书为准。

1.3 统计学方法

采用IMB SPSS 25.0对数据统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;多因素Logistics回归和ROC曲线分析会阴盆底超声参数及血清TIMP-1、MMP-1水平与女性压力性尿失禁发生的影响因素和预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料、会阴盆底超声参数及血清TIMP-1、MMP-1水平比较

两组年龄、月经情况及体质指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);研究组BND、LHA、UTA、URA、PVUA及血清MMP-1水平合并顺产、分娩次数 >1 次患者所占比例均高于对照组,TIMP-1表达水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 Logistic回归分析女性压力性尿失禁发生的影响因素

取表1中存在统计学差异的单因素作为自变量进行赋值,带入多因素分析得出顺产、分娩次数 >1 次合并BND、LHA、UTA、URA、PVUA及血清MMP-1、TIMP-1均是压力性尿失禁发生的独立影响因素($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组一般资料、会阴盆底超声参数及血清TIMP-1、MMP-1水平比较 [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

Table 1 Comparison of general data, perineal pelvic floor ultrasound parameters and serum TIMP-1 and MMP-1 levels between the two groups [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

一般资料	对照组 ($n=63$)	研究组 ($n=71$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	48.19±6.52	48.75±6.77	0.486	0.628
体质指数(kg/m ²)	26.14±2.04	25.88±2.17	0.712	0.478
月经情况				
绝经	11(17.46)	14(19.72)	0.143	0.705
正常	53(84.13)	57(80.28)		
分娩方式				
剖宫产	34(53.97)	26(36.62)	4.063	0.044
顺产	29(46.03)	45(63.34)		
分娩次数				
≤1次	31(49.21)	21(29.58)	5.416	0.020
>1次	32(50.79)	50(70.42)		
BND(mm)	13.58±2.55	17.44±3.39	7.373	<0.001
UTA(°)	15.25±4.32	20.44±5.21	6.231	<0.001
URA(°)	33.41±5.25	42.26±6.77	8.378	<0.001
PVUA(°)	141.33±16.72	155.34±17.71	4.692	<0.001
LHA(cm ²)	14.33±3.66	20.59±4.17	9.183	<0.001
MMP-1(μg/L)	5.72±1.59	9.47±3.29	8.232	<0.001
TIMP-1(pg/mL)	137.12±36.11	102.14±26.65	6.426	<0.001

2.3 BND、LHA及血清MMP-1、TIMP-1联合诊断女性发生压力性尿失禁的ROC特征

BND、LHA及血清MMP-1、TIMP-1联合检测诊断女性压力性尿失禁的曲线下面积为0.963,均高于单一检测($P < 0.05$)。见表3,图1。

表2 Logistic回归分析女性压力性尿失禁发生的影响因素

Table 2 Logistic regression analysis of factors affecting the occurrence of female stress incontinence

一般资料	赋值	β 值	SE值	Wald/ χ^2 值	OR值	95% CI值	P 值
顺产	顺产=1;剖宫产=0	0.544	0.276	3.885	1.723	1.003~2.959	0.049
分娩次数 >1 次	分娩次数 $>1=1$;≤1次=0	0.518	0.246	4.434	1.679	1.036~2.719	0.035
BND	连续变量	0.602	0.225	7.159	1.826	1.175~2.838	0.007
UTA	连续变量	0.588	0.239	6.053	1.800	1.127~2.876	0.014
URA	连续变量	0.623	0.300	4.313	1.865	1.036~3.357	0.038
PVUA	连续变量	0.544	0.265	4.214	1.723	1.025~2.896	0.040
LHA	连续变量	0.533	0.217	6.033	1.704	1.114~2.607	0.014
MMP-1	连续变量	0.577	0.242	5.685	1.781	1.108~2.861	0.017
TIMP-1	连续变量	-0.543	0.225	5.824	0.581	0.374~0.903	0.016

表3 BND、LHA及血清MMP-1、TIMP-1联合诊断女性发生压力性尿失禁的ROC特征

Table 3 ROC characteristics of BND, LHA, MMP-1 and TIMP-1 in the diagnosis of female stress urinary incontinence

组别	截点值	约登指数	敏感性(%)	特异性(%)	95% CI	AUC	P 值
BND	16.67 mm	0.597	67.6	92.1	0.761~0.901	0.831	<0.001
LHA	18.38 cm ²	0.634	76.1	87.3	0.823~0.939	0.881	
MMP-1	7.11 μg/L	0.688	83.1	85.7	0.792~0.925	0.858	<0.001
TIMP-1	111.08 pg/mL	0.454	67.6	77.8	0.710~0.865	0.788	<0.001
BND+LHA+MMP-1+TIMP-1		0.857	87.3	98.4	0.930~0.996	0.963	<0.001

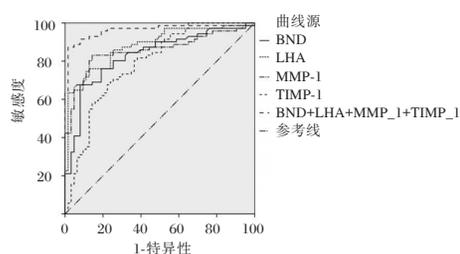


图1 ROC图

Figure 1 ROC diagram

3 讨论

据文献报道^[6-7],我国约50%的绝经后女性受到压力性尿失禁的影响,而30~50岁年轻女性中有37.5%患有压力性尿失禁。有关压力性尿失禁的发病机制并不明确,临床多认为与妊娠及阴道分娩有关,罗丹^[8]等认为女性压力性尿失禁主要与膀胱颈移动度及盆底裂孔面积的变化有关。同时,越来越多研究认为,细胞外基质代谢紊乱和异常重构是女性压力性尿失禁重要的病理基础^[9]。TIMP-1、MMP-1主要参与细胞外基质胶原蛋白流失及纤维化过程,在细胞外基质代谢与重构中发挥了重要作用,故推测其与女性压力性尿失禁的发生具有一定诊断意义^[10-11]。基于此,本研究通过探讨分析经会阴盆底超声联合血清TIMP-1、MMP-1水平对女性压力性尿失禁的诊断价值,以期在临床诊疗的应用中提供相应参考及理论依据。

本研究结果中,研究组顺产、分娩次数>1次患者所占比例、BND、LHA、UTA、URA、PVUA及血清MMP-1水平均高于对照组,TIMP-1则低于对照组,与张丽鹏^[12]、王莉^[13]等研究结果相似,表明上述因素均可提示女性压力性尿失禁疾病的发生。经分析,肛提肌群是盆底最为重要的支撑结构,膀胱颈移动度增高可提示盆底支撑结构损伤,肛提肌群对人体尿道阴道等起括约作用,肛提肌在正常情况下受到刺激,可以缩小对抗腹压,而怀孕、分娩均有可能引起其功能受损,继而引发压力性尿失禁^[14]。相关文献^[15]认为,阴道分娩过程中因压迫、撕裂盆底组织、盆腔神经损伤等容易对盆底肌造成过度伸拉变松弛,使盆底肌肉功能出现紊乱,而产次的增加可能二次减弱盆底支撑结构,引起肛提肌收缩功能障碍、膀胱颈和尿道支持组织的肌肉松弛,使膀胱颈活动度、肛提肌面积增大,盆底超声参数也相应随之变大。此外,盆底组织胶原代谢异常也是导致盆底功能障碍性疾病的重

要因素之一,其表达降低时可破坏盆底各个器官之间的相关稳定,从而导致盆底结缔组织病理改变。CAO等^[16]指出,弹性纤维和胶原含量与MMP-1水平密切相关,基质金属蛋白酶是降解胶原的主要途径,能够降解细胞外基质中几乎所有成分,MMP-1作为细胞外基质降解以及沉淀平衡的重要细胞因子,其水平过高可引起细胞外基质中胶原蛋白发生降解,并使其结构遭到破坏,从而导致尿道正常闭合压出现异常改变,进而发生压力性尿失禁。而TIMP-1作为基质金属蛋白酶的天然抑制剂,可表达于盆腔组织,能够与基质金属蛋白酶特异性结合并调控其表达,在细胞外基质代谢过程中主要抑制I型、III型胶原的降解保护盆腔组织。研究^[17]表明,TIMP-1表达失衡可促使MMP-1表达上升,导致细胞外基质中胶原蛋白降解增多,从而引起盆底肌生物功能降低,这可能是女性压力性尿失禁发生的重要机制之一。通过进一步多因素回归分析得出顺产、分娩次数>1次合并BND、LHA、UTA、URA、PVUA及血清MMP-1、TIMP-1均是影响压力性尿失禁发生的独立影响因素,与上述研究基本相符。ROC曲线分析显示BND、LHA及血清MMP-1、TIMP-1联合检测诊断女性压力性尿失禁的曲线下面积为0.963,均高于单一检测,进一步提示经会阴盆底超声联合血清TIMP-1、MMP-1水平检测对于评估女性压力性尿失禁发生具有明确的诊断应用价值。

综上所述,经会阴盆底超声参数及血清MMP-1、TIMP-1与女性压力性尿失禁疾病的发生密切相关,BND、LHA、血清MMP-1、TIMP-1均是女性压力性尿失禁发生的独立影响因素,且四者联合检测对于评估女性压力性尿失禁发生的诊断价值均高于单一检测,联合诊断价值明确。此外,鉴于本研究对象中多为中高龄妇女,并未验证其在孕期压力性尿失禁人群中的适用性,后续有待进一步调查分析。

参考文献

- [1] 崔颖,高雪.北京地区成年女性压力性尿失禁患病情况调查及影响因素分析[J].华南预防医学,2024,50(6):516-519+523.
- [2] Felde G, Engeland A, Hunskaar S. Urinary incontinence associated with anxiety and depression: the impact of psychotropic drugs in a cross-sectional study from the Norwegian HUNT study[J]. BMC Psychiatry, 2020,20(1):521.

(下转第1853页)

腹泻型肠易激综合征湿热质与非湿热质患者外周血 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 表达及意义

张培* 魏蕴慈 丁凤

[摘要] **目的** 比较腹泻型肠易激综合征湿热质与非湿热质患者外周血长链非编码RNA X染色体失活特异转录因子(*lncRNA XIST*)、长链非编码RNA牛磺酸上调基因1(*lncRNA TUG1*)表达的差异并分析其临床意义。**方法** 选择2021年1月至2023年12月期间江苏省如皋市中医院收治的120例腹泻型肠易激综合征患者作为观察组,根据中医体质分为湿热质亚组和非湿热质亚组;选择同期体检的100名健康者作为对照组。检测外周血*lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1*表达水平及血清C反应蛋白(CRP)水平并比较差异,分析腹泻型肠易激综合征湿热质的影响因素及诊断指标。**结果** 观察组患者外周血*lncRNA XIST*的表达水平高于对照组,*lncRNA TUG1*的表达水平低于对照组,差异有统计学意义($t=8.136, 9.324, P<0.05$);观察组中湿热质亚组患者外周血*lncRNA XIST*的表达水平及血清CRP的水平高于非湿热质亚组,*lncRNA TUG1*的表达水平低于非湿热质亚组,差异有统计学意义($P<0.05$);*lncRNA XIST*是腹泻型肠易激综合征湿热质的危险因素,*lncRNA TUG1*是腹泻型肠易激综合征湿热质的保护因素($P<0.05$);外周血*lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1*诊断腹泻型肠易激综合征湿热质的ROC曲线下面积分别为0.754和0.810。**结论** *lncRNA XIST*表达增加、*lncRNA TUG1*表达降低与湿热质腹泻型肠易激综合征相关,外周血中两项指标的表达水平对湿热质腹泻型肠易激综合征具有诊断价值。

[关键词] 腹泻型肠易激综合征; 湿热质; *lncRNA XIST*; *lncRNA TUG1*

Expression and significance of *lncRNA XIST* and *lncRNA TUG1* in peripheral blood of patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome with damp heat constitution and non-damp heat constitution

ZHANG Pei^{1*}, WEI Yunci, DING Feng

(1. Rugao Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiangsu Province, Yancheng, 200072; 2. Shanghai Gaobo Cancer Hospital, Rugao, Jiangsu, 200072)

[ABSTRACT] **Objective** To compare the differences of *lncRNA X* inactive specific transcription factor (*lncRNA XIST*) and *lncRNA* taurine upregulation gene 1 (*lncRNA TUG1*) expression in peripheral blood between dampness-heat and non-dampness-heat diarrheal irritable bowel syndrome patient and analyze its clinical significance. **Methods** 120 cases of diarrheal irritable bowel syndrome treated at Rugao Hospital of Traditional Chinese Medicine in Jiangsu Province from January 2021 to December 2023 were selected as the observation group. They were divided into two subgroups: dampness-heat subgroup and non-dampness-heat subgroup based on TCM constitution. 100 healthy subjects who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The expression levels of *lncRNA XIST* and *lncRNA TUG1* in peripheral blood and the level of C-reactive protein (CRP) in serum were detected and compared. The influencing factors and diagnostic indicators of dampness-heat diarrheal irritable bowel syndrome were analyzed. **Results** The expression level of *lncRNA XIST* in the peripheral blood of the observation group was higher than that of the control group,

基金项目:如皋市科学技术局科研项目[SRGS(23)073]

作者单位:1. 江苏省如皋市中医院,江苏,盐城200072

2. 上海市高博肿瘤医院,江苏,如皋200072

*通信作者:张培, E-mail: Zhangpei 65881988@163.com

and the expression level of *lncRNA TUG1* was lower than that of the control group, with statistical significance ($t=8.136, 9.324, P<0.05$). Within the observation group, the expression level of *lncRNA XIST* in peripheral blood and the CRP level in serum of the dampness-heat subgroup were higher than those in the non-dampness-heat subgroup, and the expression level of *lncRNA TUG1* was lower than that in the non-dampness-heat subgroup, with statistical significance ($P<0.05$). *lncRNA XIST* was identified as a risk factor for dampness-heat diarrheal irritable bowel syndrome, and *lncRNA TUG1* was found to be a protective factor for dampness-heat diarrheal irritable bowel syndrome ($P<0.05$). The areas under the ROC curves of *lncRNA XIST* and *lncRNA TUG1* in peripheral blood for the diagnosis of dampness-heat diarrheal irritable bowel syndrome were 0.754 ($P<0.05$) and 0.810 ($P<0.05$), respectively. **Conclusion** The increased expression of *lncRNA XIST* and the decreased expression of *lncRNA TUG1* are associated with dampness-heat diarrheal irritable bowel syndrome. The levels of these two indicators in peripheral blood have diagnostic value for dampness-heat diarrheal irritable bowel syndrome.

[KEY WORDS] Diarrheal irritable bowel syndrome; Dampness-heat constitution; *lncRNA XIST*; *lncRNA TUG1*

肠易激综合征是一类以腹胀、腹痛、排便习惯和形状改变为特征的临床综合征,根据临床症状可分为腹泻型、便秘型、混合型,我国以腹泻型肠易激综合征多见^[1-2]。中医认为腹泻型肠易激综合征属于“泄泻”范畴,主要的证型包括肝气乘脾、脾胃虚弱、脾肾阳虚、大肠湿热,前三种证型对应患者体质为非湿热质,大肠湿热证型对应患者体质为湿热质。研究资料显示,湿热质是腹泻型肠易激综合征最常见的体质,慢性炎症状态与湿热质存在密切相关^[3-4]。因此,以炎症反应为切入点对湿热质腹泻型肠易激综合征的分子机制进行探索有助于认识疾病的发生机制及治疗靶点。长链非编码RNA(*lncRNA*)是一类长度>200nt的非编码RNA,生物学作用广泛,肠易激综合征相关的动物实验证实*lncRNA X*染色体失活特异转录因子(*lncRNA X inactive specific transcription factor, lncRNA XIST*)、*lncRNA*牛磺酸上调基因1(*lncRNA taurine upregulation gene 1, lncRNA TUG1*)对肠道炎症反应具有调控作用^[5-6],但两种*lncRNA*与腹泻型肠易激综合征中医证型及体质的关系尚不清楚。基于此,本研究对腹泻型肠易激综合征湿热质与非湿热质患者外周血*lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1*表达进行比较并分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年1月至2023年12月期间江苏省如皋市中医院收治的120例腹泻型肠易激综合征患者作为观察组,纳入标准:①符合专家共识中腹泻型肠易激综合征的诊断标准^[7];②近3月未接受过

解痉药、胃肠动力调节药物、微生态制剂、抗生素等药物治疗;③入组后留取外周静脉血待测;④临床资料完整。排除标准:①合并胃肠道器质性疾病;②心肝肾功能不全;③合并恶性肿瘤;④既往有腹部手术病史。选择同期体检的100名健康者作为对照组。观察组中男性65例、女性55例,年龄(46.73±5.12)岁,体质指数(22.49±2.45)kg/m²;对照组中男性53例、女性47例,年龄(45.94±4.85)岁,体质指数(22.61±2.29)kg/m²。两组间一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究取得患者知情同意,获得医院临床伦理委员会批准。

1.2 中医辨证及体质分类

参照《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[8]进行中医辨证及体质分类,方法如下:①主症腹痛即泻、泄下急迫,次症脘腹不舒、渴不欲饮、口干口黏、肛门灼热,舌红、苔黄腻、脉滑数为大肠湿热证,体质为湿热质;②肝气乘脾证、脾胃虚弱证、脾肾阳虚证的体质为非湿热质。

1.3 外周血*lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1*表达的检测

入组当体取所有受试者的空腹外周静脉血5 mL,采用Trizol液提取总RNA,采用逆转录试剂盒将1 μg RNA反转录为cDNA,采用荧光定量PCR试剂盒检测cDNA中*lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1*的相对表达水平。*lncRNA XIST*的引物序列为正向5'-GCTATGCATCGATGCTTA-3'、反向5'-TAT-GCGCTAGCTAGCTAC-3',*lncRNA TUG1*的引物序列为正向5'-AGACGATTACGGGCTAGC-3'、反向5'-CGTGAGCTAGCGTATGCA-3';内参基因GAPDH的引物序列为正向5'-CGGATTAGCAT-GCTAGCTA-3'、反向5'-GCTATATCGATGC-

TAGCTA-3'。荧光定量 PCR 程序为:95℃ 1 min、单次反应,95℃ 15 s,55℃ 45 s,72℃ 60 s、循环反应 40 次,最后 72℃ 延展 5 min。根据反应曲线的循环阈值(Ct)、按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 的相对表达水平。

1.4 临床资料收集

收集患者的临床资料,包括年龄、性别、体质指数、吸烟史、饮酒史、白细胞(White blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, Alb)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肌酐(creatinine, Cr)。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学处理,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较用独立样本 *t* 检验;湿热质的影响因素采用多因素 logistic 回归分析,湿热质的诊断采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)进行描述和分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 表达水平的比较

观察组患者外周血 *lncRNA XIST* 的表达水平高于对照组,*lncRNA TUG1* 的表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组外周血 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 表达水平的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of *lncRNA XIST* and *lncRNA TUG1* expression levels in peripheral blood between two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	<i>lncRNA XIST</i>	<i>lncRNA TUG1</i>
观察组	120	1.23±0.23	0.78±0.16
对照组	100	1.00±0.18	1.00±0.19
<i>t</i> 值		8.136	9.324
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 湿热质亚组与非湿热质亚组外周血 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 表达水平的比较

观察组中湿热质亚组患者外周血 *lncRNA XIST* 的表达水平高于非湿热质亚组,*lncRNA*

TUG1 的表达水平低于非湿热质亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 湿热质亚组与非湿热质亚组外周血 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 表达水平的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of *lncRNA XIST* and *lncRNA TUG1* expression levels in peripheral blood between the dampness-heat subgroup and non-dampness-heat subgroup $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	<i>lncRNA XIST</i>	<i>lncRNA TUG1</i>
湿热质亚组	44	1.34±0.27	0.68±0.13
非湿热质亚组	76	1.17±0.19	0.84±0.14
<i>t</i> 值		4.033	6.190
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 湿热质亚组与非湿热质亚组临床资料的比较

观察组中湿热质亚组患者的血清 CRP 水平高于非湿热质亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两亚组间其他临床资料的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 湿热质亚组与非湿热质亚组临床资料的比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 3 Comparison of clinical data between the dampness-heat subgroup and non-dampness-heat subgroup $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

临床资料	湿热质亚组 (<i>n</i> =44)	非湿热质亚组 (<i>n</i> =76)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	47.02±6.23	46.56±5.28	0.430	0.668
性别(男/女)	26/18	39/37	0.679	0.410
体质指数(kg/m ²)	22.98±3.02	22.21±2.96	1.363	0.175
吸烟史[<i>n</i> (%)]	13(29.55)	19(25.00)	0.294	0.587
饮酒史	11(25.00)	14(18.42)	0.731	0.392
WBC($\times 10^9/L$)	7.69±1.03	7.35±1.18	1.592	0.114
Hb(g/L)	142.58±19.27	140.91±20.34	0.442	0.659
Alb(g/L)	39.38±5.58	40.17±5.27	0.774	0.440
CRP(mg/L)	5.59±0.71	4.87±0.69	5.500	<0.001
Cr($\mu\text{mol/L}$)	70.18±11.38	68.71±10.91	0.700	0.485

2.4 腹泻型肠易激综合征湿热质的相关因素

将腹泻型肠易激综合征患者的中医体质作为因变量(湿热质=1、非湿热质=0),以两亚组比较有统计学差异的 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1*、CRP 作为自变量,进行多因素 logistic 分析,结果显示:*lncRNA XIST* 是腹泻型肠易激综合征湿热质的危险因素,*lncRNA TUG1* 是腹泻型肠易激综合征湿热质的保护因素。见表 4。

表 4 腹泻型肠易激综合征湿热质的相关因素

Table 4 Factors related to the dampness-heat of diarrheal irritable bowel syndrome

自变量	赋值	β 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
<i>lncRNA XIST</i>	连续变量	0.228	0.309	8.487	1.256	1.109~1.945	0.004
<i>lncRNA TUG1</i>	连续变量	-0.309	0.274	7.939	0.734	0.629~0.861	0.009
CRP	连续变量	0.097	0.610	1.472	1.102	0.894~1.615	0.137

2.5 外周血 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 对腹泻型肠易激综合征湿热质的诊断价值

将腹泻型肠易激综合征患者的中医体质作为 ROC 曲线的状态变量(湿热质=1、非湿热质=0),以外周血 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 作为检验变量绘制 ROC 曲线,分析结果显示:外周血 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 对腹泻型肠易激综合征湿热质具有诊断价值,诊断效能。见表 5,图 1。

表 5 外周血 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 诊断腹泻型肠易激综合征湿热质的 ROC 曲线

Table 5 ROC curve of *lncRNA XIST* and *lncRNA TUG1* in peripheral blood for diagnosis of the dampness-heat diarrheal irritable bowel syndrome

指标	AUC	95%CI	P 值	灵敏度	特异度
<i>lncRNA XIST</i>	0.754	0.661~0.846	<0.001	76.32%	70.45%
<i>lncRNA TUG1</i>	0.810	0.728~0.891	<0.001	68.42%	81.82%

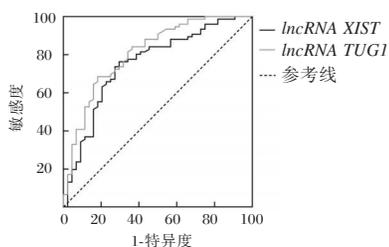


图 1 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve

3 讨论

腹泻型肠易激综合征是临床常见的功能性肠道疾病,患者虽然没有器质性病变,但临床症状反复出现对日常生活造成不利影响。然而,目前西医治疗腹泻型肠易激综合征的疗效并不尽如人意。中医体质学理论认为人体的体质影响脏腑经络、气血津液,疾病的发生、进展、转归中不同体质的患者会表现出不同的临床特征,针对体质进行辩证施治对改善病情、优化预后具有重要意义^[9]。腹泻型肠易激综合征相关的中医体质包括湿热质、气郁质、痰湿质、阴虚质、血瘀质等,其中以湿热质最为常见^[3]。

现代生物学医学研究认为中医理论中的湿热质与分子生物学理论中的慢性炎症反应存在密切关系。湿热质非酒精性脂肪性肝病患者的血清促炎因子白介素-17 水平升高、抗炎因子白介素-10 的水平降低^[10];湿热质糖尿病肾脏病患者的血清炎症介质 C 反应蛋白、促炎因子白介素-6 水平升高^[11];湿热质单纯性肥胖患者的血清促炎因子白介素-6 及肿瘤坏死因子- α 水平升高^[12]。牛冰玉最

新的一项研究结果显示:湿热质腹泻型肠易激综合征患者血清中多种促炎因子,如干扰素- γ 、白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子- α 的水平均显著升高^[4]。本研究结果与湿热质患者炎症反应过度激活的特征吻合,*lncRNA XIST* 表达增加、*lncRNA TUG1* 表达降低发挥促炎生物学作用,进而参与湿热质腹泻型肠易激综合征的发生发展。

lncRNA XIST 和 *lncRNA TUG1* 调控炎症反应的生物学作用已经在多种疾病模型中得到验证,心肌损伤模型、脓毒症模型中 *lncRNA XIST* 促进炎症反应激活^[13],肥胖模型、脓毒症模型中 *lncRNA TUG1* 抑制炎症反应激活^[14]。肠易激综合征相关的基础研究证实:该疾病的动物模型或细胞模型中 *lncRNA XIST* 起促炎作用、*lncRNA TUG1* 起抗炎作用。本研究的检测结果显示:腹泻型肠易激综合征患者外周血的 *lncRNA XIST* 表达增加、*lncRNA TUG1* 表达降低,与之相关的分子机制是高表达的 *lncRNA XIST* 和低表达的 *lncRNA TUG1* 促进肠道炎症反应激活并导致腹泻型肠易激综合征的发生及进展。

本研究中,中医体质为湿热质的腹泻型肠易激综合征患者外周血 *lncRNA XIST* 表达较非湿热质患者升高、外周血 *lncRNA TUG1* 表达较非湿热质患者降低,结合 *lncRNA XIST* 促炎及 *lncRNA TUG1* 抗炎的生物学作用进行分析,炎症反应在湿热质腹泻型肠易激综合征的发生中的作用较非湿热质腹泻型肠易激综合征中更为重要。进一步比较湿热质与非湿热质患者的临床资料的差异可知:湿热质腹泻型肠易激综合征患者的血清炎症标志物 CRP 水平高于非湿热质患者,这一结果印证了炎症反应在湿热质腹泻型肠易激综合征中的重要作用。最后,本研究通过 logistic 多因素分析及 ROC 曲线分析证实 *lncRNA XIST* 和 *lncRNA TUG1* 是湿热质腹泻型肠易激综合征的相关因素,外周血两项指标对湿热质腹泻型肠易激综合征具有诊断价值。

综上所述,本研究的上述结果分析表明 *lncRNA XIST* 表达增加、*lncRNA TUG1* 表达降低与湿热质腹泻型肠易激综合征相关,外周血中两项指标的表达水平对湿热质腹泻型肠易激综合征具有诊断价值。以上结果进一步提示 *lncRNA XIST*、*lncRNA TUG1* 调控的炎症反应在湿热质腹泻型肠易激综合征中发挥重要作用,炎症反应是今后深入认识湿热质腹泻型肠易激综合征分子机制及治疗靶点的潜在方向。

参考文献

- [1] 杨坤, 孟捷, 高霞, 等. 2010-2020年中医药治疗腹泻型肠易激综合征施药规律研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(12): 1533-1538.
- [2] Yao CJ, Li YL, Pu MJ, et al. Traditional Chinese medicine for irritable bowel syndrome: A protocol for meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(48): e23394.
- [3] 林仰锦, 郑腊阳, 许坚鸿, 等. 腹泻型肠易激综合征患者体质与中医证型相关性探讨[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(1): 61-63.
- [4] 牛冰玉, 魏薇, 王慧芬, 等. 腹泻型肠易激综合征患者炎症因子水平变化及与中医证型的关系[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(4): 822-826.
- [5] Zhang Y, Zhang H, Zhang W, et al. LncRNA XIST modulates 5-hydroxytryptophan-induced visceral hypersensitivity by epigenetic silencing of the SERT gene in mice with diarrhea-predominant IBS[J]. *Cell Signal*, 2020, 73: 109674.
- [6] Zhao K, Tan JY, Mao QD, et al. Overexpression of long non-coding RNA TUG1 alleviates TNF-alpha-induced inflammatory injury in interstitial cells of Cajal[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1): 312-320.
- [7] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020年中国肠易激综合征专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(12): 803-818.
- [8] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3): 227-232.
- [9] 赵蔚波, 王琦, 申荣旻, 等. 基于中医体质学探讨腹泻型肠易激综合征的防治[J]. 中医杂志, 2018, 59(18): 1611-1612+1617.
- [10] 袁星星, 高婷婷, 高佳炜, 等. 不同中医证型非酒精性脂肪性肝病患者外周血 Th17/Treg 水平及相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(4): 328-334.
- [11] 李桂霞, 黄艺, 戴泽亮, 等. 糖尿病肾脏病中医证型与炎症因子的相关性研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(24): 56-58.
- [12] 张旭峰, 金昕, 刘珍秀, 等. 单纯性肥胖患者湿热质和炎症标志物的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(16): 116-120.
- [13] Zhang Z, Zhu D, Shi P, et al. LncRNA XIST knockdown reduces myocardial damage in myocarditis by targeting the miR-140-3p/RIPK1 axis [J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2023, 27: 1-13.
- [14] Zhang Y, Gu M, Ma Y, et al. LncRNA TUG1 reduces inflammation and enhances insulin sensitivity in white adipose tissue by regulating miR-204/SIRT1 axis in obesity mice [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 475(1-2): 171-183.

(上接第1848页)

- [3] Zhuo Z, Ye Z, Zhang J, et al. Correlation between three-dimensional transperineal ultrasound and pelvic floor electromyography in women with stress urinary incontinence [J]. *Ginekol Pol*, 2023, 94(1): 25-32.
- [4] Cadoso B, Meneses MJ, Alves MG, et al. Molecular aspects of collagenolysis associated with stress urinary incontinence in women with urethral hypermobility vs intrinsic sphincter deficiency[J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2019, 38(6): 1533-1539.
- [5] 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组. 女性压力性尿失禁诊断和治疗指南(2017)[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(5): 289-293.
- [6] Elks W, Jaramillo-Huff A, Barnes KL, et al. The stress urinary incontinence in crossfit (SUCCeSS) study [J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2020, 26(2): 101-106.
- [7] Barzegari M, Vahidi B, Safarinejad MR, et al. A computational analysis of the effect of supporting organs on predicted vesical pressure in stress urinary incontinence [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2020, 58(5): 1079-1089.
- [8] 罗丹, 陈玲, 余霞娟, 等. 基于整体理论采用会阴盆底超声探讨孕期压力性尿失禁发生机制的研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(36): 4520-4525.
- [9] 汤康敏, 明树人, 刘建党, 等. 电针对压力性尿失禁大鼠盆底 MMPs 和 TIMPs 表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(1): 81-86.
- [10] Nokhbehshaim M, Nogueira A, Damanaki A, et al. Regulation of matrix metalloproteinase-1 by Filifactor alocis in human gingival and monocytic cells [J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(6): 1987-1995.
- [11] 左晓虎, 洪莉. 压力性尿失禁发病机制研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(3): 217-220.
- [12] 张丽鹏, 田洪哲, 刘波, 等. 武汉市江岸区绝经后女性尿失禁患病现状、生活质量及影响因素调查分析[J]. 华南预防医学, 2023, 49(12): 1602-1605.
- [13] 王莉, 王璐, 王珍, 等. 盆底超声诊断盆腔功能障碍性疾病的应用价值[J]. 临床超声医学杂志, 2023, 25(7): 536-540.
- [14] 易梅, 胡兵. 盆底超声评估产后女性肛提肌损伤研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(4): 618-621.
- [15] 符剑花, 韩燕媚, 周冰, 等. 血清 MMP-1、CTGF、25-OHD 水平与产后盆底功能障碍患者康复效果的关系分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9): 1532-1535+1540.
- [16] Cao LL, Yu J, Yang ZL, Qiao X, et al. MMP-1/TIMP-1 expressions in rectal submucosa of females with obstructed defecation syndrome associated with internal rectal prolapse [J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(3): 265-274.
- [17] 王之通, 蒋健, 吴雨, 等. 从胶原代谢环节探讨补中益气汤对子宫脱垂中气下陷证患者盆底结缔组织的影响[J]. 中成药, 2021, 43(2): 492-496.

IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 在 PHN 高电压脉冲射频治疗前后变化及预后价值

张宏鑫* 石小龙 杜睿

[摘要] 目的 探讨血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)在带状疱疹后遗神经痛(PHN)高电压脉冲射频(PRF)治疗前后变化及预后评估价值。方法 选取2020年6月至2023年6月三门峡市中心医院疼痛科收治的142例PHN患者为研究对象,均予以PRF治疗;比较PHN患者治疗前后的血清IL-1 β 、TNF- α 、IL-10水平。对出院后的PHN患者行为期6个月的随访,并根据随访情况分为预后良好组($n=98$)和预后不良组($n=44$);比较两组的基本资料及实验室指标,以单、多因素 Logistic 分析治疗前后血清IL-1 β 、TNF- α 、IL-10差值与PHN患者预后的相关性,绘制受试者工作特性曲线(ROC)评估三者联合检测对PHN患者预后的预测价值。结果 PHN患者经PRF治疗后的IL-1 β 、TNF- α 水平均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),而PHN患者经PRF治疗后的IL-10水平高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组的病程、皮损面积、是否合并糖尿病、是否使用间补救镇痛药物、治疗前后血清IL-1 β 、TNF- α 以及IL-10差值比较差异有统计学意义($P<0.05$);多因素分析结果显示合并糖尿病、治疗前后IL-1 β 、TNF- α 以及IL-10差值减少均是影响PHN患者预后的独立危险因素($P<0.05$);ROC曲线显示,IL-1 β 、TNF- α 、IL-10三者联合检测曲线下面积0.881,优于单一检测($P<0.05$)。结论 PHN患者经PRF治疗后,血清中的IL-1 β 、TNF- α 、IL-10水平改善明显,且治疗前后三者的差值对于PHN患者预后风险评估具备较高价值。

[关键词] 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-10; 带状疱疹后遗神经痛

Changes and prognostic value of IL-1 β , TNF- α and IL-10 before and after high voltage pulse RF therapy in PHN

ZHANG Hongxin*, SHI Xiaolong, DU Rui

(Department of Pain, Huanghe Sanmenxia Hospital, Sanmenxia, Henan, China, 472000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of serum interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) before and after treatment of high voltage pulsed radio frequency (PRF) in postherpetic neuralgia (PHN). **Methods** From June 2020 to June 2023, a study was conducted at Sanmenxia City Central Hospital involving 142 patients with PHN who received PRF treatment. The study compared the serum levels of IL-1 β , TNF- α , and IL-10 in PHN patients before and after treatment. After discharge, the patients were followed up for 6 months and divided into a good prognosis group ($n=98$) and a poor prognosis group ($n=44$). The basic data and laboratory indicators of these two groups were compared, and the correlation between changes in serum IL-1 β , TNF- α , and IL-10 levels before and after treatment and the prognosis of PHN patients was analyzed using single and multiple logistic analysis. A receiver operating characteristic curve (ROC) was created to assess the predictive value of combined detection of the three tests on the prognosis of PHN patients. **Results** The levels of IL-1 β and TNF- α in PHN patients after PRF treatment were lower than before treatment, with statistical significance ($P<0.05$), while the levels of IL-10 in PHN patients after PRF treatment were higher than before treatment, with statistical significance ($P<0.05$). There were significant differ-

基金项目:河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20191402)

作者单位:河南省三门峡市黄河三门峡医院疼痛科,河南,三门峡472000

*通信作者:张宏鑫, E-mail: m13939818812_1@163.com

ences between the two groups in the course of disease, skin area, whether diabetes mellitus was combined, whether analgesic drugs were used, and serum levels of IL-1 β , TNF- α , and IL-10 before and after treatment ($P<0.05$). The results of multi-factor analysis showed that the combination of diabetes mellitus and the reduction of IL-1 β , TNF- α , and IL-10 difference before and after treatment were independent risk factors affecting the prognosis of PHN patients ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve of IL-1 β , TNF- α , and IL-10 combined detection was 0.881, which was better than that of individual detection ($P<0.05$).

Conclusion After PRF treatment, serum levels of IL-1 β , TNF- α , and IL-10 in PHN patients were significantly improved. The difference in levels of these three cytokines before and after treatment proved to be highly valuable for prognostic risk assessment in PHN patients.

[KEY WORDS] IL-1 β ; TNF- α ; IL-10; Herpes zoster; Posterior neuralgia

带状疱疹(Herpes Zoster, HZ)是由水痘-带状疱疹病毒感染所引起一种急性炎症性皮肤病^[1]。身体单侧簇集水泡、疼痛是HZ患者主要临床表现,尽管多数经及时、积极的治疗后症状有所改善,但仍有相当一部分患者会出现反复、持续性的带状疱疹后神经痛(Post Herpetic Neuralgia, PHN),严重影响患者的生活质量。因此,早期针对高危PHN患者进行风险评估,并予以精准防控和提前干预治疗,对患者的预后改善意义重大^[2]。白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)是机体内典型的促炎因子,其广泛参与神经系统炎症和损伤等过程,并在其中发挥重要调节作用^[3]。而白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)则是机体内重要的炎症因子,有研究显示神经病理性疾病中的疼痛反应程度可能与IL-10的表达水平有关^[4]。另有研究表明,肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor, TNF- α)可能是炎症反应以及疼痛产生中的重要调节因子,与神经病理性疼痛的发生及发展联系紧密^[5]。此外,脉冲射频(Pulsed Radio Frequency, PRF)等新型微创介入技术,因具备高效、高安全性等特点在临床PHN患者的治疗中应用广泛^[6]。本研究特观察比对PRF治疗前后PHN患者血清IL-1 β 、TNF- α 、IL-10水平的变化,并分析治疗前后三者的差值对于PHN患者预后风险的评估价值旨在临床完善PHN患者的诊疗机制提供有效参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年6月至2023年6月三门峡市中心医院疼痛科收治的142例PHN患者为研究对象。纳入标准:①年龄38~73岁、病程1~4个月;②符合《中国带状疱疹诊疗专家共识(2022)》中涉及PHN的诊断标准^[7];③疼痛数字等级评定量表(Numerical

Rating Scale, NRS)评分^[8] ≥ 6 分;④于本院接受高电压脉冲射频(Pulsed Radio Frequency, PRF)治疗;⑤于本院建立完整的电子病例档案表;⑥意识清晰、无精神病史,能与医师正常交流并配合完成各项检查及出院随访。排除标准:①因转院等其他原因中途退出研究者;②合并其他感染性疾病者;③治疗后不愿配合随访调查或随访失联者;④合并严重肿瘤疾病者;⑤因其他原因不适宜接受PRF治疗者。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

由本院3名疼痛科医师通过电子病例档案管理系统,收集和统计所有参试对象的相关资料。其中一般临床资料包含患者的性别、年龄、基础病史(高血压、糖尿病)、急性发作期NRS评分、皮损面积、病程、是否使用间补救镇痛药物;实验室指标包括血清IL-1 β 、TNF- α 以及IL-10表达水平。

1.2.2 指标检测方法

采集参试患者空腹状态下外周静脉血5 mL, 4 $^{\circ}$ C下以5 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm), 随后分离并收集血清,转移至-80 $^{\circ}$ C冰箱储存备检。以双抗体夹心酶联免疫吸附法测定IL-1 β 、TNF- α 以及IL-10水平。 Δ IL-1 β /TNF- α /IL-10= $\frac{\text{IL-1}\beta/\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}_{\text{治疗后}}-\text{IL-1}\beta/\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}_{\text{治疗前}}}{\text{IL-1}\beta/\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}_{\text{治疗前}}}$ ^[9]。

1.2.3 分组标准

对出院后的PHN患者行为期6个月的随访,并根据随访情况分为预后良好组($n=98$)和预后不良组($n=44$)。评估标准:以随访第6个月的NRS加权值评定预后情况,50% $<$ NRS加权值 \leq 100%即为预后良好;NRS加权值 \leq 50%即为预后不良。NRS加权值= $[(\text{治疗前与随访第6个月的NRS评分差值})/\text{治疗前NRS评分}]\times 100\%$ ^[10]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析,

计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两组间行 t 检验;采用单、多因素 Logistic 回归分析 PHN 患者预后的危险因素;患者治疗前后血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 差值预测 PHN 患者预后采用受试者工作特征曲线(ROC)进行分析。当 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PHN 患者治疗前后的血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 水平比较

PHN 患者治疗后的 IL-1 β 、TNF- α 水平均低于治疗前,而 IL-10 水平高于治疗前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PHN 患者治疗前后的血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The serum levels of IL-1 β , TNF- α and IL-10 were compared before and after treatment in PHN group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-10(ng/L)
治疗前	142	6.38 \pm 2.13	18.36 \pm 3.31	99.69 \pm 14.66
治疗后	142	2.47 \pm 1.04	8.33 \pm 0.98	132.38 \pm 22.31
<i>t</i> 值		19.657	34.624	14.592
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.2 PHN 患者预后的单因素分析

两组的病程、皮损面积、是否合并糖尿病、是否使用间补救镇痛药物、治疗前后血清 IL-1 β 、TNF- α 以及 IL-10 差值比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素回归分析影响 PHN 患者预后的独立危险因素

以具备统计学意义的单因素分析结果为自变量,以 PHN 患者预后为因变量,进行多因素回归分析。结果显示,多因素分析结果显示合并糖尿病、治疗前后 IL-1 β 、TNF- α 以及 IL-10 差值减少均是影响 PHN 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 PHN 患者预后的单因素分析 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

Table 2 Single factor analysis of the prognosis of patients with PHN [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

因素	<i>n</i>	预后良好组 (<i>n</i> =98)	预后不良组 (<i>n</i> =44)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)				1.485	0.476
38~49	49	37(37.76)	12(27.27)		
50~61	50	33(33.67)	17(38.64)		
62~73	43	28(28.57)	15(34.09)		
性别				0.592	0.442
男	81	58(59.18)	23(52.27)		
女	61	40(40.82)	21(47.73)		
是否合并高血压				1.106	0.293
是	31	19(19.39)	12(27.27)		
否	111	79(80.61)	32(72.73)		
是否合并糖尿病				16.465	0.000
是	29	11(11.22)	18(40.91)		
否	113	87(88.78)	26(59.09)		
是否使用间补救镇痛药物				6.512	0.011
是	38	20(20.41)	18(40.91)		
否	104	78(79.59)	26(50.09)		
皮损面积				15.065	0.001
<3%	58	46(46.94)	12(27.27)		
3%~5%	44	34(34.69)	10(22.73)		
>5%	40	18(18.37)	22(50.00)		
病程		1.31 \pm 0.48	2.13 \pm 0.86	7.266	0.000
急性发作期 NRS 评分		8.24 \pm 0.83	8.35 \pm 0.76	0.749	0.455
Δ IL-1 β (ng/L)		4.18 \pm 1.07	3.31 \pm 1.14	4.390	0.000
Δ TNF- α (ng/L)		10.86 \pm 2.28	8.17 \pm 2.43	6.370	0.000
Δ IL-10(ng/L)		34.72 \pm 7.36	28.17 \pm 8.28	4.716	0.000

2.4 治疗前后血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 差值对于 PHN 患者预后的预测价值

根据 ROC 曲线分析结果显示,IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 联合检测的曲下面积 0.881,优于单一检测 ($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

3 讨论

HZ 患者常因神经系统受到水痘-带状疱疹病毒侵袭而损伤,发生炎症和坏死,使得神经所支配区域产生强烈疼痛,最终发展为 PHN。PHN 是 HZ

表 3 多因素分析回归影响 PHN 患者预后的独立危险因素

Table 3 Multiple factors analysis of regression independent risk factors affecting the prognosis of patients with PHN

因素	赋值	β 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
合并糖尿病	否=0,是=1	0.742	0.183	16.440	2.100	1.467~3.006	0.000
使用间补救镇痛药物	否=0,是=1	0.835	0.432	3.736	2.305	0.988~5.375	0.053
皮损面积	>5%=0,3%~5%=1,<3%=2	0.983	0.672	2.140	2.672	0.716~9.975	0.144
病程	连续变量	0.874	0.620	1.987	2.396	0.711~8.078	0.159
Δ IL-1 β (ng/L)	连续变量	0.542	0.107	25.658	1.719	1.394~2.121	0.000
Δ TNF- α (ng/L)	连续变量	0.661	0.218	9.194	1.937	1.263~2.970	0.002
Δ IL-10(ng/L)	连续变量	0.584	0.289	4.083	1.793	1.018~3.160	0.004

表4 治疗前后血清IL-1 β 、TNF- α 、IL-10差值对于PHN患者预后的预测价值

Table 4 The predictive value of the difference values of serum IL-1 β , TNF- α and IL-10 before and after treatment for the prognosis of PHN patients

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
Δ IL-1 β (ng/L)	3.830	0.713	0.616~0.810	0.735	0.727	0.000
Δ TNF- α (ng/L)	9.597	0.785	0.702~0.867	0.714	0.705	0.000
Δ IL-10(ng/L)	31.847	0.724	0.630~0.819	0.704	0.682	0.000
联合检测		0.881	0.816~0.945	0.888	0.818	0.000

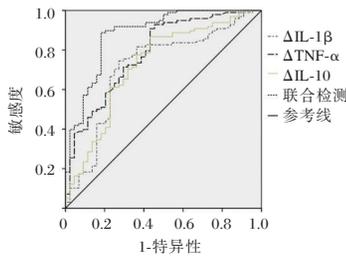


图1 ROC曲线分析
Figure 1 ROC curve

患者最常见的临床并发症之一,其持续发病时间长、且治疗后复发率高,严重影响患者日常工作与生活,因此针对PHN患者的早期预防已成为临床关注的重点。已有研究显示,IL-1 β 、TNF- α 、IL-10等细胞因子可能在神经炎性系统疾病的发生和发展中起着重要调节作用^[11]。基于此,本研究特应用已在临床PHN治疗中收到较好成效的PRF,观察比对PRF治疗前后PHN患者血清IL-1 β 、TNF- α 、IL-10水平的变化,并分析治疗前后三者的差值对于PHN患者预后风险的评估价值,旨在为临床完善PHN患者的诊疗机制提供有效参考。

本研究显示,PHN患者治疗后的IL-1 β 、TNF- α 水平均低于同组治疗前,而IL-10水平高于同组治疗前;且多因素分析结果显示合并糖尿病、治疗前后IL-1 β 、TNF- α 以及IL-10差值减少均是影响PHN患者预后的独立危险因素。吴征元等^[12]研究显示,合并糖尿病会对PHN患者的预后带来严重不利影响。其原因可能与合并糖尿病的PHN患者免疫力较低,使得水痘-带状疱疹病毒易再次激活有关。IL-1 β 、TNF- α 、IL-10均是机体内参与调节多种细胞生理功能的细胞因子,其在疼痛、感染等应激过程中发挥重要作用。IL-1 β 可能参与PHN等神经病理性疼痛的中枢敏化发病机制,其能通过促进前列腺素、P物质等传统致痛物质的释放,并协同致痛物质发挥作用,引起患者持续性疼痛^[13];张文静等^[14]

研究显示,TNF- α 能激活前炎性细胞因子和前损伤性介质,引发一系列级联反应作用于外周神经,起到产生和维持疼痛的作用;此外,Peng等^[15]研究也证实,IL-1 β 、TNF- α 在PHN患者体内出现明显的表达上调,且显著高于非PHN患者;以上均与本研究结论类似。IL-10是一种则是机体重要抗炎因子,目前多数研究认为,IL-10在神经病理性疼痛中主要通过抑制促炎症因子的释放而降低疼痛反应。常成等^[16]研究表明,小胶质细胞可能参与PHN的发生进程,且与胶质细胞在其他病理性疼痛状态中的作用相似。在周围神经损伤后,小胶质细胞激活抗炎(M2)表型极化,可产生IL-10、IFN- β 等抗炎细胞因子,以减轻神经细胞损伤、发挥神经保护作用^[17]。结合以上结论可提示,IL-10水平的下降可能会导致其对IL-6、IL-1 β 等炎症因子的抑制作用降低,进而加剧神经细胞损伤,使得PHN患者神经性疼痛反应增加、病情进一步恶化,不利于预后。故可将其纳入高危PHN患者的监测指标,协助临床医师评估患者预后。本研究进一步分析血清IL-1 β 、TNF- α 、IL-10差值对于PHN患者预后的预测价值,结果显示,IL-1 β 、TNF- α 、IL-10差值以及联合检测的曲下面积分别为0.713、0.785、0.724以及0.881,提示以上指标均对PHN患者预后具备一定的预测价值,与上述观点相符,且联合检测预测价值最高。

综上所述,PHN患者经PRF治疗后,血清中的IL-1 β 、TNF- α 、IL-10水平改善明显,且治疗前后三者的差值对于PHN患者预后风险评估具备较高价值。

参考文献

[1] 吴琦琦,陈丽娟,陈利娟.单磷酸阿糖腺苷联合甘露聚糖肽治疗带状疱疹患者的疗效分析[J].中南医学科学杂志, 2019,47(1):68-70.
 [2] 金鑫,姚永玲,王立鹏,等.襄阳市带状疱疹患者后遗神经痛发生情况及影响因素分析[J].华南预防医学, 2023,49(4):417-420+426.
 [3] 胡滨,王大斌,郭茂.川穹嗪调节SIRT1/AMPK/PGC1 α 信号通路对偏头痛大鼠镇痛作用及神经元损伤的影响[J].天津医药, 2023,51(4):382-387.
 [4] 唐雪琪,卢金森,毛晓芳,等.脊髓白细胞介素-10/ β -内啡肽通路抑制幼年大鼠神经病理性疼痛[J].中山大学学报(医学版), 2019,40(3):351-357.
 [5] Zhu S, Song Q, Yang D, et al. Acupoint application for postherpetic neuralgia with qi stagnation and blood stasis and its effect on related inflammatory factors and 5-HT [J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2024, 44(2):158-162.

原发性高血压患者MHR、MPV及心电图新标准与左心室肥厚的相关性

鲁慧先^{1*} 姚羽² 袁寅³

[摘要] **目的** 探究原发性高血压(EH)患者单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)、平均血小板体积(MPV)及心电图新标准与左心室肥厚(LVH)的关系。**方法** 分析2021年2月至2023年12月期间于南京市第二医院就诊的100例EH患者资料,通过左心室质量指数(LVMI)将其分为伴发左心室肥厚组(LVH组,38例)和未伴发左心室肥厚组(非LVH组,62例)。比较2组患者一般资料、MHR、MPV及心电图新标准(SD+SV4),采用Pearson相关性分析及二元Logistic回归分析MHR、MPV、SD+SV4与EH患者LVMI的关系及EH患者伴发LVH的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析MHR、MPV、SD+SV4对EH患者伴发LVH的预测效能。**结果** 与非LVH组患者比较,LVH组患者高血压病程、BMI、收缩压、WBC、NE、单核细胞、LVMI、MHR、MPV、SD+SV4水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$);MHR、MPV、SD+SV4与EH患者LVMI均呈正相关($P<0.05$);高血压病程、收缩压、MHR、MPV、SD+SV4均是EH患者发生LVH的独立危险因素($P<0.05$);MHR、MPV、SD+SV4联合检测以诊断EH患者发生LVH的曲线下面积为0.939,优于单一检测($P<0.05$)。**结论** MHR、MPV及心电图新标准SD+SV4是原发性高血压患者发生LVH的影响因素,三者联合检测对诊断LVH具有较好的预测价值。

[关键词] 原发性高血压;单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值;平均血小板体积;心电图新标准;左心室肥厚

The correlation between the new standard of MHR, MPV and ECG and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension

LU Huixian^{1*}, YAO Yu², YUAN Yin³

(1. Department of Functional Examination, Nanjing Second Hospital of Jiangsu Province, Nanjing, Jiangsu, China, 210000; 2. Department of Respiratory, Nanjing Second Hospital of Jiangsu Province, Nanjing, Jiangsu, China, 210000; 3. Department of Infectious Diseases, Nanjing Second Hospital of Jiangsu Province, Nanjing, Jiangsu, China, 210000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between the monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR), mean platelet volume (MPV), the new ECG standard and left ventricular hypertrophy (LVH) in patients diagnosed with essential hypertension (EH). **Methods** Data from 100 EH patients admitted to Nanjing Second Hospital from February 2021 to December 2023 were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups: those with left ventricular hypertrophy (LVH group, 38 cases) and those without LVH group (non-LVH group, 62 cases) based on left ventricular mass index (LVMI). General data, MHR, MPV, and a new standard of electrocardiogram (SD+SV4) were compared between the two groups. Pearson correlation and binary logistic regression were used to analyze the relationship between MHR, MPV, SD+SV4 and LVMI in EH patients and the influencing factors of LVH in EH patients.

基金项目:国家自然科学基金(82203561)

作者单位:1. 江苏省南京市第二医院功能检查科,江苏,南京210000

2. 江苏省南京市第二医院呼吸科,江苏,南京210000

3. 江苏省南京市第二医院感染科,江苏,南京210000

*通信作者:鲁慧先, E-mail: njeylhx@163.com

Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the predictive efficacy of MHR, MPV, SD+SV4 in EH patients with LVH. **Results** Compared with patients without LVH, the levels of hypertension duration, BMI, systolic blood pressure, WBC, NE, monocyte, LVMI, MHR, MPV, SD+SV4 in LVH group were higher, the difference was statistically significant ($P<0.05$); MHR, MPV, SD+SV4 were positively correlated with LVMI in EH patients ($P<0.05$). Hypertension duration, systolic blood pressure, MHR, MPV, SD+SV4 were independent risk factors for LVH in EH patients ($P<0.05$). The area under the curve of MHR, MPV, SD+SV4 combined detection to diagnose LVH in EH patients was 0.939, which was better than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** MHR, MPV and the new ECG standard SD+SV4 are influential factors in the development of LVH in patients with essential hypertension. The combined detection of MHR, MPV, and SD+SV4 has shown to have good predictive value for diagnosing LVH.

[KEY WORDS] EH; MHR; MPV; New ECG standard; LVH

左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)是原发性高血压(essential hypertension, EH)患者较为常见的靶器官损害,可能引起严重心律失常、脑卒中、心力衰竭、猝死等严重心脑血管不良事件,威胁患者生命健康^[1]。因此,探索有效指标预测EH患者LVH发生、及时防治对心脏的损害,对于改善EH患者预后具有积极临床意义。有研究表明平均血小板体积(Mean platelet volume, MPV)的升高与代谢综合征、糖尿病、肥胖等多种心血管疾病危险因素有关,在高血压人群中亦可见血小板活化及MPV升高现象^[2]。单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(Monocyte to High density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)可以较好反映血管内慢性炎症状况,而高血压对靶器官造成继发损伤过程中炎症介质引起的内皮损伤扮演着关键角色^[3]。有学者提出心电图新标准 Peguero-Lo Presti 标准较既往LVH诊断常用心电图标准更具优势,但尚存在争议^[4]。本研究旨在探究EH患者MHR、MPV及上述心电图新标准与其伴发LVH的相关性,以探索EH伴发LVH的便捷检测指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取南京市第二医院2021年2月至2023年12月期间收治的EH患者,共纳入100例。纳入标准:①参考2018修订版《中国高血压防治指南》^[5]中高血压病相关标准确诊的EH患者;②年龄 ≥ 18 岁,临床资料真实、完整;③对本研究知情,且自愿签署同意书。排除标准:①继发性高血压、白大衣性高血压患者;②合并心脏疾病如先天性心脏病、扩张性或肥厚性心肌病等患者;③伴有恶性肿瘤、血液系统疾病、糖尿病、感染性疾病、肝肾等重要

脏器功能严重障碍、自身免疫性疾病患者;④近1个月内服用过抗凝、抗血小板聚集等对血小板活性有影响药物患者;⑤合并气胸、心包积液、肺气肿、胸腔积液等疾病可能影响心电图电压患者;⑥精神异常,不能配合完成相关检查者。本研究经南京市第二医院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

通过医院电子病历系统收集整理患者一般资料信息,包括:年龄、性别、血压、高血压病程、体质指数(BMI)、生活史(如吸烟、饮酒)等。

1.2.2 实验室检查

采集患者晨起空腹外周静脉血3 mL用于血常规检查,仪器为Mindray BC-8600 plus全自动血液细胞分析仪;另采集3 mL血样用于血生化检查,仪器为雅培C16000全自动生化分析仪。

1.2.3 心电图检查

仪器为美国GEMAC800多导联心电图分析系统(定标电压=10 mm/mV,走纸速度25 mm/s),患者静息5 min后,平卧,按照仪器说明书正确放置心电图电极,记录体表同步12导联心电图。待基线平稳后测量连续3个及以上完整心动周期,计算均值。按照《心电图测量技术指南》^[6]完成ECG指标的测定及数值计算,心电图LVH诊断新标准^[7]: Peguero Lo-Presti 电压(SD+SV4) ≥ 2.8 mV(男性)或 ≥ 2.3 mV(女性)即诊断LVH阳性。

1.2.4 超声心动图检查

采用Mindray Resona 7EXP彩色多普勒超声诊断系统进行超声心动图检查。患者取平卧、左侧卧位,采集其胸骨旁左心室长轴、心尖四腔等切面图像,在呼气时连续观测3个完整心动周期,取平均值。测量左室舒张末期内径(LVEDD)、

左室舒张末期后壁厚度(LVPWTD)以及舒张末期室间隔厚度(IVSTD),然后代入 Devereux 公式计算左心室质量(LVM)及左心室质量指数(LVMI): $LVM(g) = 0.8 \times 1.04 [(LVEDD + LVPWTD + IVSTD)^3 - LVEDD^3] + 0.6$; $LVMI(g/m^2) = LVM / \text{体表面积}$; $\text{体表面积}(m^2) = 0.0061 \times \text{身高}(cm) + 0.0128 \times \text{体质量}(kg) - 0.1529$ 。根据 LVH 诊断标准^[5], $LVMI \geq 115 g/m^2$ (男性)以及 $\geq 95 g/m^2$ (女性)患者诊断为 LVH, 纳入 LVH 组, 共 38 例, 其余患者归为非 LVH 组, 共 62 例。

1.3 统计学方法

所有数据分析处理均采用统计学软件 SPSS 25.0 完成。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式描述, 比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 形式表示, 比较采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 相关性分析; 多因素 Logistic 回归模型分析 EH 患者伴发 LVH 的独立影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析 MHR、MPV 及心电图新标准对 EH 患者伴发 LVH 的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组患者间性别、年龄、舒张压、吸烟、饮酒比例、TG、LDL-C、HDL-C、淋巴细胞、PLC 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); LVH 组患者高血压病程、BMI、收缩压、WBC、NE、单核细胞、LVMI、MHR、MPV、SD+SV4 均高于非 LVH 组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 EH 患者 MHR、MPV 及心电图新标准与 LVMI 的关系

Pearson 相关性分析显示 EH 患者 MHR、MPV 及 SD+SV4 均与其 LVMI 呈现正相关($r = 0.397$ 、 0.470 、 0.273 , 均 $P < 0.05$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析

多因素回归分析模型以 EH 患者是否出现 LVH 为因变量(是=1, 否=2), 纳入 2.1 中具有统计学差异的指标作为自变量, 结果显示高血压病程、收缩压、MHR、MPV、SD+SV4 均是 EH 患者发生 LVH 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.4 MHR、MPV 及 SD+SV4 对 EH 患者伴发 LVH 的预测价值

ROC 曲线结果显示 MHR、MPV 及 SD+SV4 三

表 1 非 LVH 组与 LVH 组 EH 患者一般资料比较
[$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

Table 1 Comparison of general data of EH patients in the non-LVH group and the LVH group [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

项目	非 LVH 组 ($n=62$)	LVH 组 ($n=38$)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别			1.680	0.195
男	26(41.94)	21(55.26)		
女	36(58.06)	17(44.74)		
年龄(岁)	56.07±7.06	57.15±7.12	0.740	0.461
高血压病程(年)	5.16±1.02	7.28±1.14	9.645	<0.001
BMI(kg/m^2)	26.51±1.79	28.02±2.13	3.807	<0.001
收缩压(mmHg)	145.51±11.75	158.19±14.38	4.806	<0.001
舒张压(mmHg)	90.70±10.32	94.66±13.11	1.678	0.097
吸烟	38(61.29)	25(65.79)	0.205	0.651
饮酒	29(46.77)	21(55.26)	0.679	0.410
TG(mmol/L)	1.83±0.43	1.92±0.54	0.921	0.360
LDL-C(mmol/L)	2.72±0.63	2.96±0.66	1.816	0.072
HDL-C(mmol/L)	1.31±0.26	1.24±0.23	1.364	0.176
WBC($\times 10^9/L$)	6.12±1.61	7.02±1.71	2.650	0.009
NE($\times 10^9/L$)	3.59±1.24	4.23±1.33	2.437	0.017
单核细胞($\times 10^9/L$)	0.42±0.13	0.53±0.11	4.367	<0.001
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.86±0.47	2.06±0.61	1.841	0.069
PLC($\times 10^9/L$)	218.79±61.45	217.04±59.83	0.140	0.889
LVMI(g/m^2)	88.97±17.86	137.52±22.91	11.832	<0.001
MHR	0.32±0.09	0.43±0.12	5.216	<0.001
MPV(fL)	9.32±1.05	10.83±1.14	6.756	<0.001
SD+SV4	2.12±0.66	2.75±0.81	4.245	<0.001

表 2 EH 患者伴发 LVH 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of LVH in EH patients

因素	β	<i>S.E</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
高血压病程 (连续变量)	0.762	0.319	5.706	2.143	1.147~4.004	0.017
BMI (连续变量)	0.834	0.437	3.642	2.303	0.978~5.422	0.056
收缩压 (连续变量)	0.027	0.013	4.314	1.027	1.002~1.054	0.038
WBC (连续变量)	1.121	1.036	1.171	3.068	0.403~23.373	0.279
NE (连续变量)	1.312	1.092	1.444	2.578	0.437~31.574	0.230
单核细胞 (连续变量)	0.947	0.128	54.737	2.578	2.006~3.313	1.378
MHR (连续变量)	1.158	0.413	7.862	3.184	1.417~7.153	0.005
MPV (连续变量)	0.786	0.221	12.649	2.195	1.423~3.384	<0.001
SD+SV4 (连续变量)	0.583	0.229	6.481	1.791	1.144~2.806	0.011

者联合检测预测 EH 患者伴发 LVH 的 AUC 为 0.939, 高于三者单独检测($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表3 MHR、MPV及SD+SV4对EH患者伴发LVH的预测价值

Table 3 Predictive value of MHR, MPV and SD+SV4 in EH patients with LVH

指标	AUC	截断值	敏感度	特异度	95% CI	P值
MHR	0.754	0.395	82.3	63.2	0.652-0.856	<0.001
MPV	0.831	10.130	80.6	73.7	0.752-0.910	<0.001
SD+SV4	0.715	2.610	79.0	55.3	0.611-0.820	<0.001
联合检测	0.939		83.9	89.5	0.895-0.983	<0.001

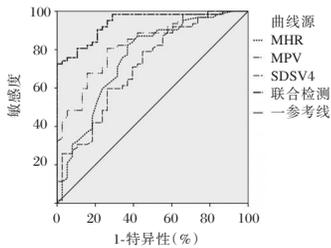


图1 ROC曲线
Figure 1 ROC curve

3 讨论

LVH是发生心血管不良事件的独立危险因素,高血压患者合并LVH不利于患者预后,可能引起患者冠状动脉血流储备降低、左心室功能下降、增加心律失常、心力衰竭、脑卒中等心血管不良事件甚至死亡风险^[8]。及早发现以给予相应治疗,可以延缓或逆转心室重构、改善患者预后,降低其不良事件发生风险。当前对LVH诊断临床常用方法主要是心电图以及超声心动图,但心电图指标敏感度低使得检出率低下,而超声心动图对设备及人员经验、技术要求较高,应用局限^[9]。因此有必要进一步探寻经济、便捷的检测指标,以提高临床对EH患者LVH发生的诊疗效率。

MHR是与内皮功能密切相关的两个指标:单核细胞计数和HDL-C的比值,近年来的研究表明其可以有效的动态反映出机体炎症趋势。单核细胞是体内分泌促炎因子最活跃的细胞,参与动脉粥样硬化形成以及血管内炎症反应的发生;而HDL-C则是动脉粥样硬化的保护因子,在机体抗炎、抗氧化机制中具有重要作用^[10]。MPV是临床血常规检测报告中一项重要的小血小板参数,可以间接反映血小板活性,而血小板的活化在心血管事件的发生进展机制中具有关键作用^[11]。有研究报道在高血压患者中其MPV水平较正常人群升高,表明EH患者体内血小板处于活化状态,而血小板活化、内皮细胞损伤可能诱导患者血栓发生,

从而增加其心脑血管疾病风险^[12],因此或可通过MPV水平的增加评估或诊断EH患者是否发生LVH。洪秋红等^[13]研究显示在EH患者中MPV水平显著升高,且可能与患者LVH发生有关。本研究结果提示MHR、MPV可能参与EH患者LVH的发生发展,与既往研究结果相合。进一步进行多因素Logistic回归分析,结果显示二者确系EH患者发生LVH的独立危险因素,绘制ROC曲线分析其预测效能,结果显示MHR、MPV的AUC分别为0.754、0.831,且二者敏感度均在80%以上,表明MHR、MPV对EH患者发生LVH具有良好的预测价值。

近年来有学者提出12导联心电图振幅最大的S波(SD)可以很好反应负向S波的动态变化情况,或可成为LVH诊断最精确的单导联心电图,并提出新的LVH诊断心电图标准:即男性:SD+SV4≥2.8 mV;女性:SD+SV4≥2.3 mV^[14]。有相关研究表明该标准与既往用心电图诊断标准相比,具有更高的敏感度,诊断效能高于经典的心电图电压标准^[15]。本研究中SD+SV4同样与EH患者LVMI值呈明显正相关,亦是EH患者发生LVH的独立危险因素,其用于诊断EH患者发生LVH的AUC为0.715,敏感度为79%,进一步证实了该新标准的有效性。本研究还将SD+SV4与MHR、MPV建立联合检测模型,研究结果显示三者联合诊断的AUC为0.939,敏感度及特异度均高于三者单一检测。在基层医疗机构中,在不具备超声检测设备及专业技术人员的情况下,或可通过三者的联合检测,充分利用心电图检查,完成LVH的早期筛查。

综上所述,EH患者MHR、MPV水平以及新的心电图诊断标准与其LVH的发生密切相关,三者的检测便捷经济,对EH患者LVH均具有良好诊断价值,可作为EH患者LVH的风险筛查指标,三者联合检测的效能更好。但本研究为回顾性研究,且纳入样本量较少,结果存在一定偏倚风险,后续应进一步开展大样本、多中心的前瞻性研究进一步验证结果。

参考文献

[1] Moidu S, Oomen AT, Pillai G, et al. Microalbuminuria as an Independent Risk Factor for Developing Concentric Left Ventricular Hypertrophy in Primary Hypertension: A Single-Center Observational Study From South India [J]. Cureus, 2022, 14(1):e21119.

- [2] Alpsyoy Ş, Gökçek S, Özkaramanlı Gür D, et al. The relationship between mean platelet volume and reverse dipping blood pressure pattern in patients with essential hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2021, 43(7):671-676.
- [3] 郎勇, 冉迅, 屈模英. 单核细胞高密度脂蛋白比值、血清尿酸水平与冠心病患者冠脉狭窄程度的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(9):1184-1186+1191.
- [4] Yu Z, Song J, Cheng L, et al. Peguero-Lo Presti criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0246305.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):24-56.
- [6] 郭继鸿, 王思让, 谭学瑞, 等. 心电图测量技术指南[J]. *实用心电图学杂志*, 2019, 28(2):77-86.
- [7] Gürdal A, Keskin K, Sığırcı S, et al. Assessment of electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in the octogenarian population [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(1):e13643.
- [8] 李洋, 杨思进, 徐厚平, 等. 原发性高血压患者血清自噬相关蛋白 9a、半乳糖凝集素-3 与左心室肥厚的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(16):2071-2076.
- [9] Tadic M, Cuspidi C, Grassi G. The influence of sex on left ventricular remodeling in arterial hypertension [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(6):905-914.
- [10] 桑婉玥, 王雪华, 李红军, 等. 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值对中青年原发性高血压患者左心室肥厚的筛检价值[J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(11):1118-1122.
- [11] Sato M, Asagai S, Harada G, et al. Platelet volume indices correlate to severity of heart failure and have prognostic value for both cardiac and thrombotic events in patients with congenital heart disease [J]. *Heart Vessels*, 2022, 37(12):2107-2118.
- [12] 耿子悦, 许雪丹, 王秋红, 等. 不同血压水平人群中血小板参数与新发脑卒中发生风险的关联性研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(9):1580-1585.
- [13] 洪秋红, 杨明, 施晓芸, 等. 原发性高血压患者平均血小板体积的变化及其与左心室肥厚的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(6):525-530.
- [14] Gamrat A, Trojanowicz K, Surdacki MA, et al. Diagnostic Ability of Peguero-Lo Presti Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Criterion in Severe Aortic Stenosis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13):2864.
- [15] 马艳, 蒋雨枫, 周亚峰. 新的心电图诊断标准 RL I +SV4 和 SD+SV4 对高血压合并左心室肥厚的诊断价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(8):691-698.

(上接第 1857 页)

- [6] Pi ZB, Zhang JK, Peng Y, et al. [The efficacy of ultrasound-guided spinal nerve posterior ramus pulsed radiofrequency treatment for aged lower back post-herpetic neuralgia] [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018, 98(10):733-737.
- [7] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心. 中国带状疱疹诊疗专家共识(2022版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55(12):1033-1040.
- [8] Stjernberg-Salmela S, Karjalainen T, Juurakko J, et al. Minimal important difference and patient acceptable symptom state for the Numerical Rating Scale (NRS) for pain and the Patient-Rated Wrist/Hand Evaluation (PRWHE) for patients with osteoarthritis at the base of thumb [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2022, 22(1):127.
- [9] 袁峰, 张书力, 李少军, 等. 血清 miR-21、缺氧诱导因子-1 α 水平在带状疱疹患者治疗前后变化及评估后遗神经痛的分析[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(3):364-368.
- [10] 何磊, 张悦, 欧册华, 等. A型肉毒毒素联合脉冲射频治疗带状疱疹后神经痛的疗效及安全性[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(6):833-837.
- [11] 徐清榜, 姚尚龙. Th17 细胞及相关细胞因子在神经病理性疼痛中的研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(1):64-66.
- [12] 吴征元, 王溢文, 孙悦, 等. 糖尿病对带状疱疹后神经痛患者的预后影响及其危险因素研究[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(14):1805-1810.
- [13] 付强, 郑宝森. 脉冲射频治疗老年带状疱疹后神经痛的疗效及对血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(4):931-932.
- [14] 张文静, 刘鏊, 王珺楠, 等. 短时程脊髓电刺激治疗带状疱疹相关性神经痛预后分析[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(4):258-267.
- [15] Peng Q, Guo X, Luo Y, et al. Dynamic Immune Landscape and VZV-Specific T Cell Responses in Patients With Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:887892.
- [16] 常成, 宋燕. 甘草酸铵对带状疱疹后遗神经痛大鼠 GLP-1R/IL-10/ β -内啡肽通路及脊髓背角小胶质细胞活化的影响[J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(1):81-87.
- [17] Wu HY, Tang XQ, Mao XF, et al. Autocrine Interleukin-10 Mediates Glucagon-Like Peptide-1 Receptor-Induced Spinal Microglial β -Endorphin Expression [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(48):11701-11714.

哌拉西林钠舒巴坦联合乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗急性支气管炎的疗效分析

殷海珍* 高艳如 郭阿林

[摘要] **目的** 探讨哌拉西林钠舒巴坦静脉滴注联合乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗急性支气管炎的疗效及对外周血免疫球蛋白、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、血清淀粉样蛋白(SAA)的影响。**方法** 选取2021年2月至2024年2月期间于南京医科大学第四附属医院儿科接受治疗的急性支气管炎患儿202例,根据随机数字表法分为对照组($n=101$,采用乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗)和研究组($n=101$,采用哌拉西林钠舒巴坦静脉滴注联合乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗)。比较两组疗效、细菌清除率、免疫球蛋白、PLR和SAA水平。**结果** 研究组的治疗总有效率为92.08%,高于对照组的78.22%,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组细菌清除率为94.06%,较对照组的81.19%高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)水平均上升,且研究组上升幅度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组PLR、SAA水平均下降,且研究组下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 哌拉西林钠舒巴坦联合乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗急性支气管炎能增强临床疗效,提高细菌清除率,提升免疫功能,减轻机体炎性反应。

[关键词] 哌拉西林钠舒巴坦;乙酰半胱氨酸;雾化吸入;急性支气管炎

Efficacy of piperacillin and sulbactam combined with acetylcysteine aerosol inhalation in the treatment of acute bronchitis

YIN Haizhen*, GAO Yanru, GUO Alin

(Department of Pediatrics, the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210031)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the efficacy of piperacillin and sulbactam intravenous infusion combined with acetylcysteine aerosol inhalation in the treatment of acute bronchitis and the effects on peripheral blood immunoglobulin, platelet/lymphocyte ratio (PLR) and serum amyloid protein (SAA). **Methods** A total of 202 children with acute bronchitis treated in the Department of Pediatrics, at the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from February 2021 to February 2024 were selected. They were divided into two groups: a control group ($n=101$) receiving acetyl cysteine atomized inhalation treatment, and a treatment group ($n=101$) receiving intravenous administration of Piperacillin and sulbactam in combination with acetyl cysteine inhalation. The efficacy, bacterial clearance, immunoglobulin, PLR and SAA levels were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the treatment group was 92.08%, which was higher than that of the control group (78.22%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The bacterial clearance rate of the treatment group was 94.06%, which was higher than that of the control group (81.19%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) in both groups were increased, and the increases in the treatment group were greater than those in the acetylcysteine group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the levels of PLR and SAA in both groups

基金项目:南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK21250)

作者单位:南京医科大学第四附属医院儿科,江苏,南京210031

*通信作者:殷海珍, E-mail: zhuguang@163.com

decreased, and the decrease rate in the treatment group was greater than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Piperacillin and sulbactam combined with acetylcysteine atomized inhalation in the treatment of acute bronchitis can enhance clinical efficacy, increase bacterial clearance, improve immune function, and reduce inflammatory response.

[KEY WORDS] Piperacillin and sulbactam; Acetylcysteine; Atomizing inhalation; Acute bronchitis

急性支气管炎是由细菌等病原体感染引起的气管-支气管黏膜的急性炎症,多见于儿童,表现为发热、咳嗽及多种呼吸道症状^[1]。目前临床上对小儿急性支气管炎的治疗暂无特效性药物,且本病具有反复性,易引起机体免疫功能紊乱,常规对症干预如抗感染、止咳、祛痰及退热等的疗效欠佳^[2]。哌拉西林钠舒巴坦是由哌拉西林和舒巴坦组成的复方制剂,其中哌拉西林钠是半合成青霉素类抗菌药物,能通过抑制细菌细胞壁的合成而发挥抗菌作用,舒巴坦属于 β 内酰胺酶抑制剂,可以保护 β 内酰胺类抗菌药物活性,二者联合使用能有效清除机体病原菌,调节机体淋巴亚群水平,提高免疫功能^[3]。乙酰半胱氨酸是一种黏痰溶解剂,乙酰半胱氨酸雾化吸入在快速溶解黏性痰液的同时还具有抗炎、抗氧化、免疫调节等效果^[4]。本研究探讨哌拉西林钠舒巴坦静脉滴注联合乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗急性支气管炎的疗效及对外周血免疫球蛋白、血小板/淋巴细胞比值(Platelet/lymphocyte ratio, PLR)、血清淀粉样蛋白(Serum amyloid A, SAA)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年2月至2024年2月期间于南京医科大学第四附属医院儿科接受治疗的急性支气管炎患儿202例,根据随机数字表法分为对照组($n=101$)和研究组($n=101$)。纳入标准:①符合《急性气管-支气管炎基层诊疗指南(2018年)》中急性支气管炎诊断标准^[5];②年龄1~13岁;③入组前急性支气管炎症状出现时间不超过3d;④所有患儿家属均签署知情同意书。排除标准:①合并肺炎等其他呼吸系统疾病;②合并严重心肺功能异常;③合并衣原体等其他病原体感染;④近期接受过抗感染治疗;⑤对哌拉西林钠舒巴坦和乙酰半胱氨酸存在禁忌症。本研究经南京医科大学第四附属医院医学伦理委员会批准通过(伦理批号:20240614-K070)。

1.2 治疗方法

两组均予以退热、补充电解质等常规治疗。对照组采用乙酰半胱氨酸溶液(扬子江药业集团江苏紫龙

药业有限公司,国药准字H20243641,规格:3 mL:0.3 g)雾化吸入治疗,2次/d。研究组在对照组基础上采用哌拉西林钠舒巴坦(海南美兰史克制药有限公司,国药准字H20213881,规格:2.5 g, C23H27N5O7S 2.0 g与C8H11NO15S 0.5 g)治疗,按100 mg/kg将哌拉西林钠舒巴坦按溶于100 mL 0.9g氯化钠溶液中,行静脉滴注,2次/d。两组均连续治疗1周。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效^[6]

参照《诸福棠实用儿科学》^[6]将疗效分为三个等级,显效:治疗1周后发热、鼻塞、流涕、咳嗽及咯痰等症状评分降低70%以上,血常规、炎症因子等指标恢复正常;有效:治疗1周后症状评分下降30%~70%,血常规、炎症因子等指标明显改善;无效:治疗1周后症状评分下降幅度未达标,血常规、炎症因子等指标无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 细菌清除率

分别于治疗前与治疗1周后采集患儿清晨第一口深部痰液,置于无菌广口瓶中送至我院检验科进行痰培养,采用Smart MS 5020全自动微生物谱检测仪器(珠海迪尔生物工程股份有限公司)进行病原菌株数鉴定。病原菌鉴定依照《全国临床检验操作规程》^[7]进行。细菌清除效果的评定参照《抗菌药物临床应用指导原则》^[8]:完全清除,病原菌全部清除;部分清除,病原菌计数减少;未清除:病原菌未减少且再生未受影响;细菌清除率=(完美清除例数+部分清除例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 实验室检查

分别于治疗前与治疗1周后采集患儿空腹静脉血3 mL,静置30 min后采用离心机(广州沪瑞明仪器有限公司)以3 500 r/min离心10 min(离心半径为13.5 cm),采用免疫比浊法检测免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白M(Immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)、SAA水平;采用全自动血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测血小板、淋巴细胞计数,并计算PLR值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件处理数据, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间采用 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 描述, 采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗 1 周后研究组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效对比 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	101	26(25.74)	53(52.48)	22(21.78)	79(78.22)
研究组	101	36(35.64)	57(56.44)	8(7.92)	93(92.08)
χ^2 值					7.673
P 值					0.006

2.2 两组细菌清除率比较

治疗 1 周后研究组细菌清除率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 细菌清除率对比 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of bacterial clearance [$n(\%)$]

组别	n	完全清除	部分清除	未清除	总清除率
对照组	101	58(57.43)	24(23.76)	19(18.81)	82(81.19)
研究组	101	70(69.31)	25(24.75)	6(5.94)	95(94.06)
χ^2 值					7.715
P 值					0.006

表 3 免疫球蛋白水平对比 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

Table 3 Comparison of immunoglobulin levels ($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	n	IgA		IgM		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	101	0.67±0.17	0.80±0.22 ^a	0.65±0.12	0.82±0.26 ^a	5.87±0.76	8.89±0.91 ^a
研究组	101	0.65±0.18	0.89±0.26 ^a	0.64±0.17	1.66±0.31 ^a	5.83±0.81	9.97±0.95 ^a
t 值		0.812	2.656	0.483	20.865	0.362	8.251
P 值		0.418	0.009	0.630	<0.001	0.718	<0.001

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 4 PLR、SAA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of PLR and SAA levels ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PLR		SAA(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	101	132.17±13.26	112.24±10.22 ^a	31.36±3.51	11.16±2.17 ^a
研究组	101	135.02±12.98	96.47±10.31 ^a	30.58±3.47	6.42±1.90 ^a
t 值		1.544	10.917	1.588	16.516
P 值		0.124	<0.001	0.114	<0.001

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组免疫球蛋白水平比较

治疗 1 周后对照组与研究组 IgA、IgM、IgG 水平均上升, 且研究组上述指标水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组 PLR、SAA 水平比较

治疗 1 周后对照组与研究组 PLR、SAA 水平均下降, 且研究组上述指标水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

急性支气管炎是儿童时期常见病, 因其具有起病急、病情发展迅速且易反复发作的特性, 若不及时有效治疗, 易引发急性肺炎和阻塞性肺气肿等并发症, 严重影响患儿身心健康^[9]。由于小儿支气管管腔狭窄, 纤毛运动能力差, 当支气管炎发生时, 病原体产生的高黏度痰液会限制患儿支气管黏膜上纤毛运动, 导致分泌物滞留、支气管痉挛的发生, 甚至出现气道阻塞等危象, 严重影响了病情转归。因此对于急性支气管炎的治疗, 止咳、抗感染的同时减少痰液生成、降低痰液黏度, 促进痰液排出尤其重要^[10]。

PLR 是系统性炎症指标, 可用于反映炎症与免疫间的平衡状态, 对呼吸系统疾病的预后和转归具有一定评估价值^[11]。SAA 是一种急性反应蛋白, 其浓度会在炎性反应状态下明显增高, 可用于反映机体炎症水平^[12]。本研究结果显示, 治疗后两组均疗效确切, 且都能在一定程度上清除病菌,

降低 PLR、SAA 等炎症指标的水平,表明新型强效化痰药乙酰半胱氨酸对儿童畸形支气管炎具有良好疗效。酰半胱氨酸的主要给药方式是雾化吸入,给药后可直达病灶,提高局部药物浓度,减少痰液分泌,并通过分子中的巯基使痰液中糖蛋白多肽链的二硫键断裂,促使黏稠痰液溶解^[13]。而黏稠度下降有利于痰液排出,进而改善了肺部功能,降低机体炎症反应,发挥乙酰半胱氨酸的强效抗炎作用^[14]。

此外,相较于对照组,研究组炎症指标水平更低,具有更高的疗效及细菌清除率,表明哌拉西林钠舒巴坦联合乙酰半胱氨酸具有一定的协同增效作用。哌拉西林钠舒巴坦是临床治疗肺炎的常用抗生素之一,可通过抑制细菌拓扑异构酶和 DNA 螺旋酶,进一步抑制细菌 DNA 复制和转录,并且能有效清除肺炎衣原体、金黄色葡萄球菌及肺炎链球菌等菌群^[15]。哌拉西林钠舒巴坦由哌拉西林和舒巴坦组成,其中哌拉西林能阻断细菌细胞壁合成从而起到杀菌作用,舒巴坦则可防止耐药菌对青霉素和头孢菌素类抗生素的破坏,二者结合能增强抗菌效果,降低炎症反应。哌拉西林钠舒巴坦与乙酰半胱氨酸联用不仅能改善咳嗽、咯痰等相关症状,还能进一步提高细菌清除效果,降低机体炎症反应,改善患儿相关症状,达到提高临床疗效的目的。

免疫球蛋白是反映人体免疫功能的重要指标,其中 IgG 是人体含量最高的一种免疫球蛋白,是参与机体免疫反应的主要物质;IgM 是初次体液免疫中产生最早的抗体,在早期免疫防御中起到关键作用;IgA 在血清中含量较低,广泛分布在黏膜表面,主要针对呼吸道、泌尿道等黏膜的病原体感染^[16]。在本研究结果中,治疗后两组 IgA、IgM、IgG 水平均上升,这是因为乙酰半胱氨酸可增强纤维蛋白与其补体的合成能力,有效提高 IgG、IgA 等免疫球蛋白水平,进而提高机体免疫功能^[17]。而研究组上升幅度大于对照组,表明乙酰半胱氨酸与哌拉西林钠舒巴坦联合使用具有强效抗菌作用,通过减轻炎症反应对机体免疫功能的不良影响,从而增强患儿免疫能力,有助于急性支气管炎的病情康复。

综上所述,哌拉西林钠舒巴坦联合乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗急性支气管炎能增强临床疗效,提高细菌清除率,增强机体免疫功能,减轻机体炎性反应。

参考文献

- [1] 韦汉才,袁彬. 麻银汤对急性支气管炎患儿肺功能及炎症因子影响研究[J]. 四川中医, 2020,38(1):97-100.
- [2] 朱珊,田新磊,赵文锦. 基于 Nfr2/HO-1 信号通路探讨清肺止咳方对急性支气管炎模型小鼠的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2021,42(6):580-588.
- [3] 徐文俊,赖汉鹏,孙家艳,等. 华法林与哌拉西林酶抑制剂复合制剂的相互作用研究[J]. 中国临床药理学研究, 2023,39(13):1866-1869.
- [4] Shi ZC, Puyo CA. N-acetylcysteine to combat COVID-19: an evidence review [J]. Ther Clin Risk Manag, 2020, 16: 1047-1055.
- [5] 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. 急性气管-支气管炎基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019,18(4):314-317.
- [6] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2015:1251-1252.
- [7] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2015:67-70.
- [8] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[J]. 中国中医药现代远程教育, 2005, 3(2):13-15.
- [9] Zhong NS, Liu YN. Respiratory Diseases [M]. 2nd Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.
- [10] 李楠,耿少怡,王小芳,等. 连花清咳片治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证有效性和安全性的随机、开放、平行对照、多中心临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024,30(10):90-94.
- [11] 肖红雯,彭勇,周洪伟,等. 血必净注射液联合哌拉西林钠舒巴坦治疗老年重症肺炎的疗效及其对炎症因子和免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021,41(19):4218-4221.
- [12] Li ZL, Qu Y, Yang Y, et al. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Clin Otolaryngol, 2021,46(2):395-405.
- [13] 刘逸琳,孙静敏,丁俊丽. 雾化吸入乙酰半胱氨酸联合支气管镜在儿童肺炎支原体肺炎中的应用[J]. 安徽医科大学学报, 2023,58(3):515-518+522.
- [14] 俞昌赫,甘甜,宋红嘉. N-乙酰半胱氨酸联合硫酸特布他林片辅助常规治疗老年 COPD 并呼吸衰竭对功能康复及 β 2-MG、CHE 血清水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022,42(6):1385-1389.
- [15] Zeng SS, Han MR, Liu F, et al. Correlation between the positive rate of SAA in children with respiratory tract infection and ambient temperature [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021,28(43):61072-61079.
- [16] 杨全,赵蓉苑,李跃昌,等. 肾病综合征患者血清 IgG、IgM、IgA 水平变化及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020,12(9):1152-1154+1162.
- [17] 胡杨,刘春峰. 儿童肺炎支原体相关肺外并发症临床表现及发病机制[J]. 中国小儿急救医学, 2021,28(1):7-11.

FSH/LH、25(OH)D及AMH对卵巢储备功能及体外受精-胚胎移植结局的预测

吴媛媛* 张瑜 李朋粉

[摘要] **目的** 探讨卵泡刺激素/黄体生成素(FSH/LH)、25-羟维生素D[25(OH)D]及抗苗勒氏管激素(AMH)对卵巢储备功能及体外受精-胚胎移植(IVF-ET)结局的预测价值。**方法** 选取2020年8月至2022年9月于郑州大学第二附属医院行IVF-ET助孕女性112例,根据获卵数分为3个亚组:低反应组(获卵个数 ≤ 3)36例、正常反应组(获卵个数4~15)48例,高反应组(获卵个数 ≥ 16)28例。对比不同卵巢反应者FSH/LH、25(OH)D、AMH水平;根据COH方案治疗后14d人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平,判断患者妊娠结局,收集不同妊娠结局患者临床资料[年龄、不孕类型、不孕病程、优质胚胎数、获卵总个数、受精率、移植胚胎数、LH/FSH、25(OH)D及AMH水平];采用二元Logistic回归分析影响不良妊娠结局的危险因素;计算FSH/LH、25(OH)D、AMH单一及联合对患者不良结局的预测效果。**结果** 不同卵巢反应者中FSH/LH、25(OH)D及AMH水平比较:高反应组>正常反应组>低反应组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。112例患者中,正常妊娠组77例和非正常妊娠组35例。两组不孕类型、优质胚胎数、不孕病程、获卵总个数、受精率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组Gn用量、年龄、移植胚胎数、FSH/LH、25(OH)D及AMH水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。二元Logistic回归分析显示:Gn用量(≥ 2014.58 U)、年龄(≥ 39 岁)、FSH/LH(≥ 1.8)、移植胚胎数(≥ 1.34 个)、25(OH)D(≥ 25.05 $\mu\text{g/L}$)及AMH(≥ 2.92 ng/mL)为影响妊娠结局的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC结果显示,FSH/LH、25(OH)D、AMH联合预测妊娠结局的敏感度和特异度分别为0.812、0.755, $AUC = 0.827$ (95% $CI: 0.731 \sim 0.923$),明显高于三指标单独预测($P < 0.05$)。**结论** FSH/LH、25(OH)D、AMH水平在高卵巢反应中呈升高状态,三者可作为监测、预防行IVF-ET助孕女性不良妊娠结局的重要指标,且联合预测价值更高。

[关键词] 卵泡刺激素/黄体生成素; 25-羟维生素D; 卵巢储备功能; 抗苗勒氏管激素; 体外受精-胚胎移植

Prediction of ovarian reserve function and in vitro fertilization-embryo transfer outcome by FSH/LH, 25(OH)D and AMH

WU Yuanyuan*, ZHANG Yu, LI Pengfen

(Department of Reproductive Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450014)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of ovarian reserve function and the outcome of in vitro fertilization embryo transfer (IVF-ET) by follicle stimulating hormone/Luteinizing hormone (FSH/LH), 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and Anti Miillerian Hormone (AMH) detection. **Methods** 112 pregnant women who underwent IVF-ET assisted pregnancy in the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from August 2020 to September 2022 were selected, the assisted pregnancy were divided into 3 subgroups according to the number of eggs retrieved: low response group (number of retrieved eggs ≤ 3) with 36 cases, normal response group (number of retrieved eggs 4-15) with 48 cases, the high response group (number of retrieved eggs ≥ 16) with 28 cases. The FSH/LH, 25(OH)D, and AMH levels of patients with different ovarian

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20230319)

作者单位:郑州大学第二附属医院生殖医学部,河南,郑州450014

*通信作者:吴媛媛, Email:wy32973@163.com

responders were compared; judged the pregnancy outcomes of patients based on the human chorionic gonadotropin (β -HCG) levels 14 days after treatment with the COH regimen, and collected clinical data of patients with different pregnancy outcomes [age, type of infertility, duration of infertility, number of high-quality embryos, total number of retrieved eggs, fertilization rate, number of transplanted embryos, LH/FSH, 25(OH)D and AMH levels]; the binary Logistic regression analysis was used to risk factors affecting adverse pregnancy outcomes; the predictive value of FSH/LH, 25(OH)D, and AMH alone and combined on adverse pregnancy outcomes was analyzed. **Results** Comparison of FSH/LH, 25(OH)D and AMH levels among different ovarian responders: high response group >normal response group >low response group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Among the 112 patients, 77 were in the normal pregnancy group and 35 were in the abnormal pregnancy group. There was no statistically significant difference in the type of infertility, number of high-quality embryos, duration of infertility, total number of retrieved eggs, and fertilization rate between the two groups ($P>0.05$); there were statistically significant differences in Gn dosage, age, number of transplanted embryos, FSH/LH, 25(OH)D and AMH levels between the two groups ($P<0.05$). Gn dosage (≥ 2014.58 U), age (≥ 39 years), FSH/LH (≥ 1.8), number of transplanted embryos (≥ 1.34), 25(OH)D (≥ 25.05 $\mu\text{g/L}$) and AMH (≥ 2.92 ng/mL) were independent risk factors for pregnancy outcome ($P<0.05$). The ROC results showed that the sensitivity and specificity of the three combined to predict pregnancy outcomes were 0.812 and 0.755 respectively. The $AUC=0.827$ (95% CI: 0.731-0.923), which was significantly higher than predicted by the three indexes alone ($P<0.05$). **Conclusion** FSH/LH, 25(OH)D, and AMH levels are elevated in high ovarian response, which can also be used as important indicators for monitoring and preventing adverse pregnancy outcomes in women undergoing IVF-ET assisted pregnancy, and the combined predictive value of the three is higher.

[KEY WORDS] FSH/LH; 25(OH)D; Ovarian reserve function; AMH; IVF-ET

相关研究报道,随着高龄女性生育能力的下降,不孕率也逐渐上升^[1]。体外受精-胚胎移植(In vitro fertilization embryo transfer, IVF-ET)是临床治疗不孕女性的辅助生殖技术,在临床中发现,部分进行IVF-ET后孕妇由于自身激素水平的原因为,易导致IVF-ET术后出现受孕失败。故对于行IVF-ET助孕女性卵巢储备功能准确评估极其重要,可对IVF-ET及临床治疗方案起到指导作用^[2]。临床证实卵泡刺激素/黄体生成素(follicle stimulating hormone/Luteinizing hormone, FSH/LH)比值可作为预测卵巢储备功能指标,FSH/LH比值的升高提示着女性卵巢储备功能的降低。近年来有研究报道,25-羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]水平与卵巢、子宫内膜等均存在一定关联,其水平与卵巢分泌激素紧密联系^[3]。抗苗勒氏管激素(Anti Mullerian hormone, AMH)可反映卵巢储备功能,且不受月经时间、周期等因素影响^[4]。本文旨在探讨FSH/LH、25(OH)D及AMH检测对卵巢储备功能及IVF-ET结局的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年8月至2022年9月于郑州大学第

二附属医院行IVF-ET助孕女性112例,年龄38~49岁,平均年龄(43.59 \pm 2.29)岁,平均不孕病程(3.98 \pm 1.26)年。纳入标准:①均符合《高龄女性不孕诊治指南》^[5];②临床资料无缺乏;③均行控制性超排卵技术(Controlled ovarian hyperstimulation, COH)方案治疗者;④经影像学检查为无子宫内腺异位、卵巢囊肿等疾病者。排除标准:①恶性肿瘤及肝、肾功能不全者;②近期有腹盆腔手术、放化疗等治疗者;③生殖系统有感染者;④其他问题导致的不孕症。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

1.2 方法

在月经周期第1~3 d内抽取患者空腹静脉血液5 mL,静置30 min,离心(3 000 rpm, 10 min,离心半径10 cm),取上清置于-20 $^{\circ}\text{C}$ 环境待检。采纳全自动发光分析仪(武汉明德生物有限公司)通过电化学发光法检测25(OH)D水平,通过酶联免疫吸附法检测AMH,通过放射免疫法检测FSH、LH、雌二醇(estrogen E₂, E₂)。经COH方案治疗后14 d通过免疫荧光法检测人绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, β -HCG)。

1.3 观察指标

①112例行IVF-ET助孕女性根据获卵数分为

分为3个亚组:低反应组(获卵个数 ≤ 3 个)36例、正常反应组(获卵个数4~15个)48例,高反应组(获卵个数 ≥ 16 个)28例。对比不同卵巢反应者FSH/LH、25(OH)D、AMH水平。②根据COH治疗方案治疗后14d β -HCG水平判断患者妊娠结局, β -hCG ≥ 10 U/L为正常妊娠, β -hCG < 10 U/L为非正常妊娠^[6]。收集比较不同妊娠结局患者临床临床资料[年龄、不孕类型、不孕病程、优质胚胎数、获卵总个数、受精率、移植胚胎数、LH/FSH、25(OH)D及AMH水平]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,采用 t 检验,多组间采用 F 检验,进一步两两比较采用SNK-Q检验;计数资料通过 $n(\%)$ 描述,并采用 χ^2 检验;采用二元Logistic回归分析影响不良妊娠结局危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析FSH/LH、25(OH)D、AMH单一及联合对患者不良妊娠结局的曲线下面积;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同卵巢反应者FSH/LH、25(OH)D及AMH水平比较

不同卵巢反应者中FSH/LH、25(OH)D及AMH水平比较:高反应组 $>$ 正常反应组 $>$ 低反应组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 不同卵巢反应者FSH/LH、25(OH)D及AMH水平对比 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	LH/FSH	25(OH)D($\mu\text{g/L}$)	AMH(ng/mL)
低反应	36	1.18 \pm 0.49	12.75 \pm 3.83	1.19 \pm 0.28
正常反应	48	1.46 \pm 0.67 ^a	14.43 \pm 3.57 ^a	1.57 \pm 0.38 ^a
高反应	28	1.85 \pm 0.75 ^{ab}	17.49 \pm 6.17 ^{ab}	1.98 \pm 0.82 ^{ab}
F 值		355.62	9.12	19.41
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与低反应组比较,^a $P<0.05$;与正常反应组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 不同妊娠结局患者临床资料比较

112例IVF-ET助孕女性中,正常妊娠组77例和非正常妊娠组35例。两组不孕病程、不孕类型、受精率、优质胚胎数、获卵总个数比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组Gn用量、年龄、移植胚胎数、FSH/LH、25(OH)D及AMH水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同妊娠结局患者临床资料对比 $(\bar{x} \pm s)$
Table 2 Comparison of clinical data of patients with different pregnancy outcomes $(\bar{x} \pm s)$

类别	正常妊娠组 ($n=77$)	非正常妊娠组 ($n=35$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	35.52 \pm 2.63	38.09 \pm 2.07	5.103	<0.001
不孕病程(年)	3.09 \pm 1.63	3.14 \pm 1.60	0.151	0.880
不孕类型 (原发性/继发性)	47/30	19/16	0.209	0.647
受精率(%)	81.17 \pm 8.59	81.82 \pm 8.47	0.373	0.710
优质胚胎数(个)	2.18 \pm 0.65	2.01 \pm 0.13	1.529	0.129
移植胚胎数(个)	1.12 \pm 0.19	1.26 \pm 0.26	3.208	<0.001
获卵总个数(个)	8.97 \pm 2.87	8.71 \pm 2.59	0.457	0.648
Gn用量(U)	2 143.71 \pm 356.72	2 330.49 \pm 369.74	2.539	0.013
FSH/LH	1.66 \pm 0.87	1.04 \pm 0.41	4.011	<0.001
25(OH)D($\mu\text{g/L}$)	16.18 \pm 5.37	11.31 \pm 2.55	5.101	<0.001
AMH(ng/mL)	1.74 \pm 0.29	1.13 \pm 0.19	11.370	<0.001

2.3 影响妊娠结局因素分析

经二元Logistic回归分析显示:Gn用量(≥ 2014.58 U)、年龄(≥ 39 岁)、FSH/LH(≥ 1.8)、移植胚胎数(≥ 1.34 个)、25(OH)D(≥ 25.05 $\mu\text{g/L}$)及AMH(≥ 2.92 ng/mL)为影响妊娠结局的独立危险因素($P<0.05$)。见表3、4。

表3 待分析因素的意义及赋值

Table 3 Significance and assignment of factors to be analyzed

因素	代表意义	赋值
X_1	年龄	0= <39 岁;1= ≥ 39 岁
X_2	移植胚胎数	0= <1.34 (个);1= ≥ 1.34 (个)
X_3	Gn用量	0= <2014.58 (U);1= ≥ 2014.58 (U)
X_4	FSH/LH	0= <1.8 ;1= ≥ 1.8
X_5	25(OH)D	0= >25.05 ($\mu\text{g/L}$);1= ≥ 25.05 ($\mu\text{g/L}$)
X_6	AMH	0= <2.92 (ng/mL);1= ≥ 2.92 (ng/mL)

表4 影响妊娠结局不良的多因素分析

Table 4 Multifactor analysis of adverse pregnancy outcomes

因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P 值
X_1	0.615	0.216	5.603	1.849(1.211~2.824)	0.002
X_2	0.441	0.185	10.481	1.554(1.081~2.233)	<0.001
X_3	0.459	0.177	9.689	1.582(1.118~2.238)	<0.001
X_4	0.672	0.246	4.268	1.958(1.209~3.171)	0.035
X_5	0.601	0.240	5.887	1.823(1.139~2.919)	0.012
X_6	0.552	0.216	7.493	1.736(1.137~2.652)	0.001

2.4 FSH/LH、25(OH)D联合AMH对妊娠结局的预测价值

ROC结果显示,FSH/LH、25(OH)D、AMH联合预测妊娠结局的敏感度和特异度分别为0.812、0.755; $AUC=0.827$ (95% CI: 0.731~0.923),明显高于三指标单独预测($P<0.05$)。见表5及图1。

表5 FSH/LH、25(OH)D联合AMH对妊娠结局的预测价值
Table 5 Predictive value of FSH/LH, 25(OH) D combined with AMH on pregnancy outcomes

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
FSH/LH	0.396	0.301~0.491	0.659	0.611	0.002
25(OH)D	0.430	0.324~0.536	0.741	0.688	<0.001
AMH	0.471	0.374~0.567	0.760	0.694	<0.001
三者联合	0.827	0.731~0.923	0.812	0.755	<0.001

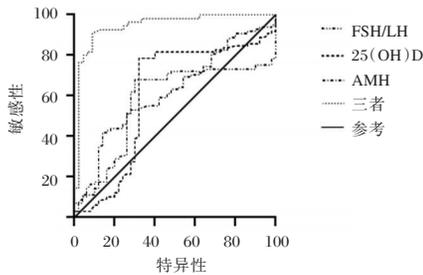


图1 FSH/LH、25(OH)D、AMH对妊娠结局的预测ROC图
Figure 1 ROC Chart of FSH/LH, 25(OH) D and AMH for Predicting Pregnancy Outcome

3 讨论

随着人们生活节奏的加速、生育年龄的推迟,女性不孕人数也随之上升^[7]。IVF-ET技术是解决因女性原因而致不孕症的有效手段,虽有一定效果,但其成功率只达到60%。故评估IVF-ET助孕女性卵巢储备功能极其必要,FSH、LH、AMH等均是评估卵巢储备功能指标,可预测IVF-ET助孕女性妊娠结局^[8]。

FSH、LH是女性内分泌激素指标,研究已证实卵泡早期FSH/LH比值可作为卵巢储备功能的预测指标^[9]。临床也证实不孕女性体内均出现FSH/LH值异常,当不孕女性FSH/LH值上升时,表明其卵巢功能下降,其IVF-ET不良妊娠结局概率增加^[10]。可能是因当不孕女性随着卵巢功能的降低,下降的抑制素可导致FSH分泌增多,基础FSH升高,而FSH水平的上升比LH水平上升发生的更早,故FSH/LH比值可更早预测卵巢储备功能减退^[11]。相关研究报道,女性体内AMH水平与其不孕紧密联系,内分泌性不孕发生发展与体内AMH水平具有相关性^[12]。25(OH)D可用于评估及判断人体内维生素D水平,与女性健康紧密相关。研究报道,当妇女体内25(OH)D水平降低,会出现妊娠期糖尿病、子痫等并发症发生情况^[13]。临床也发现,25(OH)D可能与卵巢类固醇激素合成紧密联系,可促进卵泡及子宫内膜发育^[14]。FSH/

LH、25(OH)D及AMH可促进卵泡分泌,当女性卵巢储备功能处于下降状态时,卵泡发育不良,FSH/LH、25(OH)D及AMH水平也随之降低,故即使行IVF-ET助孕,但是胚胎进入子宫后,缺乏雌酮、孕酮等激素,致胚胎不能维持发育,故导致妊娠失败。本研究结果提示25(OH)D、FSH/LH及AMH水平可能与不良妊娠结局有关,三者随着卵巢反应性的增加而上升,25(OH)D、FSH/LH及AMH可能与患者卵巢反应性之间具有一定联系,可能可预测女性卵巢储备功能。进一步二元Logistic回归分析显示:Gn用量(≥ 2014.58 U)、年龄(≥ 39 岁)、FSH/LH(≥ 1.8)、移植胚胎数(≥ 1.34 个)、25(OH)D(≥ 25.05 $\mu\text{g/L}$)及AMH(≥ 2.92 ng/mL)为影响妊娠结局的独立危险因素,与以往研究结果一致^[15]。研究报道显示,单个应用临床指标对卵巢储备功能及妊娠结局的预测准确性较低,通过多个指标联合检测可提高临床预测价值^[16]。本研究也发现,FSH/LH、25(OH)D、AMH联合预测妊娠结局的敏感度和特异度分别为0.812、0.755, $AUC=0.827$ (95% CI: 0.731~0.923),明显高于三者单独预测,提示三者联合检测时对预测不良妊娠结局更准确,利于临床及时对患者采取干预,以降低及预防不良妊娠结局发生发展。

综上所述,FSH/LH、25(OH)D、AMH水平在高卵巢反应中呈升高状态,三指标可作为监测、预防行IVF-ET助孕女性不良妊娠结局的重要指标,且联合预测价值更高。

参考文献

- [1] 吴金霞, 聂淑玲, 赵蓉, 等. 血清INHB、AMH、FSH及LH水平预测卵巢储备功能下降价值及促排卵治疗后腔内超声评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(4): 836-840.
- [2] 陈莉莎, 赵莹莹, 黄金娃, 等. 血清25(OH)D、AMH和INHB联合检测在卵巢储备功能低下患者体外受精-胚胎移植妊娠结局中的应用价值[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(24): 4795-4800.
- [3] Clatot F, Thomas K, Lambertini M, et al. Use of a high-sensitivity anti-Mullerian hormone (AMH) assay to determine ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 552-552.
- [4] 柴文星, 诸海燕. 卵巢癌IL-8表达与上皮间质转化的关系及临床意义[J]. 医学分子生物学杂志, 2021, 18(6): 490-495.
- [5] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 高龄女性不孕诊治指南[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 87-100.

(下转第1875页)

哌拉西林他唑巴坦钠联合噻托溴铵粉雾剂治疗支气管扩张症的疗效及对T细胞亚群、炎症因子的影响

吴群华* 张美霞 陈泽莲

[摘要] **目的** 探究哌拉西林他唑巴坦钠(PIP/TAZO)联合噻托溴铵(TIO)粉雾剂治疗支气管扩张症的疗效及对T细胞亚群和炎症因子的影响。**方法** 纳入100例2022年8月至2024年1月期间在自贡市第一人民医院接受治疗的支气管扩张症患者,随机数表法分为TIO组($n=50$,采用TIO粉雾剂)和联合组($n=50$,在TIO组基础上增加PIP/TAZO)。比较两组治疗后的临床疗效、肺功能指标、支气管扩张严重程度指数(BSI)、炎症因子水平和T细胞亚群占比。**结果** 治疗1个月后,联合组的肺功能指标第一秒用力呼气量(FEV_1)、 FEV_1 /用力肺活量(FVC)显著高于TIO组;联合组的BSI评分则显著低于TIO组,差异具有统计学意义($P<0.05$);联合组的治疗有效率显著高于TIO组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,联合组的C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)以及外周血中性粒细胞和淋巴细胞的比值(NLR)的水平显著低于TIO组,差异具有统计学意义($P<0.05$);联合组的 $CD4^+$ 占比和 $CD4^+/CD8^+$ 均显著高于TIO组, $CD8^+$ 占比显著低于TIO组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PIP/TAZO与TIO粉雾剂联合治疗支气管扩张症具有良好的临床疗效,能有效降低患者支气管扩张程度,改善肺部呼吸功能,减轻呼吸系统的炎症反应。

[关键词] 哌拉西林他唑巴坦钠;噻托溴铵;支气管扩张症;T细胞亚群;炎症因子

Efficacy of piperacillin/tazobactam sodium combined with tiotropium bromide powder inhalation in the treatment of bronchiectasis and its effect on T cell subsets and inflammatory factors

WU Qunhua*, ZHANG Meixia, CHEN Zelian

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zigong First People's Hospital, Zigong Sichuan, China, 643000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the efficacy of piperacillin/tazobactam sodium (PIP/TAZO) combined with tiotropium bromide (TIO) powder inhalation in the treatment of bronchiectasis and its effect on T cell subsets and inflammatory factors. **Methods** A total of 100 patients with bronchiectasis who received treatment in Zigong First People's Hospital from August 2022 to January 2024 were randomly divided into TIO group ($n=50$, using TIO powder inhalation) and combination group ($n=50$, using PIP/TAZO on the basis of the conventional group) by the random number table method. The clinical efficacy, pulmonary function indexes, bronchiectasis severity index (BSI), inflammatory factors level and T cell subsets proportion were compared between the two groups. **Results** After one month of treatment, the pulmonary function indexes, including forced expiratory volume in one second (FEV_1) and FEV_1 /forced vital capacity (FVC), were notably higher than the TIO group, while the BSI score was significantly lower than the TIO group, with these differences being statistically significant ($P<0.05$). The effective rate of the combined group was higher than the TIO group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Following treatment, the combined group displayed notably reduced levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and neutrophil-to-lympho-

基金项目:四川医学科研课题项目(S19008)

作者单位:自贡市第一人民医院呼吸与危重症医学科,四川,自贡643000

*通信作者:吴群华, E-mail: wqh18281308081@163.com

cyte ratio (NLR) compared to the TIO group, and all the differences were statistically significant ($P<0.05$). The proportions of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the combined group were significantly higher than those in the TIO group, and the proportion of $CD8^+$ in the combined group was significantly lower than that in the TIO group, all of which were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of piperacillin/tazobactam sodium and TIO powder inhalation in the treatment of bronchiectasis has good clinical efficacy, which can effectively reduce the degree of bronchiectasis, improve the respiratory function of the lungs, and reduce the inflammatory response of the respiratory system.

[KEY WORDS] PIP/TAZO; TIO; Bronchiectasis; T cell subsets; Inflammatory factors

支气管扩张症是一种慢性呼吸系统疾病,其特征是支气管不可逆的病理性扩张,伴有咳嗽、咳痰和反复呼吸道感染等的慢性综合征^[1]。支气管扩张症的发生和发展与感染/炎症的恶性循环密切相关,气道受到细菌感染可引发炎症、黏膜纤毛清除受损和气管损伤,这反过来又使受损气道容易发生进一步感染,从而导致支气管扩张的急性加重^[2]。因此,尽早通过有效治疗中断感染与炎症的循环对阻止及逆转疾病进展具有重要意义。在确诊为支气管扩张症的患者中,痰液分析通常显示铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)为主要细菌病原体^[3]。哌拉西林他唑巴坦钠(Piperacillin/tazobactam sodium, PIP/TAZO)是一种包含 β 内酰胺类抗菌药哌拉西林和 β 内酰胺酶抑制剂他唑巴坦钠的复方制剂,常用于下呼吸道感染,抗PA的敏感性可达到94.10%^[4-5]。噻托溴铵(Tiotropium bromide, TIO)是临床常用的支气管扩张剂,其长效的抗胆碱作用能抑制支气管的持续收缩,减轻支气管痉挛症状,从而改善支气管扩张患者的呼吸困难^[6]。本研究选用TIO粉雾剂联合PIP/TAZO治疗支气管扩张症,旨在观察其临床疗效,并探究其对T细胞亚群和炎症因子的影响。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

纳入病例100例,均为2022年8月至2024年1月期间在自贡市第一人民医院接受治疗的支气管扩张症患者。随机数表法分为TIO组和联合组,每组各50例。TIO组:所有患者平均年龄(54.13 ± 10.88)岁;男性患者数量为27例,女性患者为23例;平均病程(7.45 ± 3.19)年。联合组平均年龄(53.24 ± 10.76)岁;男性26例,女性24例;平均病程(7.98 ± 3.65)年。两组的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①符合《中国成人支气管扩张症诊

断与治疗专家共识》中支气管扩张诊断标准^[7];②年龄大于18岁;③已签署知情同意书。排除标准:①对本研究所用药物过敏或耐药;②具有严重肝肾功能不全;③合并严重呼吸衰竭。本研究已获得自贡市第一人民医院伦理委员会的同意。

1.2 方法

TIO组:吸入TIO粉雾剂(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20060454,规格18 μ g),每次一粒,每天一次。联合组:将PIP/TAZO(浙江海力生制药有限公司,国药准字H20073461,规格3.375g)加入至适量的5%葡萄糖氯化钠注射液,混合均匀后静脉滴注,每次一瓶,每天两次。TIO粉雾剂的使用同TIO组。两组均治疗1个月。

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能指标

使用德国格莱特医疗公司的肺功能仪,对患者治疗前后的第一秒用力呼气量(Forced expiratory volume in one second, FEV₁)和用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)重复进行三次有效测定,并取其中的最大值,计算比值FEV₁/FVC。

1.3.2 支气管扩张严重程度评价指标

对两组患者在治疗前后采用支气管扩张严重程度指数^[8](Bronchiectasis severity index, BSI)进行评估,该评分系统包含患者年龄、体质量指数、FEV₁占预计值%、改良呼吸困难量表评分、既往2年因病症加重住院次数、既往1年急性加重次数、PA及其他微生物定植情况和CT检查共8个方面。结果得分0~4分定义为轻度扩张,5~8分定义为中度扩张,9分及以上定义为重度扩张。

1.3.3 疗效评定

参考《中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识》^[7],患者基本恢复正常肺功能,支气管扩张相关等症以及影像显示肺部阴影消失即定义为显效;症状明显改善,且肺功能恢复程度在50%及以上,肺部阴影减少定义为有效;症状没有改善甚

至加重,肺功能指标与治疗前无明显区别甚至更差,肺部阴影无变化甚至增多定义为无效。总有效率=(显效+有效)/总例数 \times 100%。

1.3.4 炎症因子检测

分别抽取患者治疗前和治疗1个月后的外周静脉血5 mL两份,一份在10 cm的离心半径下,以3 500 r/min转速经过10 min的离心后取上层血清,采用全自动生化分析仪(日本奥林巴斯光学株式会社)检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,采用全自动化学发光仪(赛默飞世尔科技有限公司)检测降钙素原(Procalcitonin, PCT)水平;另一份检测血常规并计算外周血中性粒细胞和淋巴细胞的比值(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR),仪器采用全自动血细胞检测仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)。

1.3.5 T细胞亚群检测

于治疗前后采集患者外周静脉血2 mL,离心半径10 cm,以3 500 r/min离心10 min后吸取细胞至两个EP管内,染色并孵育完毕后加入红细胞裂解液裂解25 min,并用磷酸缓冲盐溶液洗涤1次,重悬后采用流式细胞仪(赛默飞世尔科技有限公司)检测CD4⁺、CD8⁺T细胞占比并计算CD4⁺/CD8⁺。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0对收集的数据进行统计分析。计数资料采用 $n(\%)$ 描述,用 χ^2 检验;计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,同组间治疗前后对比采用配对 t 检验,两组间比较用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺功能指标及支气管扩张严重程度对比

治疗前联合组与TIO组BSI评分及FEV₁、FEV₁/FVC比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组的FEV₁和FEV₁/FVC均显著提高,且联合组高于TIO组;BSI评分下降,且联合组低于TIO组,

差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组临床疗效对比

联合组治疗后显效和有效总例数为47例,治疗有效率为94.00%;TIO组的总有效例数为40例,有效率为80.00%。联合组的治疗总有效率显著高于TIO组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组的临床疗效比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
联合组	50	35(70.00)	12(24.00)	3(6.00)	47(94.00)
TIO组	50	26(52.00)	14(28.00)	10(20.00)	40(80.00)
χ^2 值					4.332
P 值					0.037

2.3 两组炎症因子水平对比

治疗前,两组CRP、PCT、NLR的水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组的上述指标水平经过治疗后均明显下降,且联合组的下降更为显著,与TIO组对比差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组T细胞亚群占比对比

对比两组治疗前的CD4⁺占比、CD8⁺占比和CD4⁺/CD8⁺,差异无统计学意义($P>0.05$)。完成治疗后,两组的CD4⁺T细胞占比和CD4⁺/CD8⁺比值均显著上升,联合组的上升程度明显高于TIO组;而CD8⁺占比则显著下降,联合组的下降程度也低于TIO组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

随着环境污染的日益加重,支气管扩张症等呼吸道疾病在人群中日益高发。有医院调查显示,支气管扩张症占住院患者呼吸道疾病类型的10.8%^[9]。大部分支气管扩张症稳定期患者存在气道病原体定植情况,而细菌感染引发的慢性炎症

表1 两组的肺功能指标及支气管扩张严重程度比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of lung function indexes and bronchiectasis severity between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC(%)		BSI评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	1.5 \pm 0.4	1.9 \pm 0.4 ^a	74.12 \pm 5.46	82.35 \pm 4.87 ^a	7.68 \pm 1.26	3.52 \pm 0.81 ^a
TIO组	50	1.5 \pm 0.5	1.7 \pm 0.3 ^a	73.51 \pm 5.04	79.33 \pm 4.28 ^a	7.74 \pm 1.35	5.01 \pm 1.02 ^a
t 值		0.000	2.828	0.581	3.294	0.230	8.089
P 值		1.000	0.006	0.563	0.001	0.819	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表3 两组的炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	CRP(mg/L)		PCT(ng/L)		NLR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	32.13±4.48	15.25±3.57 ^a	3.68±0.81	1.50±0.49 ^a	3.63±1.18	1.33±0.42 ^a
TIO组	50	32.69±4.93	20.59±3.81 ^a	3.54±0.88	2.33±0.65 ^a	3.55±1.06	2.13±0.62 ^a
t值		0.594	7.232	0.828	7.210	0.357	7.554
P值		0.554	< 0.001	0.410	< 0.001	0.722	< 0.001

注:与同组治疗前相比,^aP<0.05。

表4 两组的T细胞亚群占比比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the proportion of T cell subsets between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	23.59±4.62	42.68±5.40 ^a	36.81±3.95	22.41±3.18 ^a	0.76±0.13	1.93±0.52 ^a
TIO组	50	22.84±4.31	38.21±5.07 ^a	36.98±4.07	26.15±3.52 ^a	0.73±0.11	1.48±0.35 ^a
t值		0.839	4.267	0.212	5.575	1.246	5.076
P值		0.403	<0.001	0.833	<0.001	0.216	0.001

注:与同组治疗前相比,^aP<0.05。

是导致支气管扩张的重要病理因素,因此,治疗支气管扩张还需考虑对炎症的控制。

本研究结果显示,使用TIO粉雾剂治疗后,两组患者的FEV₁和FEV₁/FVC均上升,BSI评分下降。这是因为TIO是一种长效毒蕈碱受体拮抗剂,通过阻断乙酰胆碱与肺神经节的M1、肺部的M2和肺平滑肌和粘液腺的毒蕈碱乙酰胆碱受体M3的结合而发挥扩张支气管、减少黏液腺分泌、改善肺部通气以及对抗气管炎症的作用^[10]。本研究中,联合使用PIP/TAZO治疗的患者支气管扩张严重程度、肺功能指标以及临床治疗有效率均显著优于仅采用TIO治疗的患者,说明两种药物联合能进一步提升对支气管扩张症的治疗效果,有效改善患者肺部功能,降低其支气管扩张程度,减轻患者呼吸道症状。PIP/TAZO中的β内酰胺酶抑制剂(他唑巴坦)能不可逆地结合病原菌内的β内酰胺酶,减少β内酰胺类抗菌药物(哌拉西林)被酶水解的情况^[11]。此外,由于哌拉西林和他唑巴坦在人体内有相似的蛋白结合率和半衰期,使得两者的协同效应能更有效地令哌拉西林能正常发挥抗菌作用,从而减少气管病原菌的定植,改善因细菌感染而导致的支气管结构破坏和阻塞情况^[12]。本研究结果进一步说明TIO和PIP/TAZO联合治疗可有效减轻支气管扩张患者体内的炎症反应。细菌的入侵会刺激肝脏细胞大量分泌CRP,既往有研究发现,越严重的支气管扩张症状

会伴随着越明显的CRP水平升高^[8]。CRP与细胞膜上的磷酸胆碱结合能够可激活补体系统,从而增强机体的防御能力并促进病原体的清除。血清中的PCT表达水平显著升高是机体受到细菌感染的重要标志^[13]。细菌感染机体所引起的炎症反应会促使肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6等促炎因子的释放,从而导致患者呼吸道粘液分泌增多,造成气道阻塞。同时,这些促炎因子会刺激肺及肠道的淋巴细胞及内分泌细胞等合成大量PCT,因此支气管扩张症患者体内PCT的升高往往预示着肺部存在强烈的炎症反应和肺功能受损。NLR可以反映中性粒细胞和淋巴细胞之间的平衡状态,其水平的升高提示机体内中性粒细胞异常增多或淋巴细胞异常减少。支气管扩张症患者被病原菌定植,刺激体内免疫系统发挥调节作用,患者体内平滑肌细胞被增多的中性粒细胞刺激增殖,促炎介质向气道的募集,淋巴细胞数量减少,对上皮细胞保护变弱,从而导致气道炎症异质性^[14]。因此,在PIP/TAZO的有效治疗下,病原菌被清除,机体内的免疫调节恢复正常稳态,患者咳痰等的症状逐渐减轻,此前因感染而异常分泌的炎症因子水平回落,作为炎症标志物的CRP、PCT、NLR的水平亦随之下降。CD4⁺和CD8⁺T细胞亚群在机体内分别发挥辅助功能和毒效应功能,CD4⁺/CD8⁺比例的长期维持依赖于细胞死亡、存活和低水平稳态增殖之间的良好平衡^[15]。支气管扩张症患者的抗

感染能力因细菌定植而下降, T 细胞亚群的平衡被打破并出现异常。应用 PIP/TAZO 治疗后, 患者体内的 CD4⁺T 细胞占比可显著提升, CD8⁺T 细胞占比下降, 从而提高 CD4⁺/CD8⁺ 的比例, 提示其能有效地改善支气管扩张患者的细胞免疫状态。

综上所述, 在支气管扩张症的治疗中, PIP/TAZO 联合 TIO 粉雾剂治疗具有显著的疗效, 可有效缓解患者的各种症状, 提高免疫能力, 具备一定的临床应用价值。

参考文献

[1] Oriano M, Amati F, Gramegna A, et al. Protease-antiprotease imbalance in bronchiectasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5996.

[2] Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(2):2002990.

[3] 刘雪健, 王佳贺. 支气管扩张症微生物感染的研究进展 [J]. *中国医科大学学报*, 2022, 51(3):263-266.

[4] 郭水根, 王晶, 粟玲, 等. PSM 法评价两种哌拉西林复合制剂治疗 COPD 伴下呼吸道感染的疗效与安全性 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2022, 49(5):670-676+696.

[5] 张亚会, 李文茹, 廖康, 等. 铜绿假单胞菌对青霉素类抗生素异质性耐药研究 [J]. *微生物学通报*, 2022, 49(5):1786-1798.

[6] Anzueto A, Miravittles M. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease - a review of clinical development [J].

Respir Res, 2020, 21(1):199.

[7] 支气管扩张症专家共识撰写协作组, 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(4):311-321.

[8] 孙岩, 祁露莹, 李丰, 等. 血清 C 反应蛋白与白蛋白比值对支气管扩张症急性加重的预测价值 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(23):2998-3002.

[9] 孟姣, 马海欧, 王菲. 2011-2020 年北京市某综合性医院呼吸道疾病住院患者特征分析 [J]. *华南预防医学*, 2021, 47(12):1585-1587.

[10] 蔡仁萍, 潘倩倩, 孙培欣, 等. 噻托溴铵联合肺康复治疗轻中度支气管扩张症的疗效 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(4):403-406.

[11] 陈怡, 王耀武, 毕丽杰. 神经外科多重耐药菌分布及耐药性研究 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(3):337-339+343.

[12] 王雪婷, 嵇金如, 应超群, 等. 五种抗菌药物对革兰阴性菌体外抗菌活性比较 [J]. *医药导报*, 2022, 41(4):524-531.

[13] 韩慧珊, 张成, 汪利宗. PCT、CRP、EOS、NLR 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的病情评估及预后预测 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(3):516-520.

[14] An TJ, Kim JH, Park CK, et al. Tiotropium bromide has a more potent effect than corticosteroid in the acute neutrophilic asthma mouse model [J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2022, 85(1):18-24.

[15] Natalini A, Simonetti S, Favaretto G, et al. OMIP-079: Cell cycle of CD4⁺ and CD8⁺ naïve/memory T cell subsets, and of Treg cells from mouse spleen [J]. *Cytometry A*, 2021, 99(12):1171-1175.

(上接第 1870 页)

[6] 曹阳阳, 常旺燕. 年龄、LH/FSH、AMH 对体外受精-胚胎移植临床结局的预测价值 [J]. *医学临床研究*, 2022, 39(1):63-66.

[7] 周洪梅, 董金菊, 马梦玲. AMH 联合 E2、FSH/LH 检测对不孕症患者卵巢储备功能及反应性的评估作用 [J]. *中国性科学*, 2020, 29(8):71-75.

[8] 王召朋, 汤美玲, 马娟, 等. 血清 E2、AMH 水平对卵巢储备功能低下病人 IVF-ET 妊娠失败风险的预测研究 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(7):883-886.

[9] 周鸿艳, 闫忠红. 《医学伦理学》线上课程建设现状调查及策略 [J]. *中华医学教育探索杂志*, 2021, 20(3):360-366.

[10] 周彦君. 血清抗苗勒管激素对卵巢功能衰退及体外受精超促排卵中卵巢反应的预测价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(5):903-906.

[11] 宋美杉, 连方. 基础 LH/FSH 比值对多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 妊娠结局的影响 [J]. *中国临床研究*, 2021, 34(6):774-776.

[12] Zhang Y, Shi L, Hu Y, et al. The correlation between ambulatory blood pressure monitoring parameters with UACR, β -MG and 25(OH)D3 in patients with hypertension [J]. *Acta Med Mediterr*, 2020, 36(3):1753-1757.

[13] 袁博, 宋俊, 刘路成. 抗缪勒氏管激素和性激素水平在预测卵巢储备功能中的价值 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(12):1670-1672.

[14] CS LNA, BEAC, CLG SA, et al. Intravenous infusion of kisspeptin increased serum luteinizing hormone acutely and decreased serum follicle stimulating hormone chronically in prepubertal bull calves - ScienceDirect [J]. *Theriogenology*, 2020, 144:1-7.

[15] 陈冰, 刘智敏, 符先先, 等. 游离睾酮指数及 Irisin 对多囊卵巢综合征不孕患者体外受精-胚胎移植治疗妊娠结局预测价值分析 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(8):810-813.

[16] 赵建藏, 赵印青, 张岭山, 等. 血清 AMH 水平联合 FSH/LH 预测 PCOS 不孕症促排卵效果和妊娠率的临床 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(5):595-598+643.

右美托咪定对CHD非心脏手术患者血清CK-MB、cTnI、NT-proBNP的影响

蒋晓倩¹ 吴东彬^{2*} 石东见¹ 秦少鹏¹ 代伟红¹ 杨其松¹

[摘要] **目的** 探讨右美托咪定对冠心病(CHD)非心脏手术患者血清肌酸激酶同工酶-MB(CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、N端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平的影响。**方法** 将2021年1月至2022年12月临泉县人民医院收治的70例CHD非心脏手术患者随机纳入对照组(35例)和试验组(35例)。两组均给予全麻,试验组麻醉诱导前10 min给予右美托咪定静脉泵注,对照组则给予0.9%氯化钠,术后均观察2 d。比较两组手术情况、生命体征、应激指标、心肌损伤指标水平及心血管不良事件发生情况。**结果** 两组输血量、出血量、拔管时间、苏醒时间、手术时间及住院时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与麻醉诱导前15 min比,麻醉诱导后、插管后即刻、插管后1 min两组舒张压(DBP)、心率(HR)、收缩压(SBP)呈升高趋势,但试验组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与麻醉诱导前15 min比较,术毕时、术后2 d两组血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、皮质醇(Cor)、去甲肾上腺素(NE)、CK-MB、cTnI、NT-proBNP水平升高,但试验组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);与术毕时比较,术后2 d,两组血清IL-6、TNF- α 、Cor、NE、CK-MB、cTnI、NT-proBNP水平降低,且试验组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。试验组围手术期间的心血管不良事件总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 右美托咪定可改善CHD非心脏手术患者生命体征,调节血清CK-MB、cTnI、NT-proBNP水平,减轻心肌损伤,并可改善应激反应,预防心血管不良事件的发生。

[关键词] 冠心病;右美托咪定;肌酸激酶同工酶-MB;心肌肌钙蛋白I;N端B型脑钠肽前体

The effect of dexmedetomidine on serum CK-MB, cTnI, and NT-proBNP in patients with CHD undergoing non-cardiac surgery

JIANG Xiaojian¹, WU Dongbin^{2*}, SHI Dongjian¹, QIN Shaopeng¹, DAI Weihong¹, YANG Qisong¹

(1. Department of Anesthesiology, Linquan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236400;

2. Department of Cardiology, Fuyang Cancer Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236010)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of dexmedetomidine on serum creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI), and N-terminal B-type brain natriuretic peptide precursor (NT proBNP) in non-cardiac surgical patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** There was no statistically significant difference between the two groups in terms of infusion volume, bleeding volume, extubation time, recovery time, surgical time, and hospital stay ($P>0.05$). 70 CHD non-cardiac surgery patients were admitted to Linquan County People's Hospital from January 2021 to December 2022. They were divided into the control group (35 cases) and the experimental group (35 cases), all of whom received conventional general anesthesia. In the experimental group, Dexmedetomidine hydrochloride injection was given intravenously 10 minutes before anesthesia induction. In the control group, 0.9% sodium chloride injection was given

基金项目:国家卫生健康委“十四五”规划全国重点课题(YYSW4148)

作者单位:1.临泉县人民医院麻醉科,安徽,阜阳 236400

2.阜阳市肿瘤医院心内科,安徽,阜阳 236010

*通信作者:吴东彬, E-mail: wudong3028487@163.com

intravenously. All patients were observed for 2 days after surgery. The surgical conditions, vital signs, levels of stress index, myocardial injury index and cardiovascular adverse events were compared between the two groups. **Results** Compared to 15 minutes before anesthesia induction, the diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), and systolic blood pressure (SBP) of both groups showed an increasing trend after anesthesia induction, immediately after intubation, and 1 minute after intubation. The experimental group had lower values than the control group, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared to 15 minutes before anesthesia induction, the levels of serum interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), cortisol (Cor), norepinephrine (NE), CK-MB, cTnI, and NT-proBNP increased at the end of surgery in both groups. However, the experimental group had lower levels than the control group, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared to the end of surgery, the levels of serum IL-6, TNF- α , Cor, NE, CK-MB, cTnI, and NT-proBNP decreased in both groups, with the experimental group having lower levels than the control group, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). The total incidence of cardiovascular adverse events during the perioperative period in the experimental group was lower than in the control group, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can improve the vital signs of non-cardiac surgery patients with CHD, regulate serum CK-MB, cTnI, and NT proBNP levels, alleviate myocardial injury, improve stress response, and prevent the occurrence of cardiovascular adverse events.

[KEY WORDS] CHD; Dexmedetomidine; CK-MB; cTnI; NT-proBNP

冠心病(Coronary heart disease, CHD)是由于冠状动脉血管发生冠脉粥样硬化病变,造成管腔狭窄、闭塞,而引起心肌缺血、缺氧或坏死的心脏疾病^[1]。近年来,据调查显示,CHD的患病率呈明显递增趋势,CHD非心脏手术患者的数量也随之增加^[2]。CHD患者因心脏代偿、储备等功能降低,加之行非心脏手术时可产生应激反应,易增加交感神经的兴奋性,致机体出现心肌损伤、循环系统紊乱等^[3]。右美托咪定有促进血流动力学稳定、减轻机体应激及心脏负荷等作用,目前其多用于外科手术的麻醉中^[4]。肌酸激酶同工酶-MB(Creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)是骨骼肌肌酸激酶(Creatine kinase, CK)的亚型之一,心肌肌钙蛋白I(Cardiac troponin I, cTnI)是一种心肌收缩调节蛋白,N端B型脑钠肽前体(N-terminal B-type brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)为利钠肽家族成员,三者表达与机体心肌损伤有关^[5-6]。目前关于右美托咪定对CHD非心脏手术患者心血管不良事件的预防效果及对血清CK-MB、cTnI、NT-proBNP水平的影响仍需探究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经临泉县人民医院伦理委员会批准后,将2021年1月至2022年12月临泉县人民医院收治的70例CHD非心脏手术患者随机纳入对照组(35例)和试验组(35例),分组方法为随机数字表法。

其中对照组体质量指数(Body mass index, BMI)平均(23.65 ± 0.78) kg/m^2 ;年龄平均(66.78 ± 2.45)岁;男19例,女16例;病程平均(8.09 ± 0.52)年;美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists, ASA)分级^[7]:I级15例,II级20例;手术类型:骨科疾病手术20例,胸腹部疾病手术15例。试验组BMI平均(23.71 ± 0.75) kg/m^2 ;年龄平均(66.83 ± 2.50)岁;男18例,女17例;病程平均(8.12 ± 0.55)年;ASA分级:I级16例,II级19例;手术类型:骨科疾病手术19例,胸腹部疾病手术16例。两组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准①符合《心血管内科学》^[8]中关于CHD的相关诊断标准者;②均行CHD非心脏手术者;③年龄60~75岁者;④ASA分级I~II级者;⑤患者或家属知情同意者等。排除标准①对本研究药物存在相关禁忌者;②既往进行过冠脉搭桥手术者;③伴有心律失常、心力衰竭、急性心肌梗死、脑梗死或脑出血者;④近3个月内使用过抗血小板或阿片类药物者;⑤精神异常者等。

1.2 方法

两组术前常规禁饮、禁食,均未行药物干预,入室后给予面罩吸氧,建立静脉通路,并常规监测生命体征。麻醉诱导:静脉注射0.2 mg/kg依托咪酯(江苏恩华药业股份有限公司,10 mL:20 mg, H20020511)、0.2~0.3 mg/kg苯磺酸阿曲库铵(上海恒瑞医药有限公司,25 mg, H20061298)、5~6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,2 mL:

0.1 mg, H42022076)、0.5 mg/kg 丙泊酚(广东嘉博制药有限公司, 20 mL:200 mg, H20051842);待麻醉充分后进行气管插管,行机械通气,通气参数:潮气量 6~8 mL/kg、氧浓度 100%、频率 12~15 min、呼吸比 2:1;维持麻醉:静脉泵注 0.2 mg/(kg·h) 苯磺酸阿曲库铵、10~20 μ g/(kg·h)、芬太尼、4~5 mg/(kg·h) 丙泊酚。于麻醉诱导前 10 min, 试验组给予美托咪定(扬子江药业有限公司, 2 mL:0.2 mg, H20183219), 0.25 μ g/h, 术中以 0.03 μ g/h 的速率持续泵注至手术结束, 对照组给予同等容量的 0.9% 氯化钠以同等速率进行静脉泵注。两组术后均观察 2 d。

1.3 观察指标

1.3.1 生命体征

于麻醉诱导前 15 min、麻醉诱导后、插管后即刻、插管后 1 min、插管后 5 min 采用浙江善时生物药械(商丘)有限公司生产的 TL-400 无创实时动脉血压及血流动力学监测系统监测两组舒张压(Diastolic blood pressure, DBP)、心率(Heart rate, HR)、收缩压(Systolic blood pressure, SBP)。

1.3.2 应激指标水平

于麻醉诱导前 15 min、术毕时、术后 2 d 采集两组空腹静脉血 6 mL, 进行离心处理(离心条件: 10 min, 3 000 r/min, 半径 8 cm), 而后取 3 mL 血清

予以免疫分析仪测定血清白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、皮质醇(Cortisol, Cor)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)水平。

1.3.3 心肌损伤指标水平

血液采集时间及血清制备过程同 1.4.3, 取剩余 3 mL 血清予以生化分析仪测定血清 CK-MB 水平, 予以免疫分析仪测定血清 cTnI、NT-proBNP 水平。

1.3.4 心血管不良事件发生情况

记录两组围手术期间出现的心肌缺血、心动过速、高血压、低血压等情况。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料符合正态分布, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组内比较配对 t 检验, 组间比较独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术情况比较

两组输血量、出血量、拔管时间、苏醒时间、手术时间及住院时间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组手术情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	输血量(mL)	出血量(mL)	拔管时间(min)	苏醒时间(min)	手术时间(min)	住院时间(d)
对照组	35	3 395.67 \pm 376.54	208.97 \pm 55.24	20.12 \pm 2.34	25.67 \pm 2.45	298.95 \pm 26.15	11.05 \pm 1.19
试验组	35	3 398.94 \pm 374.15	209.02 \pm 54.98	20.09 \pm 2.36	25.59 \pm 2.52	299.02 \pm 35.72	11.03 \pm 1.23
t 值		0.036	0.004	0.053	0.135	0.009	0.069
P 值		0.971	0.997	0.958	0.893	0.993	0.945

2.2 两组生命体征比较

与麻醉诱导前 15 min 比较, 麻醉诱导后、插管后即刻、插管后 1 min 两组 DBP、HR、SBP 呈逐渐升高趋势, 但试验组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组应激指标水平比较

与麻醉诱导前 15 min 比较, 术毕时、术后 2 d 两组血清 IL-6、TNF- α 、Cor、NE 水平升高, 但试验组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与术毕时比较, 术后 2 d 两组血清 IL-6、TNF- α 、Cor、NE 水平降低, 且试验组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组心肌损伤指标水平比较

与麻醉诱导前 15 min 比较, 术毕时、术后 2 d 两组血清 CK-MB、cTnI、NT-proBNP 水平升高, 但试验组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与术毕时比较, 术后 2 d 两组血清 CK-MB、cTnI、NT-proBNP 水平降低, 且试验组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组心血管不良事件发生情况比较

试验组围手术期间的心血管不良事件总发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表2 两组生命体征比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

时间	组别	n	DBP(mmHg)	HR(次/min)	SBP(mmHg)
麻醉诱导前 15 min	对照组	35	63.12±9.54	72.09±6.65	129.87±15.31
	试验组	35	63.09±9.61	71.91±6.59	129.92±15.38
	t值		0.013	0.114	0.039
	P值		0.990	0.910	0.969
麻醉诱导后	对照组	35	73.33±11.55 ^a	78.45±8.75 ^a	139.72±19.65 ^a
	试验组	35	66.25±10.46 ^a	74.03±7.19 ^a	135.07±17.22 ^a
	t值		2.688	2.309	2.283
	P值		0.009	0.024	0.026
插管后即刻	对照组	35	84.57±14.67 ^{ab}	82.32±11.35 ^{ab}	148.52±22.15 ^{ab}
	试验组	35	72.46±12.37 ^{ab}	77.18±9.24 ^{ab}	139.33±20.07 ^{ab}
	t值		3.731	2.078	25.274
	P值		<0.001	0.042	<0.001
插管后 1 min	对照组	35	89.32±16.67 ^{abc}	86.09±13.47 ^{abc}	155.71±25.68 ^{abc}
	试验组	35	75.18±15.22 ^{abc}	79.94±10.25 ^{abc}	143.65±24.19 ^{abc}
	t值		3.706	2.150	10.108
	P值		<0.001	0.035	<0.001

注:与麻醉诱导前 15 min 比较,^aP<0.05;与麻醉诱导后比较,^bP<0.05;与插管后即刻比较,^cP<0.05。

表3 两组应激指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of stress index levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	IL-6(pg/mL)	TNF-α(ng/mL)	Cor(ng/L)	NE(ng/L)
麻醉诱导前 15 min	对照组	35	37.23±4.55	0.79±0.22	15.26±2.98	302.98±87.67
	试验组	35	37.31±4.46	0.81±0.23	15.31±2.97	303.03±86.54
	t值		0.074	0.372	0.070	0.002
	P值		0.941	0.711	0.944	0.998
术毕时	对照组	35	103.64±15.22 ^a	4.98±0.17 ^a	29.03±3.32 ^a	435.02±109.61 ^a
	试验组	35	89.54±13.61 ^a	3.13±0.54 ^a	26.54±3.30 ^a	379.65±113.45 ^a
	t值		4.086	19.333	3.142	2.877
	P值		<0.001	<0.001	0.002	0.005
术后 2 d	对照组	35	93.65±15.73 ^{ab}	4.79±0.50 ^{ab}	28.65±2.44 ^{ab}	398.97±103.21 ^{ab}
	试验组	35	67.16±10.22 ^{ab}	2.02±0.34 ^{ab}	20.96±2.03 ^{ab}	349.43±95.67 ^{ab}
	t值		27.330	27.103	14.333	2.084
	P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.041

注:与麻醉诱导前 15 min 比较,^aP<0.05;与术毕时比较,^bP<0.05。

表4 两组心肌损伤指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of myocardial injury index levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	CK-MB(U/L)	cTnI(μg/L)	NT-proBNP(ng/L)
麻醉诱导前 15 min	对照组	35	10.21±0.54	0.12±0.03	93.56±10.26
	试验组	35	10.18±0.49	0.11±0.04	93.49±10.32
	t值		0.243	1.183	0.028
	P值		0.808	0.241	0.977
术毕时	对照组	35	24.61±3.40 ^a	0.73±0.09 ^a	245.47±33.54 ^a
	试验组	35	19.41±3.23 ^a	0.41±0.07 ^a	196.43±23.58 ^a
	t值		6.560	16.604	7.076
	P值		<0.001	<0.001	<0.001
术后 2 d	对照组	35	22.15±2.76 ^{ab}	0.61±0.08 ^{ab}	231.45±23.69 ^{ab}
	试验组	35	14.09±2.18 ^{ab}	0.30±0.05 ^{ab}	185.65±19.44 ^{ab}
	t值		13.558	19.440	8.842
	P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与麻醉诱导前 15 min 比较,^aP<0.05;与术毕时比较,^bP<0.05。

表5 两组心血管不良事件发生情况比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of cardiovascular adverse events between the two groups [n(%)]

组别	n	心肌缺血	心动过速	高血压	低血压	心血管不良事件总发生率
对照组	35	2(5.71)	3(8.57)	2(5.71)	3(8.57)	10(28.57)
试验组	35	0(0.00)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	3(8.57)
χ ² 值						4.629
P值						0.031

3 讨论

近年随 CHD 发病率不断上升,行非心脏手术的 CHD 患者逐渐增多^[9]。CHD 非心脏手术患者因组织器官功能退化,心脏储备能力及机体耐力进一步下降,导致手术风险上升,极易发生缺血

性心肌损伤,进而严重影响患者健康及生命安全。因此,合理选择麻醉药物是保障CHD非心脏手术患者围手术期间安全的关键。

本研究结果提示右美托咪定可改善CHD非心脏手术患者生命体征,预防心血管不良事件的发生。Turan A等^[10]发现,右美托咪定可减少围手术期间的心血管不良事件的发生,本研究结果与之基本相互。分析认为,右美托咪定是一种具有高选择性的 α_2 肾上腺素受体激动剂,可通过与 α_2 肾上腺素受体结合产生抗交感神经、镇痛镇静等作用,保护海马神经元,避免局部缺血性神经损伤,从而能够保障机体血流动力学稳定;且右美托咪定呼吸抑制作用较小,进而可发挥较好的安全性。

IL-6、TNF- α 、Cor、NE是常见的应激反应标志物,其水平变化与机体应激反应程度有关;CK-MB是一种重要的心肌标志物,其表达水平与心肌损伤程度有关;cTnI是反映心肌损伤的重要指标之一,当心肌细胞坏死时其水平呈明显高表达;NT-proBNP是一种主要由正常心房肌细胞分泌的利钠肽家族成员之一,当心肌受损时可引起其表达明显增加^[11-13]。本研究中与对照组比,试验组术毕时、术后2d的血清IL-6、TNF- α 、Cor、NE、CK-MB、cTnI、NT-proBNP水平更低。分析认为,右美托咪定可降低CHD非心脏手术患者心肌耗氧量,减轻心脏负荷,并能够使患者机体心肌乳酸释放减少,进而有利于维持心肌缺血的氧供需平衡,发挥抗心肌缺氧缺血的作用,减轻心肌损伤程度;且右美托咪定具有使迷走神经活动增强的作用,能够抑制心肌环磷腺苷生成,阻断钙离子敏感钾通道开放,减轻细胞损伤,发挥直接保护心肌的作用,进而有利于减轻心肌损伤程度。Elgebaly AS等^[14]指出,右美托咪定应用于心脏直视手术中具有较好的心脏保护作用;此外,邓彩英等^[15]发现,右美托咪定可减轻冠心病非心脏手术患者心肌损伤,本研究结果与之基本相符,进一步说明右美托咪定具有保护患者心肌的作用。

综上,右美托咪定可有效改善CHD非心脏手术患者生命体征,调节患者机体血清CK-MB、cTnI、NT-proBNP水平,减轻患者心肌损伤,并可改善患者机体应激反应,预防心血管不良事件的发生。

参考文献

[1] 舒银珍,全晖,曾志荣. Hcy、hs-CRP及LDLC联合检测对冠心病的诊断价值[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(1):

105-108.

- [2] Collet C, Onuma Y, Andreini D, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(41): 3689-3698.
- [3] Larmann J, Handke J, Scholz AS, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 230-230.
- [4] Massoumi G, Mansouri M, Khamesipour S. Comparison of the incidence and severity of delirium and biochemical factors after coronary artery bypass grafting with dexmedetomidine: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial study[J]. *ARYA Atheroscler*, 2019, 15(1): 14-21.
- [5] Halvorsen S, Mehilli J, Mueller C. The roles of cardiac troponins before non-cardiac surgery[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(23): 2130-2131.
- [6] Duma A, Maleczek M, Wagner C, et al. Nt-probnp in young healthy adults undergoing non-cardiac surgery[J]. *Clin Biochem*, 2021, 96(1): 38-42.
- [7] Oliveira ACC, Santos LAD, Silva LBD, et al. Inappropriate screening of obstructive coronary artery disease during pre-anesthesia assessment of candidates for non-cardiac surgery[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(2): 10466-10466.
- [8] 胡大一, 马长生. 心血管内科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 150-151.
- [9] Ren C, Yu J, Zhang J, et al. Prevalence of coronary artery disease in patients undergoing valvular heart surgery[J]. *Heart Surg Forum*, 2023, 26(2): 141-147.
- [10] Turan A, Duncan A, Leung S, et al. Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10245): 177-185.
- [11] Puelacher C, Gualandro DM, Glarner N, et al. Long-term outcomes of perioperative myocardial infarction/injury after non-cardiac surgery[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(19): 1690-1701.
- [12] Uchoa RB, Caramelli B. Troponin i as a mortality marker after lung resection surgery - a prospective cohort study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 118-118.
- [13] Binh TQ, Trang DV, Vuong NL, et al. nt-probnp incorporated in prediction rule of major peri-operative adverse cardiac event in non-cardiac surgery[J]. *Surgeon*, 2019, 17(3): 127-132.
- [14] Elgebaly AS, Fathy SM, Sallam AA, et al. Cardioprotective effects of propofol-dexmedetomidine in open-heart surgery: a prospective double-blind study[J]. *Ann Card Anaesth*, 2020, 23(2): 134-141.
- [15] 邓彩英. 麻醉诱导前负荷剂量右美托咪定静注及术中持续泵注对冠心病择期非心脏手术患者血清cTnI、GP-BB水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(11): 1220-1224.

2018-2021年西北妇女儿童医院住院儿童疾病特征分析

魏曦^{1*} 余慧¹ 李晓菲² 卫翠³

[摘要] **目的** 调查2018-2021年西北妇女儿童医院住院儿童的疾病现状,探讨儿童塑性性支气管炎(PB)的疾病特征。**方法** 前瞻性纳入西北妇女儿童医院于2018年6月至2021年12月收治的1226例住院儿童作为研究对象,所有患儿均完善电子支气管镜检查,并根据其检查结果将患儿分为PB组($n=252$)和非PB组($n=974$),比较两组患者的一般资料、临床表现、病原学检测结果差异。**结果** 1226例住院儿童中共诊断出252例PB儿童,PB发生率为20.55%,PB组平均年龄、低质量患儿比例、1~3月发病率均明显高于非PB组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PB组出现发热、气喘、呼吸急促及胸腔积液的患儿比例明显高于非PB组,差异有统计学意义($P<0.05$),且PB组热峰、热程及病程显著高于非PB组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PB组患者在住院期间均接受抗生素治疗,其中181例采用地塞米松或甲泼尼龙治疗,123例接受人免疫球蛋白静脉注射治疗,52例接受吸氧治疗,38例接受机械辅助通气治疗,45例行机械通气治疗。79.37%的患儿接受支气管镜检查次数 ≥ 2 次。**结论** 通过支气管镜检查及肺泡灌洗液病原体检测,有助于准确诊断PB并制定治疗方案。及时的抗生素治疗和必要时的机械通气对于改善PB患儿预后具有重要意义。

[关键词] 儿童;塑性性支气管炎;疾病特征

Analysis of disease characteristics of children hospitalized in northwest women and children's hospital from 2018 to 2021

WEI Xi^{1*}, YU Hui¹, LI Xiaofei², WEI Cui³

(1. Department of Pediatric Intensive Care, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710061; 2. Department of Child Respiratory, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710061; 3. Department of Neonatology, 521 Hospital of Ordnance Industry, Xi'an, Shaanxi, China, 710065)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the current disease status of hospitalized children at Northwest Women's and Children's Hospital from 2018 to 2021 and explore the disease characteristics of pediatric plastic bronchitis (PB). **Methods** All the children underwent electronic bronchoscopy. According to the examination results, they were divided into two groups: PB group ($n=252$) and non-PB group ($n=974$). The differences in general information, clinical manifestations and pathogen detection results between the two groups were compared. **Results** In this study, a total of 252 children with PB were diagnosed out of 1,226 hospitalized children, resulting in an incidence rate of 20.55%. The mean age, proportion of low-quality children, and incidence rate from 1 to 3 months in the PB group were significantly higher than those in the non-PB group ($P<0.05$). Children in the PB group presented with symptoms such as fever, shortness of breath, shortness of breath, and pleural effusion at a significantly higher in the non-PB group ($P<0.05$). Additionally, the peak fever, duration of fever, and illness duration were all significantly higher in the PB group compared to the non-PB group, with statistically significant differences ($P<0.05$). All patients in the PB group received antibiotic treatment during their hospital stay. Specifically, 181 patients were treated with dexamethasone or

基金项目:陕西省重点研发计划(2022SF-278)

作者单位:1. 西北妇女儿童医院儿科重症科,陕西,西安 710061

2. 西北妇女儿童医院儿童呼吸科,陕西,西安 710061

3. 兵器工业五二一医院新生儿科,陕西,西安 710065

*通信作者:魏曦, E-mail:hiolx2s@163.com

methylprednisolone, 123 received human immunoglobulin intravenously, 52 received oxygen therapy, 38 received non-invasive mechanically assisted ventilation, and 45 were placed on routine mechanical ventilation. Furthermore, 79.37% of children in the PB group underwent bronchoscopy ≥ 2 times. **Conclusion** Bronchoscopy and detection of pathogens in alveolar lavage fluid are helpful in accurately diagnosing PB and developing treatment plans. Timely antibiotic treatment and, when necessary, mechanical ventilation are of great significance in improving the prognosis of children with PB.

[KEY WORDS] Children; Plastic bronchitis; Disease characteristics

抗感染治疗是临床治疗肺炎儿童的常用手段,其临床疗效确切,但仍存在部分肺炎儿童在接受抗感染治疗后仍无明显改善。有学者指出^[1],存在塑型性分泌物导致肺炎儿童临床疗效不佳的重要原因。塑型性支气管炎(plastic bronchitis, PB)指的是一种较为罕见的临床病理异常综合征,气管支气管内存在塑型物阻塞气道是其典型表现,且在儿童群体中较为高发^[2-3]。目前关于PB的具体发病机制尚未完全明确,流感病毒感染、Fontan手术、肺部淋巴循环异常及哮喘急重型发作是目前认可度较高的致病因素。其主要临床表现为咳嗽、发热起病及不明原因的呼吸困难;胸部影像学可见肺不张、胸腔积液及肺实变等。支气管镜是咳嗽、喘息等呼吸道疾病重要的辅助检查手段,可通过取出PB患者支气管中的塑型物质来起到迅速缓解其呼吸困难症状的作用^[5-6]。由于现阶段关于PB的诊断尚无统一的规范,故常将支气管镜下取出或患者主动咳出支气管树样塑型作为诊断标准。本研究以西北妇女儿童医院于2018年6月至2021年12月收治的1226例住院儿童作为观察对象展开探讨,并对影响儿童发生PB的相关影响因素进行分析,旨在为临床早期诊断此类患者提供理论依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性纳入西北妇女儿童医院于2018年6月至2021年12月收治的1226例住院儿童作为观察对象,所有患儿均完善电子支气管镜检查,并根据其检查结果将患儿分为PB组($n=252$)和非PB组($n=974$)。PB组中男139例,女113例,年龄为5个月~10岁;非PB组中男516例,女458例,年龄处于6个月~10岁。纳入标准:①均于本院住院治疗,性别不限,年龄 ≤ 10 周岁,PB诊断标准参照《诸福棠实用儿科学》^[4](第八版);②可配合完善研究所需检查项目;③处于病情稳定期;④患儿及其家属(监护人)均知情同意;⑤临床资料完整。排除标准:①排除伴有恶

性肿瘤者;②排除合并及严重肝肾功能障碍者;③排除合并免疫缺陷者;④排除临床资料无法统计者。两组患者的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

收集患者的一般临床资料、实验室检查及影像学结果。其中一般资料包括患儿的年龄、性别、居住地住、生产情况、喂养方式、发病季节及临床症状等;实验室检查包括:支气管镜检查 and 病原学检查(检测标本包括肺泡灌洗液、血液、痰标本及咽拭子标本等。其中肺泡灌洗液和血液标本均采用mNGS检测法进行病原体检测,试剂盒均购自上海创凌生物科技有限公司;咽拭子标本采用荧光定量PCR法进行检测,试剂盒由上海基屹生物科技有限公司提供;痰标本采用恒温扩增芯片法,试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司)。

1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用Logistic回归分析进行多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 1226例住院儿童的基本情况分析

1226例住院儿童中共诊断出252例PB儿童,PB发生率为20.55%。PB组平均年龄、低质量患儿比例、1~3月发病率均明显高于非PB组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表1。

2.2 两组患儿临床表现分析

PB组出现发热、气喘、呼吸急促及胸腔积液的患儿比例明显偏高非PB组,且PB组热峰、热程及病程也显著高于非PB组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 PB组患儿不同标本呼吸道病原体检测结果比较

252例PB患儿均行常见呼吸道病毒和肺炎支原体检测。肺泡灌洗液检测结果显示,MP是PB

表1 1 226例住院儿童的基本情况 [n(%)]
Table 1 Basic information of 1 226 hospitalized children [n(%)]

因素	PB组 (n=252)	非PB组 (n=974)	t/ χ^2 值	P值
性别			0.382	0.536
男	139(55.16)	516(52.98)		
女	113(44.84)	458(47.02)		
年龄(岁)	5.17±1.38	7.09±1.43	19.133	0.000
出生时体质量				
低体质量	33(13.10)	67(6.88)	10.327	0.001
巨大体质量	10(3.97)	57(5.85)	1.375	0.241
有湿疹史	85(33.73)	341(35.01)	0.145	0.704
有家族史	30(11.90)	146(14.99)	1.550	0.213
居住环境			42.004	0.000
城镇	136(53.97)	729(74.85)		
农村	116(46.03)	245(25.15)		
喂养方式			4.453	0.108
母乳喂养	122(48.41)	542(55.65)		
人工喂养	53(21.03)	186(19.10)		
混合喂养	77(30.56)	246(25.26)		
患病季节			75.814	0.000
1~3月	142(56.35)	279(28.64)		
4~6月	24(9.52)	139(14.27)		
7~9月	6(2.38)	131(13.45)		
10~12月	83(32.94)	425(43.63)		

表2 两组患儿临床表现比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]
Table 2 The comparison of clinical manifestations between the two groups [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	PB组 (n=252)	非PB组 (n=974)	t/ χ^2 值	P值
发热	225(89.29)	668(68.58)	43.371	0.000
气喘	160(63.49)	448(46.00)	24.516	0.000
呼吸急促	87(34.52)	155(15.91)	45.389	0.000
胸腔积液	116(46.03)	146(14.99)	114.808	0.000
热峰(℃)	39.08±0.83	38.16±0.91	14.558	0.000
热程(d)	6.73±4.61	3.38±3.25	13.272	0.000
病程(d)	10.32±1.21	7.03±1.44	33.348	0.000

的主要致病菌,之后依次为肺炎链球菌、腺病毒、甲型流感病毒和乙型流感病毒。血标本检测结果显示,MP是检出率最高的病原体,其次为乙型流感病毒。咽拭子检测结果显示,甲型、乙型流感病毒和腺病毒检出率相同;痰培养检查仅检出流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌两类病原体。见表3。

2.4 治疗及转归

PB组患者在院期间均接受抗生素治疗,其中181例采用地塞米松或甲泼尼龙治疗,123例接受人免疫球蛋白静脉注射治疗,52例接受吸氧治疗,38无创机械辅助通气治疗,45例行机械通气治疗。79.37%的患儿接受支气管镜检查次数≥2次。见表4。

表3 PB组患儿不同标本呼吸道病原体检测结果比较 [n(%)]

病原体	肺泡灌洗液	血标本检测	咽拭子	痰液
支原体	97(38.49)	90(35.71)	-	-
甲型流感	26(10.32)	6(2.38)	6(2.38)	-
乙型流感	19(7.54)	26(10.32)	6(2.38)	-
副流感1~3型	-	6(2.38)	-	-
腺病毒	32(12.70)	13(5.16)	6(2.38)	-
呼吸道合胞病毒	6(2.38)	13(5.16)	-	-
肺炎链球菌	52(20.63)	-	-	-
卡他莫拉氏菌	6(2.38)	-	-	-
嗜麦芽寡养单胞菌	13(5.16)	-	-	-
假丝酵母菌	6(2.38)	-	-	-
流感嗜血杆菌	-	-	-	13(5.16)
铜绿假单胞菌	-	-	-	6(2.38)

注:“-”表示未检出相关病原体。

表4 PB组患儿行支气管镜检查次数及治疗情况

Table 4 Number of bronchoscopy examinations and treatment of children in PB group

治疗方法	支气管镜检查次数			合计
	1次	2次	3次	
无	33	65	19	117
吸氧	13	39	0	52
CPAP	0	32	6	38
有创呼吸机	6	26	13	45
合计	52	162	38	252

注:CAPA,无创机械辅助通气。

3 讨论

本研究共纳入1 226例住院儿童中,其中252例儿童发生PB,其发生率为20.55%。PB是一种起病隐匿,且无特异性表现的罕见肺部疾病,主要通过病理组织学检查和支气管镜检查来进行诊断鉴别^[7-8]。既往研究发现^[9-10],病毒感染是导致BP发生的主要原因,包括腺病毒、流感病毒A、流感病毒B、博卡病毒及副流感并辅等;细菌感染则以肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等为主;白色假丝酵母菌是真菌感染的主要致病菌^[11-13]。本研究中的病原体检测结果中发现了呼吸道合胞病毒,提示PB的形成可能与呼吸道合胞病毒感染也存在一定的关联。本研究中肺泡灌洗液检测和血标本检测结果均提示,MP是检出率最高的病原体,后者略低于前者,这表明血清学检查阴性并不能完全判定无MP感染存在,这与抗体产生的时间相关。国外有报道指出^[14],MP感染所致的PB患者的气道粘膜受损程度较小,流感病毒感染所致的PB均接受机械

通气治疗。本研究中 252 例 MP 患儿在院期间均接受抗生素治疗,其中 38 例无创机械辅助通气治疗,45 例行机械通气治疗,其中包含 41 例 MP-DNA 阳性,甲型流感病毒阳性 22 例,8 例乙型流感病毒阳性,肺炎链球菌 10 例,剩余 1 例未发现病原。由此可见,由不同的病原体感染所致 PB 均有可能出现呼吸困难而需要接受机械通气治疗的情况。

本研究发现,PB 的发病具有明显的年龄、季节特征,且低质量者患病更高,其症状较重,病程较长。提示若患儿收治入院时临床表现较为严重,应优先考虑是否发生 PB,并尽快安排患儿完善胸部 CT 和支气管镜检查,避免错失最佳治疗时机。PB 在任意年龄段均有可能发生,国外文献显示^[15],4~12 岁 PB 的高发年龄段,但国内学者发现,PB 在低龄儿童的发生率也不低。本研究中 PB 患儿的年龄较非 PB 患儿显著偏低,且体质量较低。分析其原因在于儿童的机体免疫系统尚无发育完全,尤其是年龄偏低、生时体质量较低的患儿机体免疫功能更为薄弱,更易受到外界病原体的侵袭,一旦感染致病菌,便会迅速进展为重症。提示我们可从提高儿童免疫力着手来降低其发生 PB 的风险,可为患儿制定饮食均衡的饮食方案,通过食物补充来确保其日常营养的摄入量,当患儿症状有所好转时,可适时对其进行运动干预,如散步、跳操等。此外,1~3 月 PB 患儿的人数较多,这可能与环境发生变化存在一定联系。秋冬季、冬春季是支气管炎的高发季节,其中冬春季雾霾天气较多,空气质量较差,可促使气道粘膜水肿进一步加重,难以将小气道分泌物排出,促使 PB 的发生。在季节交换的期间,可适时添加衣物,避免发生呼吸道感染;此外,在日常生活中也可通过佩戴口罩来减少粉尘、病原体对气道的侵袭,降低感染风险。

综上所述,年龄较小、出生时体质量较低的儿童更易发生 PB,其病程中更易出现高热、气喘、呼吸困难和胸腔积液等临床表现。肺炎支原体是导致 PB 发生的主要致病菌,建议及时完善支气管镜检查,并行肺泡灌洗治疗。

参考文献

- [1] Ntiamoah P, Mukhopadhyay S, Ghosh S, et al. Recycling plastic: diagnosis and management of plastic bronchitis among adults[J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(161):9-10.
- [2] Li Y, Williams RJ, Dombrowski ND, et al. Current evaluation and management of plastic bronchitis in the pediatric population [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020, 130: 109799.
- [3] Zhang FZ, Qin L, Yuan JX, et al. Plastic bronchitis due to adenoviral infection: a case report[J]. *BMC Pediatrics*, 2020, 20(1): 1-5.
- [4] 项春梅. 新书推荐《诸福棠实用儿科学》第 8 版[J]. *中华医学信息导报*, 2014(1):1.
- [5] Wang L, Wang W, Sun J, et al. Efficacy of fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in childhood-onset, complicated plastic bronchitis [J]. *Pediatr Pulm*, 2020, 55(11): 3088-3095.
- [6] Hartevelde LM, Blom NA, Hazekamp MG, et al. Treatment and outcome of plastic bronchitis in single ventricle patients: a systematic review [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020, 30(6):846-853.
- [7] Patel N, Patel M, Inja R, et al. Plastic Bronchitis in Adult and Pediatric Patients: A review of its Presentation, diagnosis, and treatment[J]. *Mo Med*, 2021, 118(4): 363-373.
- [8] CAI L, LI S, QU C, et al. Clinical characteristics of plastic bronchitis after pneumonia in children and the value of bronchoscopy in diagnosis and treatment [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2020; 1638-1642.
- [9] Wang L, Wang W, Sun J, et al. Efficacy of fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in childhood-onset, complicated plastic bronchitis [J]. *Pediatr Pulm*, 2020, 55(11): 3088-3095.
- [10] Huang J, Yang X, Zhuo Z, et al. Clinical characteristics of plastic bronchitis in children: a retrospective analysis of 43 cases [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 1-8.
- [11] Pałyga - Bysiecka I, Polewczyk AM, Polewczyk M, et al. Plastic Bronchitis—A Serious Rare Complication Affecting Children Only after Fontan Procedure? [J]. *J Clin Med*, 2021, 11(1): 44.
- [12] Hubrechts J, Wähländer H, Kjellberg - Olofsson C, et al. Case Report: Disseminated Systemic Embolism of Lipiodol After Lymphography for Plastic Bronchitis After Fontan Repair [J]. *Front Pediatr*, 2020; 693.
- [13] 姚慧生,刘立云,伊丽丽,等. 儿童重症肺炎支原体肺炎所致塑型性支气管炎的临床特点及危险因素分析 [J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(8): 673-678.
- [14] Yang Q, Bao YM, Yi QW, et al. [Clinical features of influenza with plastic bronchitis in children] [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2020, 22(2):106-111.
- [15] St-Arnaud C, Halim MA, Mayette M. Acute plastic bronchitis after Ross procedure treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Can J Anaesth*, 2022, 69(2):265-268.

血清H₂、E₂与25(OH)D水平对围绝经期女性盆底功能及阴道脱落细胞成熟度的影响

尚妍* 勾明月 李云芳 王小燕 刘香菊

[摘要] 目的 分析松弛素(H₂)、雌激素(E₂)与25-羟维生素D[25(OH)D]水平对围绝经期女性盆底功能及阴道脱落细胞成熟度的影响。方法 选取2022年5月至2024年6月于廊坊市人民医院就诊的围绝经期盆底功能障碍性疾病(PFD)女性79例为观察组,另选取同期于本院进行体检的80名健康围绝经期女性(未合并盆腔疾病)为对照组。对比两组血清H₂、E₂、25(OH)D水平、盆底功能以及阴道脱落细胞成熟度;采用二元logistic多因素分析影响围绝经期患者盆底功能及阴道脱落细胞成熟度的相关因素;采用皮尔斯相关系数分析H₂、E₂、25(OH)D水平与围绝经期患者盆底功能及阴道脱落细胞成熟度的相关性。结果 观察组H₂水平高于对照组,E₂、25(OH)D水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组静息肌电值大于对照组,最大收缩力、持续收缩力小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组阴道脱落细胞成熟度低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);经过二元logistic多因素分析显示,H₂水平升高以及E₂、25(OH)D水平降低是影响围绝经期患者盆底功能、阴道脱落细胞成熟度的独立危险因素($P<0.05$);根据Pearson相关性分析可得:H₂与静息肌电值、最大收缩力、持续收缩力、阴道脱落细胞成熟度呈负相关;E₂、25(OH)D与静息肌电值、最大收缩力、持续收缩力、阴道脱落细胞成熟度呈正相关($P<0.05$)。结论 围绝经期PDF患者血清H₂水平升高,E₂、25(OH)D水平降低,三指标均与盆底功能、阴道脱落细胞成熟度存在一定关联。

[关键词] 松弛素;雌激素;25-羟维生素D;围绝经期;阴道脱落细胞成熟度

Effects of serum relaxin H₂, E₂, and 25 (OH) D levels on pelvic floor function and vaginal exfoliated cell maturity in perimenopausal women

SHANG Yan*, GOU Mingyue, LI Yunfang, WANG Xiaoyan, LIU Xiangju

(Department of Gynecology, Langfang People's Hospital, Langfang, Hebei, China, 065000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of serum relaxin (H₂), estrogen (E₂) and 25-hydroxy vitamin D [25(OH) D] levels on pelvic floor function and vaginal exfoliated cell maturity in perimenopausal women. **Methods** A total of 79 perimenopausal women with pelvic floor dysfunction (PFD) who were treated in our hospital from May 2022 to June 2024 were selected as the observation group, and 80 healthy perimenopausal women (without pelvic diseases) who underwent physical examinations in our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of H₂, E₂, 25 (OH) D, pelvic floor function and vaginal exfoliated cell maturity were compared between the two groups. The Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between H₂, E₂, 25 (OH) D levels and pelvic floor function as well as vaginal exfoliated cell maturity in perimenopausal patients. **Results** The levels of H₂ in the observation group were higher than those in the control group, and the levels of E₂ and 25 (OH) D were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The resting electromyography value of the observation group was greater than that of the control group, and the maximum contraction force and continuous con-

基金项目:河北省科技支撑计划项目(14277742D);廊坊市科学技术研究与发展计划(第二批)自筹经费项目(2020013111)

作者单位:廊坊市人民医院妇科,河北,廊坊 065000

*通信作者:尚妍, E-mail:18003368731@163.com

traction force were smaller than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The maturity of vaginal exfoliated cells in the observation group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). According to Pearson correlation analysis, H2 was negatively correlated with resting myoelectric value, maximum contractility, sustained contractility and maturity of vaginal exfoliated cells. Binary logistic multivariate analysis showed that H2, E_2 and 25(OH)D levels were independent risk factors affecting pelvic floor function and maturity of vaginal exfoliated cells in perimenopausal patients ($P < 0.05$). E_2 and 25(OH)D were positively correlated with resting myoelectric value, maximum contractility, sustained contractility and maturity of vaginal exfoliated cells ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of serum H2 increased in perimenopausal PDF patients, while the levels of E_2 and 25(OH)D decreased. All three factors were found to be associated with pelvic floor function and the maturity of vaginal exfoliated cells.

[KEY WORDS] H2; E_2 ; 25(OH)D; Perimenopause; Maturity of vaginal exfoliated cells

围绝经期是女性生命中的一个重要过渡时期,通常发生在女性绝经前后的一段时间,具体表现为卵巢功能逐渐衰退,雌激素水平显著下降^[1]。在这一时期,由于卵巢功能衰退、雌激素水平逐渐下降,易导致出现盆底功能障碍性疾病(Pelvic floor dysfunction, PFD)以及阴道脱落细胞成熟度降低,对女性健康和生活方式造成严重影响^[2-3]。因此,需找寻相关血液学指标用以评估围绝经期女性盆底功能以及阴道脱落细胞成熟度。松弛素(Serum relaxin, H2)是一种在女性生殖系统中发挥作用的激素,尤其在妊娠期间对盆底肌的松弛有重要作用^[4]。雌激素(Estrogen, E_2)在女性生殖系统中具有广泛的生理作用,包括促进阴道、子宫和盆底组织的健康和弹性^[5]。而25-羟维生素D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]则是维生素D在体内的主要储存形式,不仅对骨骼健康和免疫系统有重要作用,还具有参与调节女性生殖系统的功能^[6]。本文旨在分析H2、 E_2 与25(OH)D水平对围绝经期女性盆底功能及阴道脱落细胞成熟度的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年5至2024年6月于廊坊市人民医院就诊的围绝经期PFD女性79例为观察组,平均年龄(49.02 ± 6.37)岁;平均产次(1.65 ± 0.56)次;顺产51例,剖腹产28例。另选取同期于本院进行体检的80名健康围绝经期女性为对照组,对照组身体健康,未合并影响本次研究的疾患,如恶性肿瘤、子宫切除史、盆腔疾病等;平均年龄(48.31 ± 5.21)岁;平均产次(1.51 ± 0.63)次;顺产49例,剖腹产31例。两组年龄、产次等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会

批准同意。受试者已签署知情同意书。

纳入标准:①均为围绝经期女性^[1];②观察组患者经盆底功能筛查,均符合PFD的诊断标准^[7];③均无糖尿病、高血压等基础疾病;④临床资料完整。排除标准:①过往有盆腔手术史;②恶性肿瘤者;③肝肾功能异常者;④精神异常者;⑤具有引产史者。

1.2 方法

1.2.1 H2、 E_2 、25(OH)D水平检测

抽取观察组入院时、对照组体检时的空腹静脉血8 mL,分为两份,一份静置1 h后行离心(3 500 r/min,离心半径10 cm,15 min),提取上清液,待检。采用酶联免疫吸附法检测H2(试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供)、25(OH)D(试剂盒由北京华科泰生物技术股份有限公司提供);另一份采用罗氏E170型电化学发光全自动免疫分析仪检测 E_2 。H2的正常范围为20~50 pg/mL^[4]; E_2 的正常范围为20~100 pmol/L^[5]; 25(OH)D的正常范围为30~100 nmol/L^[6]。

1.2.2 盆底功能评估

采用盆底肌电图检测盆底肌静息肌电值,采用盆底压力检测仪记录盆底肌的最大收缩力及持续收缩力。盆底肌静息肌电值的正常范围为10~20 ms;盆底肌最大收缩力的正常范围为 $>40N$;持续收缩力的正常范围为 $>35N$ ^[2]。

1.2.3 阴道脱落细胞成熟度检测

用洁净的无菌棉拭子在阴道侧壁上1/3处采集粘膜组织样本,将采集到的样本均匀涂抹在干净玻片上。随后,使用95%乙醇溶液对涂片进行固定处理。实施巴氏染色法,对固定后的样本进行染色,并在显微镜下观察并统计表层细胞的占比情况。当阴道脱落细胞成熟度 $>60\%$ 时可判定为异常^[3]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据,对于服从正态分布的连续变量,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用 *Pearson* 相关性分析 H_2 、 E_2 、 $25(OH)D$ 水平与围绝经期患者盆底功能及阴道脱落细胞成熟度的相关性($|r|=1.0$ 时为完全相关; $0.8 \leq |r| < 1.0$ 时为高度相关; $0.5 \leq |r| < 0.8$ 时为中度相关; $0.3 \leq |r| < 0.5$ 时为低度直线相关; $|r| < 0.3$ 时则无直线相关);以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 H_2 、 E_2 、 $25(OH)D$ 水平比较

观察组 H_2 水平高于对照组, E_2 、 $25(OH)D$ 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 H_2 、 E_2 、 $25(OH)D$ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of H_2 , E_2 and $25(OH)D$ levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	H_2 (pg/mL)	E_2 (pmol/L)	$25(OH)D$ (nmol/L)
对照组	79	46.20±4.36	78.62±15.07	77.60±10.14
观察组	80	58.11±8.28	51.91±12.25	56.01±9.02
t 值		11.327	12.271	14.189
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组盆底功能比较

观察组静息肌电值大于对照组,最大收缩力、持续收缩力小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组阴道脱落细胞成熟度比较

观察组阴道脱落细胞成熟度低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组盆底功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of pelvic floor function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	静息肌电值 (ms)	最大收缩力 (N)	持续收缩力 (N)
对照组	79	12.91±3.14	83.57±11.39	76.41±10.37
观察组	80	27.21±6.02	46.43±7.82	31.95±8.45
t 值		18.744	23.995	29.653
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组阴道脱落细胞成熟度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of vaginal exfoliated cell maturity between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	阴道脱落细胞成熟度 (%)
对照组	79	69.88±7.96
观察组	80	48.36±11.42
t 值		13.768
P 值		<0.001

2.4 影响盆底功能的相关因素分析

经过二元 logistic 多因素分析显示, H_2 水平升高以及 E_2 、 $25(OH)D$ 水平降低是影响围绝经期患者盆底功能的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 影响阴道脱落细胞成熟度的相关因素分析

经过二元 logistic 多因素分析显示, H_2 水平升高以及 E_2 、 $25(OH)D$ 水平降低是影响围绝经期患者阴道脱落细胞成熟度的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 H_2 、 E_2 、 $25(OH)D$ 水平与围绝经期患者盆底功能及阴道脱落细胞成熟度的相关性

根据 *Pearson* 相关性分析可得: H_2 与静息肌电值、最大收缩力、持续收缩力、阴道脱落细胞成

表 4 影响盆底功能的相关因素分析

Table 4 Factors Analysis of Pelvic Floor Function

因素	单因素分析			多因素分析			
	OR	95% CI	P 值	赋值	OR	95% CI	P 值
年龄	2.102	0.150~29.462	0.814				
H_2	4.414	1.192~14.376	0.009	降低=0;升高=1	1.699	1.258~2.516	<0.001
E_2	1.443	1.185~1.832	<0.01	升高=0;降低=1	1.585	1.221~2.057	<0.001
$25(OH)D$	1.474	1.185~1.832	<0.01	升高=0;降低=1	1.540	1.236~1.918	<0.001

表 5 影响阴道脱落细胞成熟度的相关因素分析

Table 5 Analysis of Relevant Factors Influencing the Rate of Vaginal Exfoliated Cells Maturation

因素	单因素分析			多因素分析			
	OR	95% CI	P 值	赋值	OR	95% CI	P 值
年龄	1.455	0.328~1.561	0.936				
H_2	1.596	1.223~2.084	0.015	降低=0;升高=1	1.736	1.026~2.437	<0.001
E_2	1.763	1.116~2.785	0.015	升高=0;降低=1	2.083	1.358~3.196	<0.001
$25(OH)D$	1.684	1.119~2.535	0.012	升高=0;降低=1	2.236	1.458~3.429	<0.001

熟度呈负相关;E₂、25(OH)D与静息肌电值、最大收缩力、持续收缩力、阴道脱落细胞成熟度呈正相关(P<0.05)。见表6。

表6 H₂、E₂、25(OH)D水平与围绝经期患者盆底功能及阴道脱落细胞成熟度的相关性分析

Table 6 Correlation analysis of H₂, E₂ and 25(OH)D levels with pelvic floor function and vaginal exfoliated cell maturity in perimenopausal patients

指标	H ₂		E ₂		25(OH)D	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
静息肌电值	-0.617	<0.001	0.524	<0.001	0.563	<0.001
最大收缩力	-0.582	<0.001	0.559	<0.001	0.564	<0.001
持续收缩力	-0.634	<0.001	0.624	<0.001	0.473	<0.001
阴道脱落细胞成熟度	-0.590	<0.001	0.663	<0.001	0.604	<0.001

3 讨论

随着年龄的增长,女性的卵巢功能逐渐衰退,雌激素分泌显著减少,这导致围绝经期女性易出现盆底功能障碍以及阴道脱落细胞成熟度降低,从而易致PFD及阴道炎。有研究称,围绝经期是PDF及阴道炎的危险因素^[8]。因此,寻找可反映围绝经期女性盆底功能以及阴道脱落细胞成熟度的生物标志物具有重要意义。

H₂可增强胶原代谢,从而软化骨盆韧带的组织结构。有研究揭示,PFD患者机体中的H₂水平呈现异常上升趋势^[9]。张明华^[10]指出,当患者患有妊娠期压力性尿失禁时,其机体中的H₂含量显著升高。本次研究显示,观察组H₂水平高于对照组,且其与盆底功能、阴道脱落细胞成熟度呈负相关。分析原因在于:在围绝经期,由于卵巢功能衰退和雌激素水平的显著下降,盆底组织本身的弹性和支持力受到削弱,从而导致盆底功能下降。该过程中,伴随一系列的生理变化,包括血清H₂水平升高。另一方面,H₂在阴道上皮细胞中的作用是复杂的,尽管H₂能够参与阴道上皮细胞内的信号传导和代谢活动,促进细胞的增殖和分化,有助于维持细胞的正常更新和修复,但在围绝经期女性体内,由于雌激素水平的下降,H₂的这种促进作用可能不足以完全抵消其他抑制因素对阴道上皮细胞成熟度的影响^[11]。

维生素D水平在多个方面展现显著优势,包括维持肌肉力量、优化神经肌肉功能,以及确保身体姿势稳定性。在人体内,维生素D主要以25-羟维生素D(25(OH)D)的形式存在,这是评估体内

维生素D水平的关键指标。因此,对于中老年女性而言,关注并维持适宜的维生素D水平对于保持身体健康至关重要。Prabhakar^[12]等学者发现,PFD患者机体中维生素D的含量远远低于健康女性,与本次研究结果相似。本次研究结果提示25(OH)D与PFD的发生有关,且其水平的变化可反映阴道脱落细胞成熟度。笔者认为,围绝经期女性由于25(OH)D合成减少,骨密度、肌肉收缩能力降低,从而影响盆底骨骼的支撑力及盆底肌力,导致出现PFD;其次,25(OH)D可通过调节阴道内菌群平衡、增强免疫防御等方式来维护阴道微环境的稳定,而25(OH)D缺乏可导致阴道微环境失衡,增加阴道炎等妇科疾病的风险,间接影响阴道脱落细胞的成熟度^[13-14]。

有报道称,在围绝经期PDF患者中可发现E₂水平大幅度降低^[15]。本研究发现,观察组E₂水平明显低于对照组,且其与盆底功能、阴道脱落细胞成熟度呈正相关,说明E₂与盆底功能、阴道脱落细胞成熟度密切相关。分析原因,围绝经期女性由于卵巢功能的自然衰退,导致E₂分泌量显著减少。E₂作为雌激素的一种,对女性生殖系统具有广泛的调节作用。阴道上皮细胞增殖减慢,细胞层变薄,阴道黏膜萎缩,从而影响阴道的防御功能和润滑度,导致E₂水平明显降低。

综上所述,围绝经期PDF患者血清H₂水平升高,E₂、25(OH)D水平降低,三者均与盆底功能、阴道脱落细胞成熟度存在一定关联。

参考文献

- [1] Huang Z, Shi J, Liu W, et al. The influence of educational level in peri-menopause syndrome and quality of life among Chinese women[J]. *Gynecol Endocrin*, 2020, 36(3):991-996.
- [2] Xu L, Sima Y, Xiao C, et al. Exosomes derived from mesenchymal stromal cells: a promising treatment for pelvic floor dysfunction[J]. *Human Cell*, 2023, 36(3): 937-949.
- [3] 王小燕,勾明月,李云芳.围绝经期PFD患者阴道脱落细胞成熟度,E₂和25(OH)D与LGR7 mRNA的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(7): 1112-1115.
- [4] 袁亚玲,向莉,王成宇,等.会阴三维超声结合血清松弛素水平对女性盆底功能障碍的诊断价值[J]. *中国性科学*, 2021, 30(2): 76-78.
- [5] 赵静,王素梅,张继.低频电刺激对产后压力性尿失禁患者RLX,E₂及TGF-β1的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(2):281-284.

2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌患者血清TNF- α 、HSP70、sPD-1的水平及意义

李娇捷¹ 孙丽² 张红红^{3*}

[摘要] 目的 探讨2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、热休克蛋白70(HSP70)、可溶性程序性细胞死亡蛋白1(sPD-1)的水平及意义。方法 采用前瞻性研究方法,选取2022年1月至2023年6月98例2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化患者作为观察组,同时选取81例单纯性乙型肝炎肝硬化患者、单纯2型糖尿病患者60例、健康志愿者60名作为对照。根据是否合并肝细胞癌将观察组分为肝细胞癌组31例、非肝细胞癌67例组。检测所有研究对象血清TNF- α 、HSP70和sPD-1水平。结果 观察组血清TNF- α 、HSP70明显高于乙型肝炎肝硬化组、2型糖尿病组和健康志愿者,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组sPD-1明显低于乙型肝炎肝硬化组、2型糖尿病组和健康志愿者,差异有统计学意义($P<0.05$)。肝细胞癌组患者血清TNF- α 、HSP70明显高于非肝细胞癌组,差异有统计学意义($P<0.05$);肝细胞癌组患者血清sPD-1明显低于非肝细胞癌组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清TNF- α 、HSP70和sPD-1诊断2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化肝细胞癌的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.812、0.749、0.848($P<0.01$)。结论 2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌患者血清TNF- α 、HSP70、sPD-1水平明显升高,在疾病诊治中可能有一定应用价值。

[关键词] 2型糖尿病;乙型肝炎肝硬化;肝细胞癌;肿瘤坏死因子- α ;热休克蛋白70;可溶性程序性细胞死亡蛋白1

Serum levels of TNF- α , HSP70 and sPD-1 in hepatocellular carcinoma with hepatitis B cirrhosis and type 2 diabetes mellitus and their significance

LI Jiaojie, SUN Li, ZHANG Honghong*

(1. Infection Department of 148 Hospital in Zibo City, Zibo, Shandong, China, 255300; 2. Nursing Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Linqing City, Liaocheng, Shandong, China, 252600; 3. Pathology Department of Qingdao Binhai University Affiliated Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266500)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), heat shock protein 70 (HSP70) and soluble programmed cell death protein 1 (sPD-1) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients with hepatitis B cirrhosis and type 2 diabetes mellitus. **Methods** Prospective research methods were used, 98 patients with type 2 diabetes mellitus and hepatitis B cirrhosis who were treated from January 2022 to June 2023 were selected as the observation group, and 81 patients with hepatitis B cirrhosis, 60 patients with type 2 diabetes mellitus and 60 healthy volunteers were selected as controls. In addition, the observation group was divided into two subgroups: the hepatocellular carcinoma group with 31 cases and the non-hepatocellular carcinoma group, which had 67 cases. The serum levels of TNF- α , HSP70, and sPD-1 were then detected. **Results** The serum levels of TNF- α and HSP70 in the observation group were significantly higher than those in the hepatitis B cirrhosis group, the type 2 diabetes group and the healthy volunteers, the difference was statistically signifi-

基金项目:淄博市科学技术发展计划项目(2021kj062239)

作者单位:1.淄博一四八医院感染科,山东,淄博255300

2.临清市人民医院感染科护理,山东,聊城252600

3.青岛滨海学院附属医院病理科,山东,青岛266500

*通信作者:张红红, E-mail: zhanghonghong0813@163.com

cant ($P<0.05$). The levels of sPD-1 in the observation group were significantly lower than those in the hepatitis B cirrhosis group, the type 2 diabetes group and the healthy volunteers, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of TNF- α and HSP70 in hepatocellular carcinoma group were significantly higher than those in the non-hepatocellular carcinoma group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The sPD-1 in the observation group was significantly lower than those in the non-hepatocellular carcinoma group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of serum TNF- α , HSP70, and sPD-1 in the diagnosis of type 2 diabetes mellitus complicated with hepatitis B cirrhosis and hepatocellular carcinoma were 0.812, 0.749 and 0.848 respectively ($P<0.01$). **Conclusion** The serum levels of TNF- α , HSP70, and sPD-1 in hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B cirrhosis and type 2 diabetes mellitus are significantly increased. This may have some application value in disease diagnosis and treatment.

[KEY WORDS] Type 2 diabetes mellitus; Hepatitis B cirrhosis; Hepatocellular carcinoma; Tumor necrosis factor- α ; Heat shock protein 70; Soluble programmed cell death protein 1

肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一,我国属于乙型肝炎大国因此肝硬化发生率较高,目前世界范围内近4亿人为乙型肝炎携带者,而其中近两百万人会由于演变为肝脏衰竭、肝硬化甚至肝癌最终导致死亡,由肝硬化导致肝癌发病率呈现升高趋势,具有进展快、预后差的特点^[1]。目前研究发现恶性肿瘤发生和发展同人体的免疫机能关系密切,人体免疫机能降低后肿瘤细胞会逃脱人体免疫机制监视造成肿瘤不断进展,因此寻找可靠的肿瘤标记物在早期诊断乙型肝炎肝硬化发生癌变对改善患者预后具有重要意义^[2]。近年来研究显示在恶性肿瘤发生过程中机体存在持续的炎症反应和感染,因此肿瘤坏死因子- α 在患者中存在显著升高,可以促进人体细胞形成更多炎症介质,促进了细胞增殖以及血管形成过程;热休克蛋白70则是同肿瘤增殖过程关系密切,目前已经证实广泛的参与了多种恶性肿瘤发生发展;可溶性程序性死亡-1则同人体关系密切,其异常表达提示参与多种疾病发生和发展,但是临床很少有报道将三种指标联合检测应用在乙型肝炎肝硬化发生肝癌患者的诊断中^[3]。本研究分析了2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌中血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、热休克蛋白70(heat shock protein70, HSP70)和可溶性程序性细胞死亡蛋白1(soluble programmed cell death protein 1, sPD-1)水平变化,以期临床提供指导和依据,现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性研究方法,选取2022年1月至2023年6月在青岛滨海学院附属医院治疗的乙型

肝炎肝硬化合并2型糖尿病患者98例(观察组),其中合并肝细胞癌31例,未合并肝细胞癌67例;同时选取在淄博市一四八医院治疗的乙型肝炎肝硬化患者81例、单纯2型糖尿病患者60例、以及体检的健康志愿者60名作为对照,各组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 各组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of General Information among Groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男/女	年龄(岁)	肝硬化病程(年)	HBV-DNA(log)
观察组	98	58/40	51.19 \pm 9.82	8.10 \pm 2.18	5.18 \pm 1.70
乙肝肝硬化组	81	46/35	50.08 \pm 9.11	7.98 \pm 2.09	5.05 \pm 1.65
2型糖尿病	60	34/26	51.10 \pm 10.01		
健康志愿者	60	40/20	51.04 \pm 9.88		
F/t/ χ^2 值		1.730	1.022	0.373	0.516
P值		0.630	0.782	0.709	0.606

纳入标准:①肝硬化诊断符合《肝硬化诊治指南》^[4]中的标准,肝细胞癌诊断符合《原发性肝癌诊疗指南》^[5]中的标准,2型糖尿病诊断符合《中国2型糖尿病防治指南》^[6]中的标准;②入组前6个月未使用过免疫制剂;③患者及家属知情同意。排除标准:①合并其他类型肝炎病毒感染;②合并有其他恶性肿瘤;③布加氏综合征患者。本次研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 检测方法

抽取患者空腹静脉血5 mL,离心半径10 cm,3 000转/min离心10 min后分离血清,采用酶联免疫吸附法测定TNF- α 、HSP70、可溶性程序性死亡-1浓度,标本均来自本院标本库,试剂均由北京中山金桥生物技术有限公司提供,按照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理

数据统计分析采用SPSS 19.0软件,符合正态分布计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较使用 t 检验,多组间比较采用方差分析,计数资料用 $n(\%)$ 表示,使用 χ^2 检验,预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清TNF- α 、HSP70和sPD-1水平比较

血清TNF- α 、HSP70水平比较:观察组>乙肝肝硬化组>2型糖尿病组和健康志愿者,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清sPD-1水平比较:观察组<乙肝肝硬化组<2型糖尿病组<健康志愿者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 各组血清TNF- α 、HSP70和sPD-1水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serum TNF- α , HSP70, and sPD-1 levels between each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)	HSP70 (μ g/L)	sPD-1 (ng/mL)
观察组	98	98.82 \pm 21.29	110.21 \pm 31.28	1.18 \pm 0.20
乙肝肝硬化组	81	74.49 \pm 19.78 ^a	87.72 \pm 28.90 ^a	2.01 \pm 0.33 ^a
2型糖尿病	60	2.18 \pm 0.78 ^{ab}	4.55 \pm 1.00 ^{ab}	9.28 \pm 1.14 ^{ab}
健康志愿者	60	2.03 \pm 0.55 ^{abc}	4.22 \pm 0.98 ^{abc}	10.03 \pm 1.24 ^{abc}
<i>F</i> 值		34.492	40.021	78.392
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:与观察组比较,^a $P < 0.05$;与乙肝肝硬化组比较,^b $P < 0.05$;与2型糖尿病比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 观察组有无合并肝细胞癌患者血清TNF- α 、HSP70和sPD-1水平比较

肝细胞癌组患者血清TNF- α 、HSP70明显高于非肝细胞癌组,sPD-1明显低于非肝细胞癌组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 观察组有无合并肝细胞癌患者血清TNF- α 、HSP70和sPD-1水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of serum TNF- α , HSP70, and sPD-1 levels in patients with and without concomitant hepatocellular carcinoma in the observation group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)	HSP70(μ g/L)	sPD-1(ng/mL)
肝细胞癌组	31	119.82 \pm 22.17	130.10 \pm 29.81	0.91 \pm 0.23
非肝细胞癌组	67	89.10 \pm 24.41	101.01 \pm 32.10	1.30 \pm 0.31
<i>t</i> 值		5.959	4.265	-6.247
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.3 血清TNF- α 、HSP70和sPD-1诊断2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化肝细胞癌的价值

血清TNF- α 、HSP70和sPD-1诊断2型糖尿

病合并乙型肝炎肝硬化肝细胞癌的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.812、0.749、0.848($P < 0.01$)。见表4、图1。

表4 各指标诊断2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化肝细胞癌的价值
Table 4 Diagnostic value of each index in hepatocellular carcinoma of type 2 diabetes complicated with hepatitis B cirrhosis

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏性	特异性	<i>P</i> 值
TNF- α	0.812	0.714-0.910	112.33 ng/L	0.71	0.86	0.000
HSP70	0.749	0.651-0.846	105.65 μ g/L	0.87	0.52	0.000
sPD-1	0.848	0.768-0.928	0.91 ng/mL	0.64	0.89	0.000

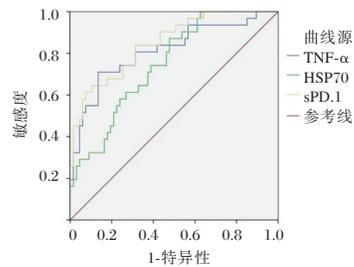


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

肝癌是目前世界范围内常见的恶性肿瘤之一,发病呈现明显提升趋势,对人类生命安全产生严重的威胁,我国属于乙型肝炎大国,由于乙型肝炎不断进展是导致肝癌发生的重要原因之一。近年来有学者提出糖尿病的发生和发展同肝癌的形成具有一定的关联,但是两者之间的因果关系确定极为困难,有报道指出2型糖尿病属于非酒精性脂肪肝发生的危险因子,会导致隐源性肝硬化和肝癌的形成^[7]。研究显示慢性肝脏疾病患者由于肝糖原合成的能力下降,脂肪分解代谢增强,导致体内游离脂肪酸含量显著升高,促进了体内胰岛素抵抗形成,同时2型糖尿病患者体内脂肪代谢异常,胰岛血糖素浓度持续升高会造成肝细胞的分裂与分化,肝细胞凋亡被抑制造成肝损伤加重,也可能是导致肝癌发生的重要原因^[8]。现代医学理论发现糖尿病发的病理基础是胰岛素抵抗,组织细胞对于胰岛素敏感性降低,胰岛素分泌过高会导致同胰岛素受体磷酸化作用加强,进而减少了细胞凋亡并增加细胞分离在肿瘤形成过程中起到了重要作用,有学者报道大多数肝癌患者体内胰岛素样生长因子信号均发生了改变^[9]。另一方面人体内

血糖浓度持续升高会造成毛细血管基底膜增厚,导致了血管基底膜通透程度降低,细胞的线粒体呼吸功能和有氧代谢过程受到损伤,葡萄糖无氧代谢增加造成呼吸酶系统被损伤,因此细胞只能依靠糖酵解形成的能力维持生长,而肿瘤细胞对于糖酵解的耐受能力较强,因此可以快速生长繁殖,长期的血糖升高可以为肿瘤细胞的滋生提供能力与营养^[10]。目前早期诊断肝癌对改善患者预后并积极开展治疗具有重要的意义,但是临床诊断方法有限,而且无法在早期出现病理改变提供相应的依据。

近年来血清学指标在恶性肿瘤的诊断中广泛开展应用,有研究指出炎症反应和多种疾病生物学行为有关,过度的炎症反应有可能导致细胞发生癌变,本研究观察的肿瘤坏死因子- α 属于单核巨噬细胞形成的内源性细胞因子,可以引起机体发热,诱导肝细胞急性期蛋白形成,刺激了其他炎症细胞形成白细胞介素6等促进髓样白细胞朝向巨噬细胞增殖分化,这一过程会造成细胞从G0期朝向G1期转化,同时微炎症过程中形成的TNF- α 促进肝脏肿瘤增殖,而且可以通过旁分泌作用增强同系异种肿瘤细胞增殖^[11]。热休克蛋白70属于保守蛋白质之一,最早在果蝇幼虫中发现,可以对细胞生存适应能力进行增强,能够协助多肽或者蛋白质发生正确转位、折叠与装配,可以作为分子伴侣参与到恶性中袖进展,同时也可以通过细胞信号转导过程影响恶性肿瘤的进展过程^[12]。有学者利用基因表达数据库样本分析肿瘤组织中HSP70与肝细胞癌病理特征发现,HSP70家族中的HSPA4L、HSPA6、HSPA13呈现过度表达,促进了肝细胞癌肿瘤不断生长,而且可以促进肿瘤生长和转移,说明热休克蛋白70在肝癌发生发展过程中扮演了重要的角色^[13]。程序性死亡蛋白分子1属于人体细胞中重要的因子之一,一般在T细胞、单核细胞和树突状细胞表面进行表达,其在多种恶性肿瘤和肿瘤浸润免疫细胞表面呈现过度表达,该因子可以通过和相应配体结合产生去磷酸化过程造成T细胞受体信号通过多个关键分子发挥作用,抑制了T细胞增殖并可以调节T细胞活性,抑制人体免疫应答反应过程^[14]。研究显示sPD-1在恶性肿瘤患者血清中呈现低表达状态,对树突状细胞表面配体产封闭抑制作用,激发PD-1/PD-L途径,造成患者特异性细胞免疫与体液免疫能力被抑制,肿瘤细胞会出现免疫逃逸,促进了恶性肿瘤

的生长^[15]。在肝癌大鼠试验中发现单独sPD-1可以通过阻断PD-1/PD-L的结合作用发挥抗肿瘤作用,提示临床通过制备特异性PD-1可溶性抑制因子造成杀伤肿瘤细胞功能增加,抑制肿瘤的发生发展过程,可能为肿瘤免疫治疗的新途径^[16]。

本研究结果说明发生2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌患者存在TNF- α 和HSP70显著升高,sPD-1显著降低。通过绘制ROC曲线说明采用TNF- α 、HSP70和sPD-1在预测2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌具有一定的诊断价值。本研究优势在于证实了TNF- α 、HSP70和sPD-1对于2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌具有一定的诊断价值,为临床早期诊断肝癌提供了新的指标,但是本研究随访时间短,入组病例有限,因此还需扩充样本量、长期随访深入论证。

综上所述,2型糖尿病合并乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌患者血清TNF- α 、HSP70和sPD-1水平明显升高,在疾病诊治中可能有一定应用价值。

参考文献

- [1] 张二宁,刘双锋,郭伟,等.增强CT与MRI对原发性肝癌与肝硬化的鉴别诊断价值研究[J].癌症进展,2022,20(12):1242-1245.
- [2] 陈特,毕小云,徐华建,等.三种血清标志物联合检测在早期肝细胞肝癌中的诊断价值[J].重庆医学,2017,46(35):4923-4926.
- [3] Adhoute X, Penaranda G, Raoul JL, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in hepatitis C virus-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals: a case-control study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(4):368-375.
- [4] 徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化诊治指南[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2408-2425.
- [5] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].临床肝胆病杂志,2022,38(2):288-303.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [7] 李鹏,丁惠国,徐辉,等.缩短肝癌筛查间隔对乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌患者预后的影响[J].临床肝胆病杂志,2017,33(7):1301-1304.
- [8] Finkelmeier F, Canli Ö, Peiffer K H, et al. Circulating hypoxia marker carbonic anhydrase IX (CA9) in patients with hepatocellular carcinoma and patients with cirrhosis: [J]. Zeitschrift Für Gastroenterologie, 2018, 56(8):e315-e315.
- [9] 唐金凤,祝春燕,张世锬,等.慢血、晚血、慢性乙型肝炎和肝硬化病人凝血、抗凝血及纤溶功能的研究[J].实验与检验医学,2016,34(3):279-282.

(下转第1897页)

超声多参数成像技术联合血清 OPG、RANKL 水平检测及骨密度评估在冻结肩患者骨代谢状态分析中的应用价值

张景锋 万艳萍 王文娟 颜艳妮*

[摘要] 目的 通过超声多参数成像联合血清 OPG、RANKL 水平检测及骨密度评估,综合探讨冻结肩患者的骨代谢状态。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月于宝鸡高新医院就诊的 124 例冻结肩患者作为研究对象。根据骨密度测定结果分为三组,A 组(骨量正常组, $n=37$):T 值 ≥-1.0 、B 组(骨量减少组, $n=51$):T 值在 -2.5 至 -1.0 之间;C 组(骨质疏松组, $n=36$):T 值 ≤-2.5 。另选取同期于本院体检的 61 名健康者作为对照组。比较四组一般资料、超声多参数成像、血清 OPG、RANKL 及 T 值,采用 ROC 曲线分析超声多参数成像联合血清 OPG、RANKL 及 T 值评估冻结肩患者骨代谢状态的价值。结果 四组性别、年龄、BMI、WHR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。肌肉厚度、肌腱厚度、血流速度、T 值比较:对照组 $>$ A 组 $>$ B 组 $>$ C 组,差异有统计学意义($P<0.05$);关节囊厚度、RI、血清 OPG、RANKL 比较:对照组 $<$ A 组 $<$ B 组 $<$ C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。超声多参数成像联合血清 OPG、RANKL 及 T 值评估冻结肩患者骨代谢状态的 AUC(95% CI)、敏感度及特异度分别为 0.905、87.66% 及 90.17%,均显著高于超声多参数成像、血清 OPG、RANKL 及 T 值单一检测($P<0.05$)。结论 超声多参数成像联合血清 OPG、RANKL 及骨密度评估冻结肩患者骨代谢状态具有较高的应用价值,能够提高诊断的准确性和敏感性,为临床医生提供更全面的患者信息,有助于制定更加个性化和精准的治疗方案。

[关键词] OPG; RANKL; 骨密度; 冻结肩; 骨代谢

The application value of ultrasonic multi-parameter imaging technology combined with serum OPG, RANKL level detection and bone mineral density evaluation in the analysis of bone metabolism status in patients with frozen shoulder

ZHANG Jingfeng¹, WAN Yanping¹, WANG Wenjuan¹, YAN Yanni^{1*}

(Department of Ultrasound Medicine, Baoji Gaixin Hospital, Baoji, Shaanxi, China, 721003)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the bone metabolism status of frozen shoulder patients through ultrasonic multi-parameter imaging combined with serum OPG, RANKL level detection and bone mineral density evaluation. **Methods** A total of 124 patients with frozen shoulders who were treated at Baoji High-tech Hospital from January 2022 to January 2024 were selected as the study subjects. Based on the results of bone mineral density measurement, they were divided into three groups: group A (normal bone mass group, $n=37$): T value ≥ -1.0 , group B (osteopenia group, $n=51$): T value between -2.5 and -1.0 ; group C (osteoporosis group, $n=36$): T value ≤ -2.5 . In addition, 61 healthy people who underwent physical examinations in our hospital during the same period were selected as the control group. The general data, ultrasonic multi-parameter imaging, serum OPG, RANKL and T values of the four groups were compared. The ROC curve was used to analyze the value of ultrasonic multi-parameter imaging combined with serum OPG, RANKL and T values in evaluating bone metabolism in patients with frozen shoulders. **Results** There were no significant differences in gen-

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2020SF-060)

作者单位:宝鸡高新医院超声医学科,陕西,宝鸡 721003

*通信作者:颜艳妮, E-mail:yyngxyy369@163.com

der, age, BMI and WHR among the four groups ($P>0.05$). The comparison of muscle thickness, tendon thickness, blood flow velocity, and T-value: Control group > Group A > Group B > Group C, with statistically significant differences ($P<0.05$). The comparison of joint capsule thickness, RI, serum OPG, and RANKL: Control group < Group A < Group B < Group C, with statistically significant differences ($P<0.05$). The AUC (95%CI), sensitivity and specificity of ultrasonic multi-parameter imaging combined with serum OPG, RANKL and T values in evaluating bone metabolism in patients with frozen shoulder were 0.905, 87.66% and 90.17%, respectively, which were significantly higher than those of ultrasonic multi-parameter imaging, serum OPG, RANKL and T values alone ($P<0.05$). **Conclusion** Ultrasound multi-parameter imaging combined with serum OPG, RANKL and bone mineral density has high application value in evaluating the bone metabolism status of patients with frozen shoulders. This approach can not only improve the accuracy and sensitivity of diagnosis, but also provide clinicians with more comprehensive patient information. This, in turn, helps in formulating more personalized and accurate treatment plans.

[KEY WORDS] OPG; RANKL; Bone mineral density; Frozen shoulder; Bone metabolism

冻结肩亦称粘连性肩关节囊炎或肩周炎,是临床常见的一种肩部疾病。随着人口老龄化的加剧,冻结肩的发病率呈逐年上升趋势,已成为临床医疗和公共卫生领域的重要问题^[1]。目前,冻结肩发病机制未明,其与骨代谢状态的关联尚待深入探索。骨代谢,即骨组织在成骨与破骨细胞作用下的新陈代谢,直接体现骨骼健康。近年来,越来越多的研究表明,骨代谢异常与多种疾病的发生和发展密切相关^[2]。探索冻结肩患者骨代谢状态的变化,对于揭示其发病机制、指导临床诊断和治疗具有重要意义。血清护骨素(Osteoprotegerin, OPG)和核因子 κ B受体活化因子配体(Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand, RANKL)水平变化可反映骨代谢平衡;骨密度降低或可加剧肩关节不稳,促进冻结肩发展^[3-4]。超声多参数成像技术作为一种无创、实时、可重复的影像学手段,在评估软组织结构和功能方面具有独特的优势^[5]。本研究旨在通过超声多参数成像联合血清 OPG、RANKL 水平检测及骨密度评估,综合探讨冻结肩患者的骨代谢状态。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月于宝鸡高新医院就诊的 124 例冻结肩患者作为研究对象。其中男 65 例、女 59 例,平均年龄(52.74±8.35)岁,平均病程(14.33±2.05)个月。纳入标准:①符合冻结肩的临床诊断标准^[6],包括肩部疼痛、主动和被动活动受限、肩部僵硬等症状,且持续时间超过 3 个月;②经影像学检查(如 X 线、MRI)确认存在肩关节周围软组织粘连、关节囊增厚等改变;③年龄 40 岁~70 岁;④临床资料完全。排除标准:①患有其他

可能影响骨代谢状态的疾病,如骨质疏松症、骨折、类风湿性关节炎、甲状旁腺功能亢进等;②近期接受过可能影响骨代谢的药物治疗;③存在严重的全身性疾病或感染性疾病;④肩部有外伤史、手术史或感染史;⑤孕妇或哺乳期妇女。本研究经本院医学伦理委员会批准,且患者及家属知晓并签署同意书。

另选取同期于本院体检的 61 名健康者作为对照组,其中男 33 例、女 28 例,平均年龄(53.43±8.49)岁,既往无骨折疏松病史及家族史。

1.2 方法

1.2.1 分组方法

124 例冻结肩患者根据骨密度测定结果分为三组,分组依据为美国 Hologic 双能 X 线骨密度仪测定的左侧股骨颈与腰椎正位 L2~L4 的 T 值。每次检测前均进行标准体模仪器性能校正,以确保测量结果的准确性。系统自动给出的 T 值将用于分组,具体分组如下:A 组(骨量正常组, $n=37$): T 值 ≥ -1.0 、B 组(骨量减少组, $n=51$): T 值在 -2.5 至 -1.0 之间;C 组(骨质疏松组, $n=36$): T 值 ≤ -2.5 ^[7]。

1.2.2 超声多参数成像

采用彩色多普勒超声诊断仪(GE LOGIQ E9),探头频率设置为 7~15 MHz。患者取仰卧位,充分暴露肩关节区域。在标准切面下,使用超声探头对目标肌肉(如冈上肌、冈下肌等)进行横断面扫描。通过超声图像,选取肌肉最厚处进行测量,并记录其最大厚度值。利用超声探头对肩袖肌腱(如冈上肌腱)进行长轴和短轴扫描。通过超声图像,观察肌腱的厚度及回声均匀性。在标准切面下,测量肌腱的厚度,并记录数据。在超声引导下,精确定位

肩关节囊的特定区域(如喙突下间隙、肩峰下间隙等),使用超声探头对这些区域进行扫描,并测量关节囊的厚度。在超声图像上开启彩色多普勒模式,观察并记录肩周组织(包括肌肉、肌腱及滑膜囊等)的血流速度及阻力指数(RI)等参数。

1.2.3 血清实验室指标检测

冻结肩患者于未接受可能影响骨代谢状态的治疗前,对照组于体检当日,均于清晨空腹时采集静脉血 5 mL,将采集的血液样本放入离心管中,使用离心机进行离心处理,4 000 r/min, 10 min,离心半径 8 cm。离心后,使用移液器或吸管小心吸取上层清亮的血清部分。采用酶联免疫吸附测定法测定血清 OPG 和 RANKL 水平,血清 OPG 应用人 OPG(TNFRSF11B)试剂盒,来自艾美捷科技有限公司;RANKL 采用重组蛋白 RANKL 试剂盒,来自乔默生物技术(上海)有限公司。

1.2.4 基础资料收集

收集各组基础资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,服从正态分布的连续变量采用 $(\bar{x} \pm s)$ 的形式表达,多组间比较采用单因素方差,两两进一步比较用 LSD-*t* 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验;采用 ROC 曲线分析超声多参数成像联合血清 OPG、RANKL 及 T 值评估冻结肩患者骨代谢状态的价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组一般资料比较

四组性别、年龄、BMI、WHR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 四组超声多参数成像比较

肌肉厚度、肌腱厚度、血流速度比较:对照组 >

表 1 四组一般资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

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

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	WHR
		男	女			
对照组	61	33(54.10)	28(45.90)	53.43±8.49	24.53±3.22	0.89±0.06
A 组	37	21(56.76)	16(43.24)	54.12±7.89	24.20±2.94	0.88±0.05
B 组	51	24(47.06)	27(52.94)	52.98±9.10	24.75±3.18	0.90±0.07
C 组	36	20(55.56)	16(44.44)	53.75±8.65	24.36±3.02	0.87±0.06
χ^2/F 值		1.05	0.14	0.25	1.91	
P 值		0.787	0.937	0.861	0.130	

A 组 > B 组 > C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);关节囊厚度、RI 比较:对照组 < A 组 < B 组 < C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 四组血清 OPG、RANKL 及 T 值比较

血清 OPG、RANKL 比较:对照组 < A 组 < B 组 < C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);T 值比较:对照组 > A 组 > B 组 > C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 四组血清 OPG、RANKL 及 T 值比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of serum OPG, RANKL and T-values in the four groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	OPG(ng/mL)	RANKL(ng/mL)	T 值
对照组	61	45.26±5.67	28.71±3.45	0.44±0.14
A 组	37	47.20±6.36 ^a	31.02±3.78 ^a	-0.67±0.10 ^a
B 组	51	52.86±6.94 ^{ab}	33.94±4.15 ^{ab}	-1.63±0.08 ^{ab}
C 组	36	65.37±8.20 ^{abc}	40.53±5.39 ^{abc}	-3.20±0.05 ^{abc}
F 值		74.61	65.11	10067.86
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 A 组,^b $P < 0.05$;与 B 组比较,^c $P < 0.05$ 。

2.4 超声多参数成像联合血清 OPG、RANKL 及 T 值评估冻结肩患者骨代谢状态的价值

超声多参数成像联合血清 OPG、RANKL 及 T 值评估冻结肩患者骨代谢状态的 AUC(95% CI)、敏感度及特异度分别为 0.905、87.66% 及 90.17%,高于单一检测($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 2 四组超声多参数成像比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Ultrasound multiparametric imaging comparison in the four groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	肌肉厚度(mm)	肌腱厚度(mm)	关节囊厚度(mm)	血流速度(cm/s)	RI
对照组	61	13.84±3.22	3.46±0.85	0.73±0.15	17.36±3.76	0.51±0.03
A 组	37	12.41±2.75 ^a	3.24±0.79 ^a	0.82±0.17 ^a	15.73±3.45 ^a	0.53±0.03 ^a
B 组	51	11.27±1.56 ^{ab}	2.66±0.53 ^{ab}	0.96±0.20 ^{ab}	13.26±2.88 ^{ab}	0.63±0.05 ^{ab}
C 组	36	10.20±1.30 ^{abc}	2.01±0.34 ^{abc}	1.18±0.26 ^{abc}	11.25±1.87 ^{abc}	0.77±0.07 ^{abc}
F 值		19.81	44.51	44.70	33.43	277.43
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 A 组,^b $P < 0.05$;与 B 组比较,^c $P < 0.05$ 。

表4 超声多参数成像联合血清OPG、RANKL及T值评估冻结肩患者骨代谢状态的价值

Table 4 Value of ultrasound multiparametric imaging combined with serum OPG, RANKL and T-value for assessing bone metabolic status in patients with frozen shoulder

预测因子	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
肌肉厚度	0.754	0.651~0.854	70.15	75.63	<0.001
肌腱厚度	0.722	0.627~0.823	68.74	72.00	<0.001
关节囊厚度	0.684	0.584~0.780	65.37	68.66	<0.001
血流速度	0.653	0.552~0.751	60.52	63.25	<0.001
RI	0.620	0.529~0.723	58.14	61.17	<0.001
OPG	0.704	0.605~0.803	67.52	70.60	<0.001
RANKL	0.663	0.566~0.769	62.50	68.55	<0.001
T 值	0.805	0.704~0.837	78.63	80.14	<0.001
联合	0.905	0.826~0.985	87.66	90.17	<0.001

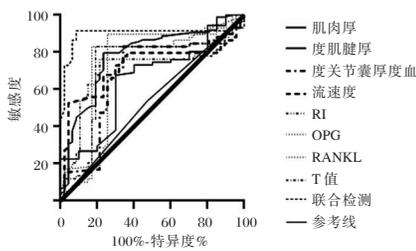


图1 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve

3 讨论

骨代谢是一个复杂的生理过程,涉及骨形成和骨吸收的动态平衡。当这种平衡被打破时,可能导致骨代谢异常,进而引发或加剧骨关节炎。研究表明,冻结肩患者的肩关节周围软组织,包括肌肉、肌腱、关节囊等,均存在不同程度的退行性变,上述变化与骨代谢状态的异常密切相关^[8]。

在骨关节疾病的诊断与评估中,超声多参数成像可直观展示关节周围软组织(如肌肉、肌腱、关节囊等)的形态、结构变化及血流灌注情况,为临床医生提供重要的诊断依据^[9-10]。本研究发现,随着骨代谢状态的恶化,肩关节周围软组织健康指标显著变化:肌肉与肌腱厚度递减,反映组织退化和萎缩;血流速度降低,提示局部血液循环障碍,影响营养供应与修复。相反,关节囊厚度递增,可能与增生、肥厚或炎症反应相关;RI上升,显示血流灌注减少,血管阻力增大,与骨关节疾病病理过程紧密相关。

OPG为成骨细胞分泌的糖蛋白,其通过结合RANKL抑制破骨细胞分化与激活,减少骨吸收,保护骨骼。RANKL则由成骨细胞表达,是破骨细胞分化的关键,与RANK结合后促进破骨细胞活化,增强

骨吸收。骨密度反映骨骼强度,其降低是骨质疏松标志。T值用于衡量个体骨密度与健康年轻人平均骨密度的差异,从而评估其骨骼健康状况^[11]。国外学者指出,在冻结肩患者中,骨密度变化可能与肩关节周围软组织的退行性变和骨代谢状态的异常有关^[12]。本研究发现,血清OPG、RANKL水平随骨代谢恶化呈上升状态。具体而言,RANKL水平升高显著促进破骨细胞活化,是导致骨量减少和骨质疏松的关键因素之一。尽管同时观察到OPG水平也有所上调,试图通过其抑制作用对抗RANKL活化效应,但此上调并未能完全抵消RANKL的作用,导致OPG相对于RANKL的水平仍然保持在一个相对较低的状态,从而未能充分保护骨骼免受进一步的破坏^[13]。T值递减则反映骨密度降低与骨质疏松加重,与先前研究中观察到的骨密度与骨质疏松风险呈正相关性的结论高度一致^[13]。即,随着T值的下降,骨质疏松风险相应增加,进一步证实骨密度减少是导致骨质疏松的重要因素。

既往研究已分别探讨超声成像在评估骨关节疾病中的应用以及血清OPG和RANKL与骨代谢状态之间的关系^[14-15]。本次研究结果提示三者联合应用可显著提高诊断准确性。其中超声多参数成像能够提供详细的图像信息,而血清学指标则反映生物体内部的生化变化,两者结合能够更全面地反映疾病的病理生理过程。

综上,超声多参数成像联合血清OPG、RANKL及骨密度评估冻结肩患者骨代谢状态具有较高的应用价值,能够提高诊断的准确性和敏感性,为临床医生提供更全面的患者信息,有助于制定更加个性化和精准的治疗方案。

参考文献

- [1] 杜异凡, 邝欢欢, 袁赞安. 微创经椎间孔腰椎椎间融合术治疗单节段腰椎滑脱症的临床研究[J]. 感染、炎症、修复, 2021, 22(1): 30-33.
- [2] 付彩雯, 吴艳, 刘阳, 等. 老年2型糖尿病患者甲状腺激素、血糖水平与骨密度、微血管病变的相关性[J]. 保健医学研究与实践, 2020, 17(5): 50-54.
- [3] 魏竹节, 王涛, 李志军. 血清ADA, ANA, 抗CCP抗体与类风湿关节炎合并骨关节炎预后相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12): 2115-2118, 2124.
- [4] 王欣越, 牛志兴, 张德茂, 等. ALK3在骨研究中的新进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(3): 517-522.
- [5] 李超, 张贤, 邵家豪. 骨代谢过程中钙离子通道TRPV5、TRPV6的作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(12):

- 1950-1955.
- [6] 漆家高,范俊,邹晓攀,等.高频超声在原发性冻结肩诊断中的应用价值[J].临床超声医学杂志,2019,21(1):29-32.
- [7] Clézardin P, Coleman R, Puppo M, et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3):797-855.
- [8] 周进才,臧婷,李昭,等.芒柄花黄素通过HNF4A抑制食管癌细胞增殖、迁移和侵袭[J].医学分子生物学杂志,2024,21(3):231-238.
- [9] 陈立刚,何晓铭,谭昱,等.基于病因和国际骨微循环研究协会分期的股骨头坏死患者骨代谢水平研究[J].中国组织工程研究,2024,28(16):2461-2466.
- [10] 张玉婷,侯静雯,张蕾,等.外泌体 miR-338 对骨质疏松大鼠骨代谢水平,骨小梁微结构和骨生物力学的影响[J].现代生物医学进展,2023,23(9):1631-1635.
- [11] Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, et al. An update on magnesium and bone health[J]. *Biometals*, 2021, 34(4):715-736.
- [12] Hu W, Chen Y, Dou C, et al. Microenvironment in subchondral bone: predominant regulator for the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(4):413-422.
- [13] Marini F, Giusti F, Palmini G, et al. Role of Wnt signaling and sclerostin in bone and as therapeutic targets in skeletal disorders[J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(2):213-238.
- [14] Agoro R, White KE. Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(3):185-193.
- [15] 李宗虎,朱明明,郑宪玲,等.2型糖尿病患者不同骨代谢状态下血清 Omentin-1 水平的变化及预测价值[J].国际检验医学杂志,2024,45(4):410-415.

(上接第 1888 页)

- [6] 赵静,邵爱兰,孙晓吉.绝经后骨质疏松症女性 25(OH)D、BMP-2 与肌肉量,肌肉功能关系及对肌少症影响[J].中国实验诊断学,2023,27(11):1276-1281.
- [7] 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组.盆腔器官脱垂的中国诊治指南(2020年版)[J].中华妇产科杂志,2020,55(5):300-306.
- [8] 马璠,吴潇潇,褚希临,等.盆底三维超声在评估高龄产妇产后盆底功能障碍性疾病的临床研究[J].昆明医科大学学报,2023,44(6):64-69.
- [9] 钟思梅,周乐平,胡艳飞,等.盆底电刺激联合本体感觉训练对盆底功能障碍产妇产盆底功能及血清松弛素水平的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2024,46(03):253-256.
- [10] 张明华.低频电刺激结合阴道哑铃训练对女性压力性尿失禁患者恢复情况血清松弛素及雌二醇表达水平的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(13):3142-3145.
- [11] 祖努尔·亚克甫,陈红香.松弛素与盆腔器官脱垂的关联及潜在机制研究现状[J].中国性科学,2023,32(3):49-53.
- [12] 商良妹,温惠莉,潘又专,等.尿动力学雌二醇及盆底肌表面肌电位检测与中老年女性压力性尿失禁的相关性[J].中国妇幼保健,2021,36(19):4421-4423.
- [13] 刘琨,贾学玲,李丽丽,等.基于真实世界多囊卵巢综合征患者血清 25-羟基维生素 D 水平与胰岛素抵抗及体外受精妊娠结局相关性的研究[J].中国性科学,2023,32(3):67-71.
- [14] 李志红,韩雪松.维生素 D 水平与盆底功能障碍性疾病的相关性研究进展[J].医学综述,2021,27(23):4666-4671.
- [15] 张丹,孙秀云,周丽娜,等.盆底肌肉康复训练联合盆底重建术对女性盆底功能障碍性疾病患者炎症反应及应激反应的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(1):187-191.

(上接第 1892 页)

- [10] Younossi Z, Kochems K, de Ridder M, et al. Should adults with diabetes mellitus be vaccinated against hepatitis B virus? A systematic review of diabetes mellitus and the progression of hepatitis B disease [J]. *Human Vaccin Immunotherapeutics*, 2017, 13(11):2695-2706.
- [11] 刘玉玲,冯振清,贾秋龙,等.乙型肝炎肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者血清白蛋白和肝纤维化指标的变化[J].实用肝脏病杂志,2017,20(3):356-357.
- [12] 丁建民,周燕,王凤梅,等.超声造影联合普美显磁共振对肝硬化背景下微小肝细胞肝癌的诊断研究[J].中华超声影像学杂志,2019,28(11):964-970.
- [13] 杨茜,魏文惠,陈丽丽,等.微小RNA检测在鉴别HBV慢性感染和HBV相关性肝癌中的应用[J].中华医院感染学杂志,2022,32(1):21-25.
- [14] Shehata RH, Abdelmoneim SS, Osman OA, et al. Deregulation of miR-34a and Its Chaperon Hsp70 in Hepatitis C virus-Induced Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma Patients [J]. *As Pacif J Canc Prevent Apjcp*, 2017, 18(9):2395-2401.
- [15] Hallager S, Ladelund S, Kjer M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis in Denmark: A nationwide cohort study [J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(1):47-55.
- [16] 黄倩,曾达武,董菁,等.乙型肝炎病毒相关肝细胞癌中血清乙型肝炎表面抗原表达的横断面研究[J].中华传染病杂志,2017,35(10):595-599.

血清 AGEs、IL-6 和 PCT 在预测孕妇早产和胎膜早破中的应用价值

宁超¹ 杨瑞冰¹ 唐连敏¹ 吴棣¹ 王雪霞^{2*}

[摘要] **目的** 探讨血清糖基化终末产物(AGEs)、白介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)在预测孕妇早产和胎膜早破中的应用价值。**方法** 本研究采用回顾性的方法,选取2020年1月至2023年12月邢台市中心医院收治的胎膜早破产妇120例为试验组,另选取同期进行孕检且结果正常的118名孕妇为对照组。比较两组临床资料(年龄、文化程度、产次、流产史、感染、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病史、感染)以及血清 AGEs、IL-6、PCT 水平;采用二元 Logistic 回归模型分析影响孕妇出现早产和胎膜早破的危险因素;分析 AGEs、IL-6、PCT 单独及并联检测对孕妇早产和胎膜早破的预测效果。**结果** 两组年龄、文化程度、产次比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组流产史、感染、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病史、感染比较差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组血清 AGEs、IL-6、PCT 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析结果显示,感染(有)、血清 AGEs($>30 \mu\text{g/mL}$)、IL-6($>0.463 \text{ ng/L}$)及 PCT($>0.5 \text{ ng/mL}$)水平是影响孕妇出现早产和胎膜早破的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线显示,AGEs、IL-6 及 PCT 三者并联检测孕妇早产和胎膜早破的 AUC 为 0.906,明显高于三者单独检测($P<0.05$)。**结论** 血清 AGEs、IL-6、PCT 水平在孕妇早产和胎膜早破的预测中均具有一定价值,且三者并联检测准确性最高,可为临床治疗诊治提供一定参考依据。

[关键词] AGEs; IL-6; PCT; 早产; 胎膜早破

The application value of serum AGEs, IL-6 and PCT in predicting premature delivery and premature rupture of membranes in pregnant women

NING Chao¹, YANG Ruibing¹, TANG Lianmin¹, WU Di¹, WANG Xuexia^{2*}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application value of serum advanced glycation end products (AGEs), interleukin-6 (IL-6) and procalcitonin (PCT) in predicting premature delivery and premature rupture of membranes in pregnant women. **Methods** In this study, a retrospective method was used to select 120 pregnant women with premature rupture of membranes admitted to Xingtai Central Hospital from January 2020 to December 2023 as the experimental group, and 118 pregnant women with normal pregnancy test results during the same period were selected as the control group. The clinical data including age, education level, parity, abortion history, infection, gestational hypertension, gestational diabetes history, and infection, as well as serum levels of AGEs, IL-6 and PCT were compared between the two groups. A binary logistic regression model was used to analyze the risk factors of premature delivery and premature rupture of membranes in pregnant women. The predictive effects of single and parallel detection of AGEs, IL-6, and PCT on premature delivery and premature rupture of membranes in pregnant women were analyzed. **Results** There was no significant dif-

基金项目:邢台市重点研发计划自筹项目(2022ZC233)

作者单位:1. 邢台市中心医院产科,河北,邢台 054000

2. 邢台市中心医院妇产科,河北,邢台 054000

*通信作者:王雪霞, E-mail: hlbzqzy@163.com

ference in age, education level and parity between the two groups ($P>0.05$). However, significant differences were found in abortion history, infection, gestational hypertension, gestational diabetes history, and infection between the two groups ($P<0.05$). The levels of serum AGEs, IL-6, and PCT in the experimental group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of AGEs ($>30 \mu\text{g/mL}$), IL-6 ($>0.463 \text{ ng/L}$), and PCT ($>0.5 \text{ ng/mL}$) were independent risk factors affecting premature delivery and premature rupture of membranes in pregnant women ($P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC of AGEs, IL-6, and PCT in parallel detection of premature delivery and premature rupture of membranes in pregnant women was 0.906, which was significantly higher than that of AGEs, IL-6, and PCT alone ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum AGEs, IL-6, and PCT have a significant value in predicting premature delivery and premature rupture of membranes in pregnant women. The parallel detection accuracy of the three markers is the highest, providing valuable references for clinical treatment and diagnosis.

[KEY WORDS] AGEs; IL-6; PCT; Preterm labour; Premature rupture of membranes

胎膜早破是指在临产前胎膜自然破裂,是孕龄围生期常见的并发症之一。国外研究报道胎膜早破的发生率为5%~15%,国内报道胎膜早破发生率则为2.7%~7%^[1]。胎膜早破的发生易引发一系列严重的孕妇及围产儿并发症,如早产、脐带脱垂、滞产和宝宝缺氧及母婴感染,威胁婴儿、孕妇生命安全。因此,正确预测孕妇早产和胎膜早破,及时发现并采取相应的干预措施,加强监测,可避免并发症发生风险,最大程度保障母婴安全^[2]。AGEs是由蛋白质或脂质与糖发生非酶促反应形成的稳定终末产物,其在多种疾病的发生和发展中起着重要作用。研究表明,血清糖基化终末产物(Advanced glycation end products, AGEs)与早产和胎膜早破之间存在一定的关联^[3]。血清白介素-6(Interleukin, IL-6)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)在炎症和感染过程中均起着重要作用,血清中IL-6、PCT水平在孕妇早产和胎膜早破的情况下均升高,有研究推测两者水平有助于预测孕妇早产和胎膜早破的风险^[4]。本文旨在探讨血清AGEs、IL-6、PCT检测在孕妇早产和胎膜早破中的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2020年1月至2023年12月邢台市中心医院收治的胎膜早破产妇179例胎膜早破产妇。纳入标准:①胎膜早破符合《实用妇产科学(第4版)》^[5]诊断标准;②临床资料完善;③单胎头位妊娠;④自然受孕;排除标准:①近3个月使用抗生素、糖皮质激素治疗者;②合并严重肝肾功能障碍;③恶性肿瘤;④胎位异常;⑤心理、精神障碍。

根据标准剔除59例病例,最终纳入120例病例为试验组,另选取同期进行孕检且结果正常的118名孕妇为对照组。试验组平均年龄(27.54 ± 3.66)岁,孕周平均(39.23 ± 0.38)周。对照组平均年龄(27.73 ± 3.85)岁,孕周平均(39.14 ± 0.27)周。两组一般比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

所有孕妇晨起空腹状态抽取静脉血3 mL,离心($4\ 000 \text{ r/min}$, 10 min, 离心半径8 cm),采取血清,用酶联免疫吸附法检测血清AGEs、IL-6、PCT,仪器和试剂盒为ELX-800酶标仪(美国GE公司)和原装试剂盒。

1.3 观察指标

并联试验要求至少有一个参与的诊断指标或测试为阳性,即可判断为阳性结果。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)描述,采用 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 描述,并采用 χ^2 检验;采用二元Logistic回归分析影响孕妇出现早产和胎膜早破的危险因素;绘制ROC特性曲线,计算曲线下面积(AUC),分析AGEs、IL-6及PCT单独及并联的预测价值;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组年龄、文化程度、产次比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组的流产史、感染、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病史、感染比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

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

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

相关因素	对照组 (n=118)	试验组 (n=120)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	27.73±3.85	27.54±3.66	0.390	0.696
文化程度				
初中及以下	18(15.25)	23(19.17)	0.897	0.826
高中及中专	32(27.12)	29(24.17)		
大专及本科	52(44.07)	50(41.67)		
研究生及以上	16(13.56)	18(15.00)		
产次				
初产	95(80.51)	93(77.50)	0.324	0.568
经产	23(19.49)	27(22.50)		
流产史				
有	18(15.25)	35(29.17)	4.606	0.031
无	100(84.75)	85(70.83)		
妊娠期高血压				
有	3(2.54)	12(10.00)	5.603	0.017
无	115(97.46)	108(90.00)		
妊娠期糖尿病				
有	4(3.39)	13(10.83)	4.970	0.025
无	114(96.61)	107(89.17)		
感染				
有	9(7.63)	21(17.50)	5.264	0.021
无	109(92.37)	99(82.50)		

2.2 两组血清 AGEs、IL-6、PCT 水平比较

试验组血清 AGEs、IL-6、PCT 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组血清 AGEs、IL-6、PCT 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum AGEs, IL-6 and PCT levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	AGEs($\mu\text{g/mL}$)	IL-6(ng/L)	PCT(ng/mL)
对照组	118	5.42±1.61	0.36±0.02	0.44±0.02
试验组	120	34.22±2.04	0.79±0.28	4.27±1.34
t值		120.768	16.639	31.043
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 影响孕妇出现早产和胎膜早破的多因素分析

二元 Logistic 回归分析结果显示,感染(有)、血清 AGEs($>30 \mu\text{g/mL}$)、IL-6($>0.463 \text{ ng/L}$)及 PCT($>0.5 \text{ ng/mL}$)水平是影响孕妇出现早产和胎膜早

表3 影响孕妇出现早产和胎膜早破的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multifactorial Logistic regression analysis influencing the presence of preterm labour/preterm rupture of membranes in pregnant women

因素	赋值	β 值	SE值	Wald值	OR(95%CI)值	P值
感染	无=0,有=1	0.674	0.265	6.147	2.016(1.152-3.487)	<0.001
AGEs	<30 $\mu\text{g/mL}$ =0, $>30 \mu\text{g/mL}$ =1	0.827	0.354	7.135	2.341(1.107-4.911)	0.019
IL-6	0=0.373~0.463 ng/L , 1= $>0.463 \text{ ng/L}$	0.743	0.287	6.527	2.104(1.169-3.495)	0.021
PCT	0= $\leq 0.5 \text{ ng/mL}$, 1= $>0.5 \text{ ng/mL}$	0.754	0.341	6.269	2.134(1.037-4.251)	<0.001

破的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 血清 AGEs、IL-6 及 PCT 单独及并联检测对孕妇早产和胎膜早破的预测价值

ROC 曲线显示,AGEs、IL-6 及 PCT 三者并联检测孕妇早产和胎膜早破的 AUC 为 0.906,明显高于三者单一检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 血清 AGEs、IL-6 及 PCT 单独及并联检测对孕妇早产和胎膜早破的预测价值

Table 4 Predictive value of serum AGEs, IL-6 and PCT alone and in parallel for preterm labour and preterm rupture of membranes in pregnant women

指标	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	P值
AGEs	0.729	0.624~0.833	0.835	0.713	<0.001
IL-6	0.803	0.715~0.890	0.856	0.807	<0.001
PCT	0.834	0.756~0.911	0.867	0.820	<0.001
三者联合	0.906	0.845~0.967	0.927	0.872	<0.001

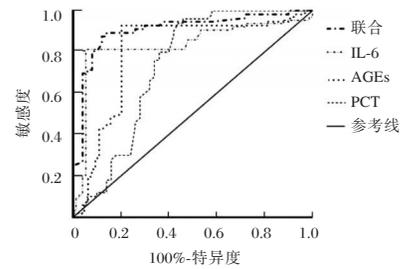


图1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

3 讨论

影响胎膜早破的因素有多种,其中之一为细菌感染。细菌可通过胎膜破口进入羊膜腔造成感染,甚至引发全身感染,对胎儿和母体造成严重威胁^[6]。检测炎症因子、氧化应激指标可为临床提供关于孕妇身体状况的重要信息,有助于更为准确地预测和评估胎膜早破风险,制定相应治疗及管理策略^[7-8]。

AGEs 是由蛋白质和脂质与糖在非酶促条件下反应所形成,高水平 AGEs 与慢性炎症和氧化应激有关,而这两种因素对早产和胎膜早破均有一定影响。AGEs 通过与晚期糖基化终末产物受体结合,

激活一系列信号通路,导致细胞功能出现异常和炎症反应,从而影响胎膜完整性和子宫收缩功能,导致早产或胎膜早破。研究表明,孕妇血清中 AGEs 水平的升高与早产风险增加有关^[9]。包芳^[10]等学者发现,早产孕妇血清 AGEs 水平显著高于足月分娩的孕妇。国外研究也表明,AGEs 水平的升高与胎膜早破发生有关^[11]。上述研究均提示血清 AGEs 检测在预测孕妇早产和胎膜早破中的应用价值。

IL-6 是一种促炎细胞因子,其在感染、炎症和组织损伤等情况下呈高表达。研究发现,IL-6 可刺激羊膜细胞生成前列腺素,升高子宫内压力并促进子宫收缩,导致孕妇胎膜早破^[12]。此外,IL-6 与羊膜腔感染相关,与孕产妇及新生儿感染性疾病有关^[13]。上述研究均提示,IL-6 在早产和胎膜早破中发挥关键作用,其可能通过激活炎症反应,加剧胎膜和子宫的炎症反应,破坏胎膜完整性并影响子宫收缩,最终导致不良妊娠结局。

PCT 水平在细菌感染时呈升高趋势,主要可用于诊断和监测感染情况。胎膜早破使细菌和炎症因子进入母体,导致全身炎症反应,引起 PCT 水平升高。子宫颈和胎膜的保护屏障受损易引发宫颈炎和子宫内膜炎,刺激 PCT 释放。因此,血清 PCT 水平可作为早产和胎膜早破发生的参考指标,其机制可能与细菌感染导致的炎症反应和胎膜结构破坏有关^[14-15]。

在本次研究结果说明 AGEs、IL-6、PCT 可能对孕妇出现早产和胎膜早破具备一定预测价值。进一步 ROC 曲线显示:AGEs、IL-6 及 PCT 三者并联检测孕妇早产和胎膜早破的灵敏度、特异度、AUC 分别为 0.927、0.872、0.906,明显高于三者单一检。提示并联检测可进一步提高预测孕妇早产和胎膜早破的准确性和可靠性,为早期治疗提供依据。分析原因:联合诊断通过多个生物标志物的综合分析,提高了诊断的准确性和可靠性,弥补了单一诊断的不足,可更全面地反映疾病多维性,预测疾病的进展和预后。

综上所述,血清 AGEs、IL-6、PCT 水平在孕妇早产和胎膜早破的预测中均具有一定价值,且三者并联检测准确性最高,可为临床治疗诊治提供一定参考依据。

参考文献

- [1] 吴旻,殷茵,张佩,等. 144 例胎盘早剥型早产的回顾性分析[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(9): 73-80.
- [2] 陈静宁,许静芸,罗晓薇,等. EMT 标志物在胎膜早破患者羊膜上皮细胞中的表达及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(6): 857-860.
- [3] 黄慧,陈丽媛,王瀚. 胎膜早破孕妇血清 hs-CRP IL-6 TNF- α 及 PCT 水平及临床意义[J]. 河北医学, 2020(6): 998-1002.
- [4] 黄亚军,孙佳,赵艳丽. β -HCG、PCT、CRP、hs-CRP 在胎膜早破中预测宫内感染的意义[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(7): 1091-1093.
- [5] 《实用妇产科学》(第4版)[J]. 中华医学信息导报, 2018, 33(15): 10.
- [6] 王晓亚,陈井丽,何留品,等. 血清 β -hCG、PCT、CRP 和 GBS 对胎膜早破妇女宫内感染的预测效果研究[J]. 现代预防医学, 2020, 47(4): 698-701+726.
- [7] Pometti F, Farsetti D, Pisani I, et al. VP48.01: The role of non-nvasive hemodynamic assessment in patients with pre-term premature rupture of the membranes [J]. *Ultras Obstetr Gynecol*, 2020, 56(S1): 279-280.
- [8] 俞琳,王国贺,张丽丽,等. 剖宫产术后感染危险因素及病原菌分布分析[J]. 感染、炎症、修复, 2017, 18(2): 107-109.
- [9] 张倩雯,黄森,龚云辉,等. 熊去氧胆酸治疗不同绒毛膜性双胎合并 ICP 的围产结局分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(1): 137-141.
- [10] 包芳,杨林东,吴元赓. 早产及胎膜早破孕妇血清晚期糖基化终末产物水平分析[J]. 东南国防医药, 2020, 22(4): 372-375.
- [11] Eleje GU, Ukah CO, Onyiaorah IV, et al. Diagnostic value of Chorioquick for detecting chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes [J]. *Internat J Gynecol Obstetr*, 2020, 149(1): 98-105.
- [12] 冉素真,涂鹏,左宜灵,等. 基层医院产前超声诊断医师短期培训的路径及效果研究[J]. 中华医学教育探索杂志, 2022, 21(05): 572-576.
- [13] 马小莲,马振飞,赵文斌,等. 未足月胎膜早破羊膜腔感染患者 CRP、IL-6、sPLA2、HBD-2 变化及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1432-1435.
- [14] 苗雨,段月庭. GeneXpert 联合基因芯片在涂阴 MTB 诊断中的价值及患者血清 sTREM-1、PCT 水平及意义[J]. 医学分子生物学杂志, 2022(5): 409-414.
- [15] Nikel K, Ricci M, Majeau L, et al. VP49.03: Examining the relationship between previable premature prelabour rupture of membranes and neurodevelopmental outcomes at 18-24 months of age [J]. *Ultras Obstetr Gynecol*, 2020, 56(S1): 284-284.

勘误声明

现有 2024 年第 8 期 1551 页正文 1.1 一般资料中第一行“2022 年”,改为“2023 年”,特此声明!

血清NGAL、尿 β 2-MG、UACR对II型糖尿病早期肾病的预测价值

刘力畅¹ 王文苓¹ 王焯² 王伊萌^{3*}

[摘要] **目的** 探究血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、 β 2-微球蛋白(β 2-MG)、尿清蛋白与肌酐比值(UACR)对II型糖尿病早期肾病的预测价值。**方法** 分析解放军总医院第五医学中心和汉中市中心医院2021年8月至2023年7月收治的106例II型糖尿病早期肾病患者为研究组,并选取同期体检的56例仅患有糖尿病患者为对照组。收集所有受试者的临床资料,比较两组患者的一般资料和血清NGAL、尿 β 2-MG、UACR水平;采用多因素logistic回归分析影响II型糖尿病早期肾病发生的影响因素;采用Pearson相关性分析血清NGAL、尿 β 2-MG、UACR与患者肾功能的相关性,并采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评估血清NGAL、尿 β 2-MG、UACR对II型糖尿病早期肾病的预测价值。**结果** 两组的eGFR、CysC、BUN、NGAL、 β 2-MG、UACR水平进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示eGFR、CysC、BUN、NGAL、 β 2-MG、UACR水平均是影响II型糖尿病早期肾病发生的因素($P<0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,血清NGAL、尿 β 2-MG、UACR与eGFR呈负相关性($P<0.05$)。ROC曲线显示,血清NGAL、尿 β 2-MG、UACR及三者联合预测II型糖尿病早期肾病的AUC面积分别为0.879、0.887、0.890、0.990,这表明三者均具有较好的预测价值,且三者联合预测的效果最佳($P<0.05$)。**结论** 血清NGAL、尿 β 2-MG、UACR均是II型糖尿病早期肾病发生的影响因素三者对于II型糖尿病早期肾病的发生具有一定的预测价值,且三者联合预测的效果最好。

[关键词] 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; β 2-微球蛋白; 尿清蛋白与肌酐比值; II型糖尿病

Prognostic value of serum NGAL, urinary β 2-MG and UACR in early nephropathy with type 2 diabetes mellitus

LIU Lichang¹, WANG Wenling¹, WANG Xuan², WANG Yimeng^{3*}

(1. Department of Ambulatory Medicine, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100039; 2. Endocrinology Department, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100039; 3. Endocrinology Department, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong, Shaanxi, China, 723000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of serum neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein (NGAL), β 2-microglobulin (β 2-MG) and urinary albumin to creatinine ratio (UACR) in early nephropathy of type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 106 patients with type 2 diabetic early nephropathy admitted to the Fifth Medical Center of the PLA General Hospital and Hanzhong Central Hospital from August 2021 to July 2023 were selected as the study group, and 56 patients with diabetes only were selected as the control group. Clinical data of all subjects were collected, and the general data and serum NGAL, urinary β 2-MG and UACR levels were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of early nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum NGAL, urinary β 2-MG, UACR and renal function, and receiver

基金项目:2020年产业技术基础公共服务平台项目(2020-0103-3-1)

作者单位:1.解放军总医院第五医学中心门诊部日间诊疗科,北京100039

2.解放军总医院第五医学中心内分泌科,北京100039

3.汉中市中心医院内分泌科,陕西,汉中723000

*通信作者:王伊萌, E-mail:wymeng518@163.com

operating characteristic curve (ROC) and area under the curve (AUC) were used to evaluate the predictive value of serum NGAL, urinary β 2-MG, UACR in early nephropathy of type 2 diabetes. **Results** The levels of eGFR, CysC, BUN, NGAL, β 2-MG, and UACR were compared between the two groups, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that eGFR, CysC, BUN, NGAL, β 2-MG, and UACR levels were all factors affecting the occurrence of early nephropathy in type 2 diabetes mellitus ($P<0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that serum NGAL, urinary β 2-MG, and UACR were negatively correlated with eGFR ($P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC area of serum NGAL, urinary β 2-MG, UACR, and their combination in predicting early nephropathy of type II diabetes was 0.879, 0.887, 0.890 and 0.990, respectively, indicating that the three had good predictive value, and the combined prediction effect of the three was the best ($P<0.05$). **Conclusion** Serum NGAL, urinary β 2-MG and UACR are all influential factors for the occurrence of early nephropathy in type 2 diabetes mellitus. These three factors have certain predictive value for the occurrence of early nephropathy in type 2 diabetes mellitus, and their combined predictive effect is the strongest.

[KEY WORDS] NGAL; β 2-MG; UACR; Type 2 diabetes mellitus

糖尿病是临床常见的由胰岛素抵抗、胰岛B细胞分泌胰岛素不足等原因引起的慢性代谢性疾病,而血糖的不稳定可引起多种并发症的发生^[1]。糖尿病肾病是糖尿病引发的慢性并发症之一,也是导致糖尿病患者终末期肾病的主要因素,严重威胁着众多糖尿病患者的生命安全^[2]。早发现、早治疗是糖尿病肾病的有效防治手段,但大部分糖尿病肾病患者的早期临床指征和临床症状不明显,容易出现漏诊的情况,当病情发展严重时不仅增加了患者的治疗负担,也加大了治疗难度,不利于患者的预后^[3]。肾活检是诊断糖尿病肾病的金标准,但其属于有创检查手段,可能引起部分患者的不适,严重者可能出现永久性创伤后遗症,因此,寻找新型安全的诊断手段成为临床关注的热点^[4]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)、 β 2-微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)、尿清蛋白与肌酐比值(Urinary albumin to creatinine ratio, UACR)是临床常用的血清学指标,具有成本低、敏感度高、准确性强的优势^[5]。本研究拟通过观察血清NGAL、尿 β 2-MG、UACR对II型糖尿病早期肾病的预测价值,旨在为临床糖尿病肾病的诊断提供一定的经验和参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

分析解放军总医院第五医学中心和汉中市中心医院2021年8月至2023年7月收治的106例II型糖尿病早期肾病患者为研究组,并选取同期体检的56例仅患有糖尿病患者为对照组。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合《中国2型糖尿病防治指南

(2020)》^[6]中所述的II型糖尿病诊断标准,且经临床确诊者;③符合《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》^[7]中所述的糖尿病肾病诊断标准,且经临床肾穿刺检查首次确诊者;④属于糖尿病肾病早期(即Mogensen分期I~III期)^[8];⑤患者及其家属对本研究知情且同意。排除标准:①合并癌症者;②合并血液系统、免疫缺陷疾病者;③合并其他肾脏疾病或肾脏功能不全者;④妊娠期或哺乳期女性;⑤依从性较差者;⑥临床资料不全者。本研究已通过中国人民解放军总医院医学伦理委员会批准,伦理编号:伦审第2022-766-01号

1.2 方法

①收集所有受试者的临床资料,包括年龄、性别、体质指数(Body mass index, BMI)、病程、吸烟、饮酒情况、高血压史、冠心病史等。②所有受试者于入院当天清晨抽取空腹外周静脉血液5 mL,经离心速率3 000 r/min、离心半径10 cm的离心操作10 min后,取其上层清液待检。采用酶联免疫吸附法检测患者的NGAL、胱抑素C(Cystatin C, CysC)、血肌酐(serum creatinine, Scr),采用二乙酰肟比色法检测尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)。并根据公式预估肾小球滤过率^[9](Estimated glomerular filtration rate, eGFR) = $175 * \text{Scr}^{-1.234} * \text{年龄}^{-0.179}$ (若为女性,则 $*0.79$)评估患者的肾功能水平。③所有受试者于入院当天收集其尿液,并采用酶联免疫吸附法检测其 β 2-MG、UACR水平。

1.3 统计学方法

所得数据均采用SPSS 26.0进行处理,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量单位以 $(\bar{x} \pm s)$ 表

示,行 *t* 检验;采用多因素 logistic 回归分析影响 II 型糖尿病早期肾病发生的因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评估血清 NGAL、尿 β2-MG、UACR 对 II 型糖尿病早期肾病的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床资料比较

两组的年龄、BMI、病程、性别、吸烟、饮酒、高血压史、冠心病史进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组的 eGFR、CysC、BUN、NGAL、β2-MG、UACR 水平进行比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

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

项目	研究组 (<i>n</i> =106)	对照组 (<i>n</i> =56)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	62.46±1.53	62.51±1.16	0.214	0.831
BMI(kg/m ²)	23.78±1.24	23.65±1.39	0.608	0.544
病程(年)	8.94±2.37	6.42±1.59	7.147	<0.001
性别(例)			0.022	0.883
男	41(38.68)	21(37.50)		
女	65(61.32)	35(62.50)		
吸烟(例)	59(55.66)	36(64.29)	1.124	0.289
饮酒(例)	42(39.62)	24(42.86)	0.189	0.690
高血压史(例)	51(48.11)	32(57.14)	1.196	0.274
冠心病史(例)	39(36.79)	25(44.64)	0.945	0.331
eGFR (mL/min×1.73 m ²)	86.42±17.96	154.31±30.58	17.798	<0.001
CysC(μg/L)	609.17±182.33	211.49±54.71	15.927	<0.001
BUN(mmol/L)	11.46±3.01	5.78±1.80	12.941	<0.001
NGAL(ng/mL)	221.46±63.98	136.58±39.37	9.056	<0.001
β2-MG(mg/L)	2.34±0.76	1.29±0.40	9.647	<0.001
UACR(mg/g)	39.58±12.74	21.82±6.87	9.704	<0.001

2.2 影响 II 型糖尿病早期肾病发生的多因素分析

以 II 型糖尿病早期肾病的发生(0=无,1=有)为因变量,以 eGFR、CysC、BUN、NGAL、β2-MG、UACR 水平为因变量,对其进行多因素 logistic 回归分析,分析结果显示 eGFR、CysC、BUN、NGAL、β2-MG、UACR 水平均是影响糖尿病肾病发生的因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 NGAL、尿 β2-MG、UACR 与肾功能的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,血清 NGAL、尿 β2-MG、UACR 与 eGFR 呈负相关性($r = -0.576$ 、 -0.594 、 -0.605 , $P < 0.05$)。

表 2 影响 II 型糖尿病早期肾病发生的多因素分析

Table 2 Analysis of multiple factors influencing the occurrence of early nephropathy in type 2 diabetes mellitus

指标	β 值	SE 值	WALD	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
eGFR	0.222	0.100	4.928	1.249	1.026~1.519	0.026
CysC	0.257	0.124	4.296	1.293	1.014~1.649	0.038
BUN	0.173	0.082	4.451	1.189	1.012~1.396	0.035
NGAL	0.274	0.125	4.805	1.315	1.029~1.680	0.028
β2-MG	0.138	0.061	5.118	1.148	1.019~1.294	0.024
UACR	0.182	0.083	4.808	1.200	1.020~1.412	0.028

2.4 血清 NGAL、尿 β2-MG、UACR 对 II 型糖尿病早期肾病的预测价值

ROC 曲线显示,血清 NGAL、尿 β2-MG、UACR 三者联合预测 II 型糖尿病早期肾病的 AUC 面积为 0.990 高于单一检测($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 血清 NGAL、尿 β2-MG、UACR 对 II 型糖尿病早期肾病的预测价值

Table 3 The predictive value of serum NGAL, urinary β2-MG and UACR in early nephropathy with type 2 diabetes mellitus

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度(%)	敏感度(%)	<i>P</i> 值
NGAL	0.879	0.827~0.931	185.945	92.9	72.6	<0.001
β2-MG	0.887	0.838~0.936	1.860	94.6	74.5	<0.001
UACR	0.890	0.839~0.940	33.395	98.2	72.6	<0.001
联合	0.990	0.980~1.000		96.4	95.3	<0.001

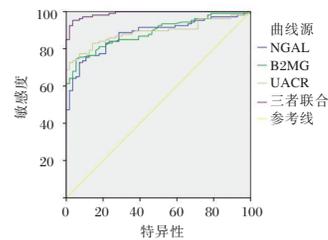


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

II 型糖尿病患者发展为糖尿病肾病的发病率为 20%~40%,随着我国人口老龄化问题的日益严峻,糖尿病肾病的发病率也有所上升^[10]。当糖尿病患者的肾脏血管内皮细胞发生损伤、结构改变时,会引起多种细胞因子水平的异常变化,寻找合适的诊断标志物,对于 II 型糖尿病早期肾病的诊断具有重要意义^[11]。血清学指标和尿检指标诊断具有简单方便、准确度高、无创伤等优点,成为许多疾病较为有效的诊断手段。

本研究结果显示,与仅患有糖尿病的患者比较,糖尿病肾病患者的CysC、BUN、NGAL、 β 2-MG、UACR水平相对较高,而肾功能指标eGFR显著下降,且上述指标均为II型糖尿病早期肾病发生的影响因素。eGFR是临床常用的肾功能标志物,是估算出来的单位时间内肾脏对血浆的滤过水平,可体现患者的肾功能状况,但当肾脏出现炎症、感染等情况,也会引起eGFR的下降,不能作为II型糖尿病早期肾病的有效标志物^[12]。CysC、BUN等指标已在大量研究中被证实与eGFR有着一定的相关性,是常用的肾功能评估指标^[13]。但有研究^[14]显示,只有eGFR降低幅度过大时,CysC、BUN水平才会有明显升高,在II型糖尿病早期肾病中的诊断价值较低。

NGAL是一种存在于活化中性粒细胞中的脂质运载蛋白,通常在机体中的含量较低,只有当机体存在肾脏损害时,受损的肾小管细胞在促进自身再修复时,会大量分泌NGAL,使得机体血清中的NGAL水平急速上升,是一种较好的早期急性肾损伤诊断标志物^[15]。国外的一项研究^[16]指出,NGAL与胰岛素抵抗和高血糖关系密切,其可能参与了糖尿病肾病的发展。张佳思^[17]等人的研究结果显示NGAL对于糖尿病肾病早期的诊断具有较好的预测价值。 β 2-MG是一种低分子血清蛋白,只有在肾小管受到损伤,无法将其完全重吸收和代谢时,才会在尿液中大量存在,且其含量随着肾功能的损伤程度增加而增加^[18]。UACR是尿液中尿清蛋白与肌酐比值,而后者均是肾功能的诊断指标物。UACR通过结合尿清蛋白和尿肌酐的水平,可以有效评估患者的早期肾功能损伤情况。赵玲玲等^[19]的研究显示UACR与肾功能损伤程度呈正相关,且具有较高的诊断价值,但其存在样本量较小等问题,还需要进一步研究UACR对II型糖尿病早期肾病的预测作用。本研究中NGAL、 β 2-MG、UACR和eGFR具有一定的负相关性,且三者及三者联合的AUC面积均高于0.5,说明三者II型糖尿病早期肾病中具有较好的诊断价值,且三者联合的效果最好。

综上所述,CysC、BUN、NGAL、 β 2-MG、UACR水平均是影响II型糖尿病早期肾病发生的因素,且血清NGAL、尿 β 2-MG、UACR与eGFR水平呈负相关性;血清NGAL、尿 β 2-MG、UACR对II型糖尿病早期肾病的预测均具有一定的预测价值,且三者联合的预测价值最高。由于本研究对糖尿病肾病的纳入有限,无法判断血清NGAL、

尿 β 2-MG、UACR在II型糖尿病中晚期肾病中的应用价值,下一步还需要扩大样本容量和纳入标准,准确评估三者的应用价值。

参考文献

- [1] Bai YY, Yang RH, Song YY, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations remain valid as a glycemic control marker in diabetes with earlier chronic kidney disease stages [J]. *Diabet Care*, 2019, 127(4):220-225.
- [2] Desai N, Koppiseti H, Pand ES, et al. Nanomedicine in the treatment of diabetic nephropathy [J]. *FutureMed Chem*, 2021, 13(7):663-686.
- [3] 张驰,谢晓慧,郑芳芳,等.血清Fetuin-A、NGAL对糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(1):1-6.
- [4] 马丽,张莹,王欣欣,等.多普勒超声、声触诊组织定量技术联合血清胱抑素C在早期糖尿病肾病中的应用价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(9):77-84.
- [5] 赵丽珍,李卫民,姜瑞霞.系统免疫炎症指数对社区老年2型糖尿病患者并发糖尿病肾病的临床诊断价值研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(18):2227-2231.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(04):315-409.
- [7] 中华医学会肾脏病学分会专家组.糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3):255-304.
- [8] 卢叶,李海明.基于指南之糖尿病肾病的诊疗[J]. *上海医药*, 2013, 34(18):6-9.
- [9] 黄颖孜,任红旗,王玉丹,等.2型糖尿病患者肾周脂肪与肾小球滤过率及尿微量白蛋白的关系[J]. *徐州医科大学学报*, 2022, 42(7):469-477.
- [10] 张承宁,张波,毛慧娟,等.2020年肾脏病学临床研究进展[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2021, 10(1):14-19.
- [11] 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.
- [12] 高海涛,朱清,庞欣欣,等.血塞通软胶囊对2型糖尿病性肾病患者补体-炎症受体系统的影响[J]. *中国药房*, 2022, 33(1):84-89.
- [13] 杨艳,郁小莉,邓蓓蓓,等.血清炎症细胞因子水平与糖尿病肾病患者病情进展关系[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(12):1527-1530.
- [14] 朱占兰,荣旺,薄维波,等.外周血FGF21与基质金属蛋白酶抑制剂在老年糖尿病肾病患者中的表达及临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(23):5739-5742.
- [15] Prasanta D, Amit K, Eun HL, et al. Molineria recurvata Ameliorates Streptozotocin - Induced Diabetic Nephropathy through Antioxidant and Anti - Inflammatory Pathways [J]. *Molecules*, 2022, 27(15):4985.
- [16] Leditzkek, Wagnermehneunaber C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts posttraumatic acute kidney injury in severely injured patients[J]. *In Vivo*, 2021, 35(5):2755-2762.

(下转第1909页)

泰安市某医院临床分离肺炎链球菌的血清型分布与耐药性分析

吴玲玲¹ 高雪¹ 邱静梅² 周广飞¹ 赵书平¹ 姜志平^{3*}

[摘要] 目的 探讨肺炎链球菌(SP)的临床特点、血清分型与耐药性分析,为临床治疗提供依据。**方法** 收集青岛大学附属泰安市中心医院2019年1月至12月送检的各类标本类型中分离出的SP,药敏试验采用纸片扩散法和浓度梯度法(E-test),血清分型采用荚膜肿胀试验,统计分析疫苗对血清型的覆盖情况。**结果** 共收集104株肺炎链球菌,标本以痰液为主,占83.65%(87/104)。患者以6岁以下婴幼儿为主,占65.38%(68/104)。青霉素的敏感率为100.00%,对左氧氟沙星和氯霉素的敏感率高(>92.00%),但对红霉素、克林霉素和四环素高度耐药(>92.00%),未发现对头孢曲松、美罗培南、万古霉素、利奈唑胺和莫西沙星耐药的菌株。共分为18个血清型,常见的血清型19F、19A、6B和6A。肺炎链球菌疫苗的覆盖率:PCV13为82.69%,PPV23为89.42%。四种常见的血清型对抗菌药物的耐药率没有明显差异。**结论** 该院肺炎链球菌感染多见于婴幼儿,血清型以19F、19A、6B和6A为主。PCV13和PPV23疫苗的覆盖率高,值得推广应用。

[关键词] 肺炎链球菌;血清分型;耐药性

Serotype distribution and drug resistance analysis of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in a hospital in Tai'an City

WU Lingling¹, GAO Xue¹, QIO Jingmei², ZHOU Guangfei¹, ZHAO Shuping¹, JIANG Zhiping^{3*}

(1. Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Taian, Shandong, China, 271000; 2. Department of Quality Control, The Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Taian, Shandong, China, 271000; 3. Pharmacy Intravenous Admixture Services, The Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Taian, Shandong, China, 271000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical characteristics, serotypes and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), and to provide the basis for clinical treatment. **Methods** *S. pneumoniae* was isolated from various specimens at the Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University from January to December of 2019. Drug sensitivity tests were determined using the disk diffusion method and concentration gradient method (E-test), serological tests were carried out by capsule swelling test. The coverage of vaccine to serotype was analyzed statistically. **Results** A total of 104 *S. pneumoniae* samples were collected with sputum being the most common specimen, accounting for 83.65% (87/104). 65.38% (68/104) of the patients were under 6 years old. The sensitivity rate of penicillin was 100.00%, while the sensitivity rates of levofloxacin and chloramphenicol were high (> 92.00%). However, the resistance rates of erythromycin, clindamycin and tetracycline were also high (> 92.00%). No resistant strains were found for ceftriaxone, meropenem, linezolid, vancomycin and moxifloxacin. They were divided into 18 serotypes. The common serotypes were 19F, 19A, 6B, and 6A. The coverage of the *S. pneumoniae* vaccine was 82.69% for PCV13 and 89.42% for PPV23.

基金项目:泰安市科学技术发展计划(2019NS172)

作者单位:1. 青岛大学附属泰安市中心医院临床检验中心, 山东, 泰安 271000

2. 青岛大学附属泰安市中心医院质量控制部, 山东, 泰安 271000

3. 青岛大学附属泰安市中心医院静脉用药调配中心, 山东, 泰安 271000

*通信作者:姜志平, E-mail: taqdzhp@163.com

There was no significant difference in the resistance rate to antibiotics among the four common serotypes. **Conclusion** The most common *S. pneumoniae* infections occur in infants and young children. The major serotypes are 19F, 19A, 6B, and 6A. The coverage of PCV13 and PPV23 vaccines is high and deserving of promotion.

[KEY WORDS] *Streptococcus pneumoniae*; Serotype; Antibiotic resistance

肺炎链球菌(*Streptococcus Pneumoniae*, SP)是常定植于人类上呼吸道的病原菌,可引起社区获得性肺炎、中耳炎、鼻窦炎等非侵袭性的感染,还可引起脑膜炎、菌血症等侵袭性感染^[1]。近年来随着广谱抗生素的广泛使用,其耐药性逐渐上升。为了解本医院肺炎链球菌的耐药情况,为临床治疗提供科学的参考依据,本研究对104株分离自泰安某三甲医院肺炎链球菌进行血清分型及耐药性分析,结果如下。

1 材料与方法

1.1 菌种来源

收集青岛大学附属泰安市中心医院2019年1月至2019年12月送检的各类标本中分离培养出的肺炎链球菌,剔除同一患者相同部位分离的重复菌株,共计104株,其中,痰标本分离87株,血培养分离8株,脑脊液分离4株,灌洗液分离3株,鼻分泌物分离2株,见表1。本实验经伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱MS1000(郑州安图生物公司),全自动血培养仪BACTEC FX及配套血培养瓶(美国BD公司)。哥伦比亚血平板购自郑州安图生物公司;药敏纸片红霉素、克林霉素、复方新诺明、阿奇霉素、四环素、氯霉素左氧氟沙星、莫西沙星、万古霉素、利奈唑胺纸片均购自英国Oxoid公司;青霉素、头孢曲松和美罗培南E-test条购自温州市康泰生物科技有限公司,Optochin纸片购自温州市康泰生物科技有限公司。

1.3 细菌分离培养

按照《全国临床检验操作规程》第4版^[2]进行操作,将痰液、咽拭子、鼻拭子等临床标本接种于哥伦比亚血平板,37℃、5% CO₂孵育24 h。血液注入血培养瓶,放入血培养仪培养,如报阳后转种哥伦比亚血平板,37℃、5% CO₂孵育24 h。

1.4 菌株鉴定

根据典型菌落和形态做Optochin试验初筛,Optochin试验阳性菌株,质谱鉴定确认。

1.5 药敏试验

采用E-test法检测青霉素、头孢曲松和美罗培

南的敏感性。纸片扩散法检测其他抗生素的敏感性。按照2019年临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推荐的药敏试验折点标准^[3]。青霉素最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentrations, MIC)标准:非脑膜炎株,敏感≤2 μg/mL,耐药≥8 mg/L;脑膜炎株,敏感≤0.06 μg/mL,耐药≥0.12 μg/mL。头孢曲松MIC标准:非脑膜炎株,敏感≤1 μg/mL,耐药≥4 μg/mL;脑膜炎株,敏感≤0.5 μg/mL,耐药≥2 μg/mL。使用质控菌株为肺炎链球菌ATCC49619。

1.6 血清分型

采用荚膜肿胀试验对菌株进行血清分型,分型试剂购自丹麦血清研究所(Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark),具体操作步骤按说明书进行。分别计算PCV13和PPV23疫苗血清型覆盖率,即疫苗所包括的血清型在所有分离菌株中所占的比例。其中,PCV13包括以下13种血清型:1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F,PPV23包括:1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F和33F共23种血清型。

1.7 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计数资料以n(%)表示,采用χ²检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺炎链球菌菌株分布

年龄分布以6岁以下患儿为主,占65.38%,其次是60岁以上患者,占21.15%。患者疾病分布以支气管肺炎为主,占62.50%。年龄、性别、标本类型和临床诊断比较差异有统计学意义(P均<0.05)。见表1。

2.2 肺炎链球菌的耐药性

未检出对青霉素、头孢曲松、美罗培南、万古霉素、利奈唑胺和莫西沙星耐药的肺炎链球菌。肺炎链球菌对左氧氟沙星和氯霉素的敏感率高(>92.00%),对红霉素、克林霉素、阿奇霉素和四环素的耐药率高(>92.00%)。见表2。

表1 104株肺炎链球菌的分布构成比 [n(%)]

Table 1 The composition ratio of 104 *Streptococcus pneumoniae* [n(%)]

分类	菌株数	百分比(%)	χ^2 值	P值
年龄	0~6岁	68	65.38	98.15 <0.001
	7~14岁	2	1.92	
	15~60岁	12	11.54	
	>60岁	22	21.15	
性别	男性	79	75.90	28.04 <0.001
	女性	25	24.04	
标本类型	痰液	87	83.65	198.31 <0.001
	血	8	7.69	
	脑脊液	4	3.85	
	灌洗液	3	2.88	
	鼻分泌物	2	1.92	
临床诊断	支气管肺炎	65	62.50	6.50 0.011
	其他	39	37.50	

表2 肺炎链球菌的药敏试验结果

Table 2 Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*

抗菌药物	耐药率(%)	敏感率(%)
青霉素	0.00	100.00
头孢曲松	0.00	100.00
美罗培南	0.00	100.00
万古霉素	0.00	100.00
利奈唑胺	0.00	100.00
红霉素	98.08	1.92
克林霉素	98.08	1.92
左氧氟沙星	1.92	98.08
莫西沙星	0.00	100.00
复方新诺明	75.00	17.31
阿奇霉素	98.08	1.92
四环素	92.31	7.69
氯霉素	7.69	92.31

2.3 肺炎链球菌的血清型

104株肺炎链球菌共检出18种血清型,其中最常见血清型为19F,其次为19A、6B及6A。PCV13疫苗血清型86株,覆盖率为82.69%,PPV23疫苗血清型93株,覆盖率为89.42%。见表3。

2.4 不同血清型肺炎链球菌对抗菌药物的耐药情况

四种常见的血清型(19F、19A、6B和6A)对红霉素、克林霉素和阿奇霉素的耐药率均为100.00%,对左氧氟沙星、复方新诺明、四环素和氯霉素的耐药率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

3 讨论

肺炎链球菌是定植于人体鼻咽部的条件致病菌,是引起社区获得性肺炎的主要病原菌之一,当机体免疫防御功能下降时,可引起各种类型的感

表3 肺炎链球菌分离株的血清型分布

Table 3 Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae*

血清型	数量	构成比(%)
19F	33	31.73
19A	22	21.15
6B	10	9.62
6A	8	7.69
14	6	5.77
23F	5	4.81
9V	1	0.96
18C	1	0.96
11A	3	2.88
8	2	1.92
9N	1	0.96
15B	1	0.96
其他血清型(13、15A、6C、28F、34、37)	8	7.69
未分型	3	2.88
PCV13血清型(19F+19A+6B+14+23F+9V+18C)	86	82.69
PPV23血清型(PCV13+11A+8+9N+15B)	93	89.42

表4 不同血清型肺炎链球菌对抗菌药物的耐药率

Table 4 Resistance rate of different serotypes of *Streptococcus pneumoniae*

抗菌药物	耐药率(%)				χ^2 值	P值
	19F (n=33)	19A (n=22)	6B (n=10)	6A (n=8)		
青霉素	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA
头孢曲松	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA
美罗培南	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA
万古霉素	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA
利奈唑胺	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA
红霉素	100.00	100.00	100.00	100.00	NA	NA
克林霉素	100.00	100.00	100.00	100.00	NA	NA
莫西沙星	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA
左氧氟沙星	3.03	0.00	0.00	0.00	1.23	0.746
复方新诺明	81.82	77.27	80.00	75.00	0.28	0.964
阿奇霉素	100.00	100.00	100.00	100.00	NA	NA
四环素	93.94	90.91	100.00	87.50	1.34	0.719
氯霉素	6.06	4.55	10.00	12.50	0.77	0.856

注:NA表示不适用。

染。本研究中分离的肺炎链球菌主要来源于呼吸道标本,占83.65%。年龄分布上以学龄前儿童和老年人为主,与郭晓艳等^[4]研究一致,原因可能与儿童的免疫功能发育不完全,而老年人多有基础疾病等导致免疫力降低有关。

未检出青霉素耐药菌株,低于全国平均水平(1.6%~4.3%)^[5],可能与地区差异和各医院应用抗菌药方式不同有关。对红霉素、克林霉素、阿奇霉素和四环素的耐药率超过92.00%,与既往报道一致^[6],说明在本院这几种药物已不是治疗肺炎链球菌感染的有效药物,不建议用于经验性抗感染

治疗。未检出对头孢曲松、美罗培南、万古霉素和利奈唑胺耐药的菌株。本研究结果显示莫西沙星、左氧氟沙星耐药率低(0~1.92%),提示可用于治疗肺炎链球菌导致的成人感染,但此类药物会影响骨骼成长,儿童不宜使用。

肺炎链球菌外表面附着一层不易着色的荚膜,是其重要的致病因子,荚膜具有群、型特异性,根据肺炎链球菌荚膜多糖结构差异,目前可将肺炎链球菌分为90多个血清型^[7-8]。肺炎链球菌疫苗基于其荚膜多糖的特异性设计,不同种类疫苗覆盖不同的血清型。目前已有的疫苗种类包括PCV7、PCV10、PCV13和PPV23。本研究中血清型以19F、19A、6B和6A这4种为主,尤其是19F占比最高,与相关文献报道相似^[9-10]。国内的一项多中心的研究表明导致儿童侵袭性肺炎链球菌感染最常见的血清型是23F、19A、19F、3和14,PCV13和PPV23疫苗的血清型覆盖率分别为73.3%和79.3%,其中血清型19F、19A和14耐药率较高,而血清型3耐药率相对较低^[11]。本研究中,PCV13和PPV23疫苗覆盖率分别为82.69%和89.42%,略高于以上报道,原因可能与血清型的地理分布差异有关,也说明目前此两种疫苗可被推荐预防本地区的肺炎链球菌感染。分离率最高的四种血清型对抗菌药物的耐药率没有显著性差异,原因可能与本研究中未分离到对头孢曲松和美罗培南耐药的菌株,而文献中的这几种血清型主要对以上抗菌药物耐药率较高。

世界卫生组织认为,进行有效的预防接种是对肺炎链球菌获得被动免疫、预防肺炎链球菌感染最有效方法之一^[12]。疫苗接种后往往会在一段时期后导致血清型重排,使得接种疫苗覆盖血清型以外的其他血清型比例显著增加^[13]。因此,在推广疫苗接种的同时,还应密切监测肺炎链球菌血清型流行的变化。

综上所述,肺炎链球菌对 β 内酰胺类抗生素敏感性好,但多重耐药模式也日趋显著。PCV13和PPV23疫苗的覆盖率高,值得推广使用。

参考文献

- [1] 陈巧君,王婷. 儿童呼吸道肺炎链球菌的感染状况、血清学分型及耐药性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2018,28(7): 809-812.
- [2] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 654-658.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 30th Edition [S]. Wayne, PA: CLSI; 2020.
- [4] 郭晓艳,康凯. 143株肺炎链球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中国实验诊断杂志, 2018,22(11):1952-1953.
- [5] 全国细菌耐药监测网. 2014-2019年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15-31.
- [6] 程琰,高杰英,顾江,等. 下呼吸道肺炎链球菌感染的临床特征及耐药性分析[J]. 解放军医学杂志, 2021,46(9):892-898.
- [7] 张丽丽,侯秋苹,姚蓓. 184例儿童感染肺炎链球菌的血清型分布及其耐药性分析[J]. 临床肺科杂志, 2020,25(4): 570-573.
- [8] 任红宇,王艳晴,李一楠,等. 102株侵袭性肺炎链球菌血清型分布特征及耐药谱分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2021,37(9):801-807.
- [9] 吕志勇,姚开虎,宋文琪,等. 儿童侵袭性肺炎链球菌感染的血清型和耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2021,20(7): 636-642.
- [10] Zhao CJ, Li ZB, Zhang FF, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016 [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):804.
- [11] Zhou ML, Wang ZR, Zhang L, et al. Serotype Distribution, Antimicrobial Susceptibility, Multilocus Sequencing Type and Virulence of Invasive *Streptococcus pneumoniae* in China: A Six-Year Multicenter Study [J]. Front Microbiol, 2022, 12:798750.
- [12] 曹金华,舒志芳. 肺炎球菌性疾病临床研究新进展[J]. 当代医学, 2020,26(14):192-194.
- [13] Kovacs E, Sahin-toth J, Tothpal A, et al. Vaccinedriven serotype-rearrangement is seen with latency in clinical isolates: Comparison of carried and clinical pneumococcal isolates from the same time period in Hungary [J]. Vaccine, 2019,37(1):99-108.

(上接第1905页)

- [17] 张佳思,邹春波,卢宇,等. 血脂蛋白磷脂酶A2和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在诊断早期糖尿病肾病中的价值[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021,41(6): 770-775.
- [18] 杨超,何萍. 血清胱抑素C、尿 β 2-微球蛋白和尿转铁蛋白

对糖尿病肾病的预测价值[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(11):1026-1030.

- [19] 赵玲玲,姚勇利,林丽君,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合尿白蛋白与肌酐比值诊断糖尿病肾病的临床价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023,33(11):92-96.

肺泡灌洗液中 IL-10、HMGB1 水平联合 mNGS 测序在重症肺炎预后评估中的作用

王旭清¹ 蒋颖超¹ 佟鑫¹ 陈媛¹ 王英^{2*}

[摘要] **目的** 探讨肺泡灌洗液中白介素-10(IL-10)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平联合病原微生物宏基因组(mNGS)测序在重症肺炎预后评估中的作用。**方法** 选取2020年7月至2023年12月期间吉林市化工医院收治的重症肺炎患者97例。统计重症肺炎患者预后情况,分析预后良好组与预后不良组的一般资料以及影响预后的危险因素;对比两组IL-10、HMGB1水平及mNGS阳性率;计算IL-10、HMGB1、mNGS单独及联合对重症肺炎患者预后的预测效果。**结果** 治疗28d后,预后不良组39例、预后良好组58例;两组CIPS分级比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组IL-10、HMGB1水平、mNGS阳性率均显著高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经二元Logistic回归分析显示:CIPS分级为重型、IL-10、HMGB1水平升高、mNGS阳性率增加是影响重症肺炎预后的危险因素($P<0.05$)。IL-10、HMGB1、mNGS联合预测重症肺炎患者预后的AUC为0.894,高于IL-10、HMGB1、mNGS单独检测($P<0.05$)。**结论** 肺泡灌洗液中IL-10、HMGB1水平联合mNGS测序在重症肺炎预后评估中具有重要作用,可为临床预测患者的预后情况提供有力的支持。

[关键词] IL-10; HMGB1; mNGS 测序; 重症肺炎

The role of IL - 10 and HMGB1 levels in alveolar lavage fluid combined with mNGS sequencing in the prognostic assessment of severe pneumonia

WANG Xuqing¹, JIANG Yingchao¹, TONG Xin¹, CHEN Yuan¹, WANG Ying^{2*}

(1. Department of Respiratory Medicine, 2. Department of Medical Insurance, Jilin Chemical Industry Hospital, Jilin, China, 132000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the levels of interleukin-10 (IL-10) and high mobility group protein B1 (HMGB1) in alveolar lavage fluid in conjunction with metagenomic next-generation sequencing (mNGS) sequencing in the prognostic assessment of severe pneumonia. **Methods** Ninety-seven patients with severe pneumonia admitted to our hospital from July 2020 to December 2023 were selected for the study. The aim was to analyze the prognosis of patients with severe pneumonia by examining the general data of those in the good prognosis group and the poor prognosis group, as well as identifying the risk factors that affect prognosis. Additionally, the study compared the levels of IL-10, HMGB1, and the positivity rate of mNGS between the two groups. The study also aimed to calculate the predictive value of IL-10, HMGB1, and mNGS individually and in combination for predicting the prognosis of patients with severe pneumonia. **Results** After 28 days of treatment, there were 39 cases in the poor prognosis group and 58 cases in the good prognosis group. A comparison of CIPS grading between the two groups showed statistically significant differences ($P<0.05$). The IL-10, HMGB1 levels and mNGS positivity rate were significantly higher in the poor prognosis group than in the good prognosis group ($P<0.05$). As shown by binary logistic regression analysis, CIPS rated as heavy, the levels of

基金项目:吉林市医疗卫生指导性计划项目(20220404002)

作者单位:1. 吉林市化工医院呼吸内科,吉林 132000

2. 吉林市化工医院医保科,吉林 132000

*通信作者:王英, E-mail:13596226663@163.com

L-10 and HMGB1 increased, and the positive rate of mNGS increased were risk factors affecting the prognosis of severe pneumonia ($P<0.05$). The AUC of IL-10, HMGB1, and mNGS combined to predict the prognosis of patients with severe pneumonia was 0.894, which was higher than that of IL-10, HMGB1, and mNGS alone ($P<0.05$). **Conclusion** IL-10 in alveolar lavage fluid, HMGB1 levels joint mNGS sequencing play a significant role in evaluating the prognosis of severe pneumonia. They can predict the prognosis of patients with clinical conditions and provide strong support.

[KEY WORDS] IL-10; HMGB1; MNGS sequencing; Severe pneumonia; Prognosis

肺炎是临床常见疾病之一,是由于病原体引发肺炎炎症反应,若未积极治疗则会发展为重症肺炎或引发肺外感染甚至全身反应综合征。尽管临床治疗重症肺炎取得一些进展,但是其仍是造成脓毒症甚至死亡的最重要原因^[1]。降钙素原、微生物检测以及C-反应蛋白是临床常用于检测重症肺炎的重要辅助手段,但在反映患者预后等方面效果欠佳。尽早识别高危患者并实施及时的治疗对改善重症肺炎患者预后至关重要。当前,有多种炎症因子可用于评估重症肺炎,然而单一的指标难以精准评估患者预后情况。近年来研究报道,重症肺炎患者的炎症因子水平、炎症程度与其预后存在密切的相关性^[2]。白介素-10(Interleukin-10, IL-10)是一种抗炎细胞因子,具有免疫调节功能,能够抑制炎症反应^[3]。高迁移率族蛋白 B1(High mobility group protein B1, HMGB1)是一种高迁移率族蛋白,与炎症反应和细胞损伤密切相关^[4]。而病原微生物宏基因组(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)测序则能够全面、快速、准确地反映下呼吸道分布的微生物群,对于明确肺部感染病原体具有重要意义^[5]。本文旨在探讨肺泡灌洗液中 IL-10、HMGB1 水平联合 mNGS 测序在重症肺炎预后评估中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 7 月至 2023 年 12 月期间吉林市化工医院收治的重症肺炎患者 97 例为研究对象,其中男 52 例,女 45 例;平均年龄(67.83±5.17)岁;合并疾病:高血压 33 例,糖尿病 23 例;疾病种类:病毒性肺炎 58 例,非病毒性肺炎 39 例;临床肺部感染评分(Clinical pulmonary infection score, CPIS)分级^[6]:轻度 55 例,重度 42 例。纳入标准:①均符合重症肺炎的诊疗标准^[7];②临床资料完整者;③首次因重症肺炎住院,并未曾采取过其他任何治疗;④无肺泡灌洗禁忌症者。排除标准:①患有肺结核、恶性肿瘤以及气胸等肺部疾病者;②重要

部位功能异常者;③患有其他部位原发性感染者;④病情极其严重者;⑤具有精神、语言、意识障碍者。本研究经医院伦理委员会批准同意。患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 肺泡灌洗液收集

在进行支气管肺泡灌洗的过程中,首先选择右肺中叶或左肺舌叶区域进行灌洗液的采集。严格遵循肺泡灌洗的标准操作流程,将 150 mL 的无菌生理盐水分三次,通过纤维支气管镜将灌洗导管精准地插入至肺泡内,然后逐步注入生理盐水。完成注液后,采用负压回吸的方式,回收灌洗液。当回收的液体量占原始注入量的比例超过 40% 时,即视为灌洗成功。

1.2.2 IL-10、HMGB1 检测

取 5 mL 1.2.1 中已处理的肺泡灌洗液,采用默赛飞世尔 Multiskan 酶标仪检测 IL-10、HMGB1 水平。IL-10 的正常范围:0~10 pg/mL, HMGB1 的正常范围:0~1.0 μg/mL^[8]。

1.2.3 mNGS 检测

采集 0.5~3 mL 1.2.1 中已处理的肺泡灌洗液,提取核酸。使用 DNA 提取试剂盒将提取的核酸转化为测序文库。将构建好的文库放入测序仪中,进行高通量测序,测序仪会生成大量的原始数据。对测序得到的原始数据进行质量控制,去除低质量和低复杂度的序列,以及测序接头、宿主序列等。将去除宿主序列后的数据与微生物参考数据库进行比对,识别出样本中的微生物种类,根据比对结果,对识别出的微生物进行种属鉴定,确定其具体的分类信息。当 mNGS 在样本中检测到已知病原微生物数据库相匹配的序列时,即可判定为阳性表达^[9]。

1.2.4 预后分组

治疗 28 d,根据患者的临床表现分为预后良好(患者症状、体征完全消失,或症状、体征较入院时明显好转)与预后不良(患者症状、体征较入院时好转

不明显,甚至加重,或者患者死亡)^[10]。将预后良好者纳入预后良好组,预后不良者纳入预后不良组。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,使用 *t* 检验;计数资料 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;采用 Logistic 二元回归分析重症肺炎患者预后的影响因素;绘制 ROC 特性曲线,计算曲线下面积(AUC),计算 IL-10、HMGB1、mNGS 单独及联合对重症肺炎患者预后的预测效果; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 重症肺炎患者预后情况

治疗 28 d 后,经统计患者的预后,预后不良者 39 例、预后良好者 58 例。将预后不良者纳入预后不良组,预后良好者纳入预后良好组。

2.2 两组一般资料比较

两组性别、年龄、合并疾病以及疾病类型等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组 CIPS 分级比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

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

项目	预后良好组 ($n=58$)	预后不良组 ($n=39$)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别	男	32(55.17)	0.142	0.706
	女	26(44.83)		
年龄	67.35±5.08	68.11±5.33	0.708	0.480
合并疾病	高血压	17(29.31)	1.426	0.232
	糖尿病	12(20.69)	0.728	0.393
CIPS 分级	轻度	35(60.34)	8.167	0.004
	重度	23(39.66)		
疾病类型	病毒性肺炎	34(58.62)	0.216	0.642
	非病毒性肺炎	24(41.38)		

2.3 两组 IL-10、HMGB1 水平及 mNGS 阳性率比较

预后不良组 IL-10、HMGB1 水平、mNGS 阳性率均显著高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 IL-10、HMGB1 水平及 mNGS 阳性率比较 [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

Table 2 Comparison of IL-10, HMGB1 levels and mNGS positivity rate between the two groups [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

组别	<i>n</i>	IL-10 (pg/mL)	HMGB1 (μg/mL)	mNGS 阳性率 (%)
预后良好组	58	14.01±2.06	3.04±0.88	45(77.58)
预后不良组	39	16.38±2.59	4.72±1.10	37(94.87)
χ^2/t 值		5.005	8.329	5.330
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.021

2.4 影响重症肺炎患者预后的危险因素

经二元 Logistic 回归分析显示:CIPS 分级为重型、IL-10、HMGB1 水平升高及 mNGS 阳性率增加是影响重症肺炎预后的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 IL-10、HMGB1、mNGS 单独及联合对重症肺炎患者预后的预测价值

IL-10、HMGB1、mNGS 三者联合预测重症肺炎患者预后的 AUC 为 0.894,高于 IL-10、HMGB1、mNGS 单独检测($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 IL-10、HMGB1、mNGS 单独及联合对重症肺炎患者预后的预测价值

Table 4 Predictive value of IL-10, HMGB1, and mNGS alone and in combination on the prognosis of patients with severe pneumonia

预测因子	敏感度	特异度	AUC	95% CI	<i>P</i> 值
IL-10	86.26	84.55	0.729	0.658-0.802	<0.001
HMGB1	87.14	85.30	0.733	0.662-0.804	<0.001
mNGS	90.20	86.52	0.753	0.725-0.854	<0.001
三者联合	93.46	90.24	0.894	0.842-0.947	<0.001

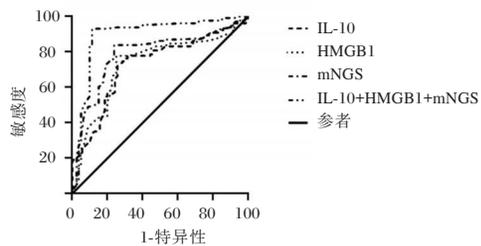


图 1 ROC 曲线图
Figure 1 ROC curve

表 3 影响重症肺炎患者预后的多因素

Table 3 Multiple factors affecting the prognosis of patients with severe pneumonia

因素	赋值	β 值	<i>SE</i> 值	Wald χ^2 值	OR(95%CI) 值	<i>P</i> 值
CIPS 分级	0=轻度;1=重度	2.476	0.267	5.349	1.697(1.005-2.864)	0.007
IL-10	实测值	0.754	0.373	6.238	2.624(1.333-7.523)	0.015
HMGB1	实测值	0.743	0.287	6.527	2.104(1.169-3.495)	0.021
mNGS	实测值	0.674	0.265	0.975	2.016(1.152-3.487)	0.033

3 讨论

重症肺炎患者在病程中往往伴随呼吸衰竭等症状,当病情进一步加重时,患者可出现昏迷、意识丧失等严重症状,诱发脑疝,最终导致患者死亡。有报道指出,重症肺炎对循环系统影响颇大,具体表现为心率异常增快、肺部啰音明显增多以及脉搏细弱等,当病情发展至休克阶段时,患者会出现面色苍白,血压急剧下降,严重影响患者患者的生命安全^[11]。因此,尽早准确识别出高死亡风险的重症肺炎患者至关重要。

IL-10是一种由B细胞刺激激活的抑炎因子,在免疫调节中扮演着关键角色,可显著抑制免疫应答反应,进而抑制免疫细胞合成多种重要的细胞、生长因子。然而,IL-10的这种抗炎作用并不是无条件的,过度活跃的抗炎反应可能导致体内免疫系统的失衡,对患者的预后产生不良影响^[12]。李静等^[13]学者指出,在重症肺炎患者中,IL-10水平异常升高,且IL-10与预后情况密切相关,IL-10水平越高,患者的预后往往越差,两者之间存在明显的负相关关系。HMGB1主要存在于细胞核内,当细胞出现损伤或坏死时,HMGB1会从细胞核内释放到细胞外,形成炎性刺激因子,促进巨噬细胞、白介素-6等促炎因子大量分泌,这些促炎因子同时又会作用于HMGB1,导致其合成量进一步增加,由此形成一个正反馈调节环,促使炎症反应不断加重^[14]。有研究报道,肺泡灌洗液中的HMGB1水平异常升高会加重肺损伤的程度^[15]。而mNGS可通过基因测序以及相应的生物信息学分析技术鉴别出病原菌的类型^[16]。对于重症肺炎患者,mNGS技术通常会选择肺泡灌洗液进行检测,可确定病原菌的具体种类与数量,快速、准确地鉴定出感染的病原体,有助于制定针对性的治疗方案^[17]。本次研究结果说明IL-10、HMGB1、mNGS与重症肺炎患者的预后相关。进一步ROC分析发现,IL-10、HMGB1、mNGS对重症肺炎患者预后均具有一定的评估作用,且三者联合的预测价值更佳,三者协同评估重症肺炎预后可有效提高其灵敏度和特异度。

综上所述,肺泡灌洗液中IL-10、HMGB1水平联合mNGS测序在重症肺炎预后评估中具有重要作用,可为临床预测患者的预后情况提供有力的支持。

参考文献

- [1] 时仙芝,郭洁,邵彤,等.个性化护理对重症肺炎患儿呼吸功能及康复效果的影响[J].保健医学研究与实践,2022,19(12):191-194.
- [2] 陈燕雄,庄晓虹,林映碧,等.血清GMP-140,sCD40L表达与重症肺炎预后的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(1):48-51.
- [3] Baskol G, Yetkin M, Sevim DG, et al. Serum GAS6, sAXL, IL-10, NO, and BCL-2 levels are decreased in patients with Behet's disease[J]. Indian J Ophthalmol, 2024, 72(3):S468-S472.
- [4] 伍静,葛文明,刘红丽.多发伤早期感染的临床特征及外周血HMGB1和RAGE对预测感染的价值[J].热带医学杂志,2023,23(7):941-945.
- [5] 吴昊,程海林,方玉林,等.宏基因组二代测序技术在重症肺炎病原学诊断中的应用价值[J].新疆医科大学学报,2022,45(11):1301-1305.
- [6] 文小玲,周盈,吴桂辉.肺部感染评分,血清肾上腺髓质素前体,降钙素原对急性呼吸窘迫综合征并发呼吸机相关性肺炎患者病情及治疗预后的临床研究[J].陕西医学杂志,2023,52(4):408-413.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J].中国急救医学,2016,36(2):97-107.
- [8] 孙丽,徐刚.重症肺炎并发ARDS老年患者血清TNF- α 、IL-6、IL-10、HMGB1水平及其与预后的相关性分析[J].临床肺科杂志,2020,25(8):1180-1183.
- [9] 于国玮,李玉叶,王秋义,等.基于宏基因组二代测序技术探讨重症肺炎患者病原体分布与其中医证候分型的关系[J].中国中西医结合急救杂志,2023,30(3):277-281.
- [10] 李萌,姚莉,王菁,等.NLR PLR在评估重症肺炎患者预后中的价值[J].安徽医学,2020,41(4):463-466.
- [11] 张安兵,袁小玲,夏秀琼,等.宏基因组二代测序技术在重症肺炎病原体检测及治疗方案制定中的应用[J].山东医药,2022,62(3):16-19.
- [12] 顾文惠,叶艳萍,肖琴.重症肺炎患者血清NF- κ B,CD64,IL-6,IL-10表达及预后评估价值[J].临床肺科杂志,2023,28(2):211-215.
- [13] 李静,何学明,章勇,等.miRNA-127-5p及sRAGE和IL-10预测重症肺炎临床转归不良的临床价值[J].中华医院感染学杂志,2023,33(18):2737-2741.
- [14] 罗丽,蔡婷,何鸿志.重症肺炎肺泡灌洗液TLR4、sTREM-1、HMGB1表达水平变化及其预后评估价值[J].中华医院感染学杂志,2022,32(20):3078-3082.
- [15] 康平,李奕,汤昱.高迁移率族蛋白B1联合急性生理学评分对重症肺炎患儿诊断价值及预后价值的研究[J].中国全科医学,2022,25(8):924-929.
- [16] Han D, Li R, Shi J, et al. Liquid biopsy for infectious diseases: A focus on microbial cell-free DNA sequencing[J]. Theranostics, 2020, 10(12):5501-5513.
- [17] 邓德凤,徐军茹.支气管肺泡灌洗术联合谷氨酰胺治疗对难治性肺炎支原体肺炎患儿支气管黏膜和胃肠功能的影响[J].感染、炎症、修复,2022,23(3):154-157.

CHB 合并 EBV 感染患者外周血双阴性 T 淋巴细胞和滤泡辅助性 T 细胞水平及其临床意义

王佳¹ 高峰¹ 严士海² 杨学文¹ 张莉^{1*}

[摘要] **目的** 评价慢性乙型病毒性肝炎(CHB)合并爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)感染患者外周血双阴性 T 淋巴细胞(DN T)、滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)和 CD4+T 细胞水平以及 CD4+/CD8+ 比值(CD4-CD8 Ratio)变化,并分析其与肝功能各项指标的相关性,探讨其临床意义。**方法** 收集 2021 年 10 月至 2023 年 8 月南京中医药大学附属医院 30 例 CHB 合并原发性 EBV 感染患者(CHB+EBV 组)、30 例 CHB 患者(CHB 组)及 30 名健康对照者(对照组)的外周血,采用流式细胞术检测外周血单个核细胞(PBMC)中 Tfh 细胞和 DN T 细胞、CD4+ 细胞、CD8+ 的水平,使用生化分析仪检测肝功能指标:天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)。**结果** 外周血 Tfh 细胞水平:CHB+EBV 组>CHB 组>对照组,外周血 DN T 细胞水平:CHB 组>CHB+EBV 组>对照组,外周血 CD4+ T 细胞水平:对照组>CHB 组>CHB+EBV 组,CD4+/CD8+ 比值:对照组>CHB 组>CHB+EBV 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CHB+EBV 组患者血液中 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL 和 ALP 水平均明显高于 CHB 组和对照组($P<0.05$)。相关性分析结果显示,患者外周血 Tfh 细胞与血液中 ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL 和 IBIL 呈正相关($P<0.05$)。DN T 细胞与血 ALT、AST、TBIL、DBIL 和 IBIL 呈正相关($P<0.05$),但与 ALP 无明显相关性($P>0.05$)。CD4+ 细胞及 CD4+/CD8+ 比值与血 ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL 及 IBIL 呈负相关($P<0.05$)。**结论** 双阴性 T 淋巴细胞和滤泡辅助性 T 细胞参与了 CHB 合并 EBV 感染免疫进程,且与患者肝损害有关。

[关键词] 慢性乙型病毒性肝炎; CHB 合并 EBV 感染; 双阴性 T 淋巴细胞; 滤泡辅助性 T 细胞

Levels of peripheral blood double-negative T lymphocytes and follicular helper T cells in patients with chronic hepatitis B combined with EBV infection and their clinical significance

WANG Jia, GAO Feng, YAN Shihai, YANG Xuewen, ZHANG Li*

(Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu province of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China, 210029)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate peripheral blood double negative T cells (DN T), follicular helper T cells, and follicular helper T cells in patients with chronic hepatitis B (CHB) and EBV infection. The changes of Tfh level, CD4+T cell (CD4-positive T-lymphocyte) level and CD4+/CD8+ratio (CD4, CD8 ratio) was analyzed and their correlation with various indicators of liver function was discussed, and their clinical significance was discussed. **Methods** The peripheral blood of 30 CHB patients with primary EBV infection (CHB+EBV group), 30 CHB patients (CHB group) and 30 healthy controls (control group) at the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from October 2021 to August 2023 were collected. The levels of Tfh cells, DN T cells, CD4+ cells and CD8+ in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were detected by flow cytometry. Biochemical analyzer was used to detect liver function indexes: aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), direct bilirubin (DBIL), total

作者单位:1.南京中医药大学附属医院检验科,江苏,南京 210029

2.南京中医药大学附属医院药理科,江苏,南京 210029

*通信作者:张莉, E-mail: jsfzsw@163.com

bilirubin (TBIL), indirect bilirubin (IBIL). **Result** Peripheral blood Tfh cell level: CHB + EBV group >CHB group >control group, peripheral blood DN T cell level: CHB group >CHB + EBV group >control group, peripheral blood CD4+T cell level: control group >CHB group >CHB+EBV group, CD4+/CD8+ ratio: control group >CHB group >CHB + EBV group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of ALT, AST, TBIL, DBIL, IBIL, and ALP in the CHB + EBV group were significantly higher than those in the CHB group and the control group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that Tfh cells in peripheral blood were positively correlated with ALT, AST, ALP, TBIL, DBIL, and IBIL in the blood ($P<0.05$). DN T cells were positively correlated with ALT, AST, TBIL, DBIL and IBIL ($P<0.05$), but not with ALP ($P>0.05$). CD4+ cells and CD4+/CD8+ values were negatively correlated with blood ALT, AST, ALP, TBIL, DBIL, and IBIL ($P<0.05$). **Conclusion** Double negative T lymphocytes and follicular helper T cells play a role in the immune response to CHB with EBV infection and are related to liver damage in affected patients.

[KEY WORDS] CHB; Chronic hepatitis B combined with EBV infection; DN T; Tfh

中国是乙肝大国,慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者占全球 1/3,每年因肝癌死亡的人数占全球 55%,其中 80% 以上与感染相关^[1-2]。慢性 HBV 感染者会并发多种感染,其中爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus, EBV)较为多见,而 EBV 感染则与淋巴瘤、鼻咽癌等肿瘤的发生有密切关系^[3]。滤泡辅助性 T 细胞(Follicular helper t cells, Tfh)的主要功能是协助 B 细胞参与建立持久的体液免疫反应。在病原体诱导感染的整个过程中,Tfh 细胞在保护性免疫反应以及自身免疫性疾病和相关恶性肿瘤的发病机制中发挥着重要作用^[4-5]。存在于机体的另一 T 细胞亚群双阴性 T 淋巴细胞(Double negative T cells, DN T 细胞),细胞表面以既不表达 CD4 分子,也不表达 CD8 分子为基本特征,在正常人体内占外周 T 淋巴细胞的 1%~2%,其参与了自身免疫性疾病、肿瘤免疫、移植排斥、感染性疾病以及过敏性疾病等多种疾病的病理发展过程^[6-7]。本研究将分析 CHB 合并 EBV 感染的患者外周血中 DN T 细胞和 TFH 细胞的水平,讨论 HBV 和 EBV 感染中的免疫应答机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2021 年 10 月至 2023 年 8 月于南京中医药大学附属医院感染科住院的 CHB 合并 EBV 感染患者 30 例(CHB+EBV 组)。CHB+EBV 组纳入标准:①所有病例均符合慢性乙型肝炎诊断标准^[8]以及 EBV 病毒感染诊断标准^[9];②自愿参与本研究,签署知情同意书;③精神、认知正常。排除标准:①其他类型病毒感染,如 HCV、HIV 等;②可能引起肝脏损伤的疾病,如脂肪肝、酒精性肝病;③未经控制的其他重要脏器病变,如肝功能失代偿,心脏衰竭、肾脏衰竭、呼吸衰竭等。选择同时间段收入感染科住院的 CHB 患者 30 例(CHB 组)。CHB 组所有病例均符合慢性乙型肝炎诊断标准^[8],余纳排标准同 CHB+EBV 组。另选择一般健康对照者 30 名(对照组),无 CHB 以及 EBV 感染,余条件符合上述纳排标准,数据来源于本院同时期体检中心。三组研究对象一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究通过医院医学伦理委员会批准。

1.2 肝功能相关指标检测

采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼

表 1 三组一般情况比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 Comparison of three groups of general situation [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	CHB 病程(年)	合并糖尿病(例)	合并高血压(例)
		男	女					
CHB+EBV 组	30	18(60)	12(40)	54.75±9.46 ^{ab}	23.1±2.1 ^{ab}	4.68±1.37 ^{ab}	4 ^{ab} (13%)	9 ^{ab} (30%)
CHB 组	30	14(47)	16(53)	52.90±7.55	23.8±1.7	4.76±1.08	5(17%)	10(33%)
对照组	30	15(50)	15(50)	50.05±8.23	23.2±2.6			
F 值		0.907		1.244	2.735	1.344		
P 值		0.407		0.292	0.169	0.302		

注:与 CHB 组比较,^a $P>0.05$;与对照组比较,^b $P>0.05$ 。

库尔特公司)检测患者空腹静脉血肝功能相关指标水平,包括天冬氨酸转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)、直接胆红素(Direct bilirubin, DBIL)、总胆红素(Total bilirubin, TBIL)、间接胆红素(Indirect bilirubin, IBIL)。

1.3 外周血活化 Tfh (CD4+CXCR5+ICOS+T 细胞)与 DN T(CD3+CD4-CD8- T 细胞)水平检测

采集三组空腹静脉血标本(肝素抗凝)各 6 mL。使用微量超速台式离心机采用标准 Ficoll 密度梯度离心法(Ficoll 密度为 1.077, PBMC 相对密度 1.072), 500 g, 离心 5 min, 弃上清液, 使用预冷 PBS 离心重复上述步骤洗涤细胞两次(2 000 rpm/min, 离心半径 10 cm, 离心 5 min), 分离洗涤外周血单个核细胞(PBMC), 分别使用抗人小鼠抗体 V500 Mouse Anti-Human CD45、CD4 PE-Cy™ 7、FITC Mouse Anti-Human CD3、RB705 Rat Anti-Mouse CD185 (CXCR5)、BV421 Mouse Anti-Human CD8、PE-CF594 Armenian Hamster Anti-ICOS (CD278)(美国碧迪公司)对细胞进行标记。与标记的单克隆抗体在室温下避光孵育 30 min, 使用含有 50 g/L BSA 的 PBS 缓冲液洗涤 2 次, 每次 5 min。弃上清, 用 PBS 重悬, 采用流式细胞仪(BD FACSCanto II)检测。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 23.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述, 组间比较行 *t* 检验, 多组间

数据比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK-*q* 检验; 计数资料用 *n*(%) 描述, 行 χ^2 检验; 数据之间相关性分析采用斯皮尔曼秩相关分析。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组外周血各细胞水平比较

外周血 Tfh 细胞水平: CHB+EBV 组>CHB 组>对照组, 外周血 DN T 细胞水平: CHB 组>CHB+EBV 组>对照组, 外周血 CD4+T 细胞水平: 对照组>CHB 组>CHB+EBV 组, CD4+/CD8+ 比值: 对照组>CHB 组>CHB+EBV 组, 整体及两两比较均差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.2 三组肝功能指标比较

CHB+EBV 组血 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、ALP 水平均明显高于 CHB 组及对照组, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.3 CHB+EBV 组中外周血 Tfh 细胞、DNT 细胞水平与 CD4+细胞、CD4+/CD8+细胞和肝功能指标的相关性

相关性分析结果显示, 患者外周血 Tfh 细胞与血 ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL、IBIL 呈正相关(*P*<0.05), DNT 细胞与血 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL 呈正相关(*P*<0.05), 但和 ALP 无明显相关性(*P*>0.05)。CD4+细胞及 CD4+/CD8+值与血 ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL、IBIL 呈负相关(*P*<0.05)。见表 4。

表 2 三组 Tfh 细胞、DN T 细胞、CD4+细胞水平、CD4+/CD8+比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The levels of Tfh cells, DN T cells, CD4+ cells and CD4+/CD8+ ratio were compared among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	Tfh 细胞 (%)	DNT 细胞 (%)	CD4+细胞 (%)	CD4+/CD8+
CHB+EBV 组	30	1.94±0.77 ^{ab}	14.45±3.59 ^{bc}	32.23±2.36 ^{ab}	0.35±0.08 ^{ab}
CHB 组	30	1.42±0.51 ^b	16.63±3.98 ^b	43.34±3.27 ^b	0.60±0.10 ^b
对照组	30	0.85±0.30	6.76±1.46	60.62±0.22	1.56±0.21
<i>F</i> 值		15.563	13.159	41.956	118.392
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与 CHB 组比较, ^a*P*<0.05, ^c*P*>0.05; 与对照组比较, ^b*P*<0.05。

表 3 三组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of liver function indexes among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	TBIL(umol/L)	DBIL(umol/L)	IBIL(umol/L)
CHB+EBV 组	30	198.41±35.34 ^{ab}	192.45±42.65 ^{ab}	108.02±16.60 ^{ab}	61.30±16.14 ^{ab}	41.74±8.73 ^{ab}	27.53±5.92 ^{ab}
CHB 组	30	114.22±33.42	110.87±42.19	74.70±18.42	32.53±9.06	23.96±7.23	14.15±3.29
对照组	30	25.23±9.88	25.18±6.89	69.93±15.39	11.20±3.66	4.39±1.44	7.37±2.70
<i>F</i> 值		15.859	39.27	12.594	22.05	26.45	11.72
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与 CHB 组比较, ^a*P*<0.05; 与对照组比较, ^b*P*<0.05。

表4 CHB+EBV组外周血Tfh细胞、DNT细胞水平与CD4+、CD4+/CD8+和肝功能指标的相关性
Table 4 Correlation of Tfh cells and DNT cells with CD4+, CD4+/CD8+ and liver function in CHB+EBV group

指标	Tfh细胞		DNT细胞		CD4+细胞		CD4+/CD8+细胞	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
ALT(U/L)	0.393	0.013	0.351	0.023	-0.644	<0.001	-0.339	0.023
AST(U/L)	0.386	0.012	0.462	0.012	-0.384	0.013	-0.432	0.011
ALP(U/L)	0.213	0.038	0.168	0.053	-0.395	0.012	-0.426	0.014
TBIL(μmol/L)	0.347	0.014	0.365	0.032	-0.277	0.403	-0.212	0.328
DBIL(μmol/L)	0.433	0.003	0.377	0.011	-0.133	0.578	-0.329	0.033
IBIL(μmol/L)	0.428	0.002	0.462	0.008	-0.324	0.017	-0.468	0.002

3 讨论

CD4+T细胞是机体免疫系统的指挥中心,负责清除和控制各种感染,并对抗入侵的病菌^[10]。本研究结果显示,慢性乙肝合并EBV感染患者的CD4+T细胞数量明显低于慢性乙肝组和对照组,CD4+/CD8+比值也显著低于对照组,提示EBV感染引起的免疫反应导致CD4+T细胞数量相对减少。EBV感染可能干扰MHC I限制性抗原呈递的不同节点,导致CD8+T细胞的激活受阻,使CD8+T细胞反应性增加,从而导致CD4+/CD8+比值降低。

既往研究表明^[11],滤泡辅助性T细胞通过表达趋化因子受体CXCR5以及表面分子等来维持其功能,并参与体液免疫的调节。在生发中心内,滤泡辅助性T细胞辅助B细胞的增殖分化和产生效应抗体,其表达水平与疾病的进展密切相关^[12]。此外,肝脏内的双阴性T淋巴细胞对感染后的肝细胞具有显著的杀伤作用。这种杀伤作用不依赖于细胞间接触,抗体阻断实验证明肝脏双阴性T淋巴细胞主要通过肿瘤坏死因子对感染的肝细胞发挥细胞毒作用^[13]。这些机制对于研究HBV合并EBV感染者的作用机制以及临床治愈非常重要。相关研究^[14]表明,由EBV介导的免疫反应是导致肝脏损伤的重要因素之一。在临床上,常用的反映肝功能的实验室检查指标主要包含ALT、ALP、TBIL、AST、DBIL和IBIL等。ALP、TBIL、DBIL和IBIL水平的升高提示肝脏胆红素代谢可能出现障碍,而ALT和AST的水平则代表了肝细胞可能的受损程度。本次研究结果表明,慢性乙型肝炎合并EBV感染的患者血液中ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL和ALP水平都明显高于未合并EBV感染的慢性乙型肝炎患者,提示EBV感染可能加重肝功能损伤和胆红素代谢障碍。

本研究发现,慢性乙肝合并EBV感染患者肝内Tfh的表达明显增加。可能是因为EBV感染后,病毒的膜糖蛋白能够与B淋巴细胞的CD21受体结合并潜伏感染,从而促进EBV的复制。这进一步引发了T细胞介导的免疫应答,以清除受感染的B淋巴细胞^[15]。Tfh水平上升参与了T细胞介导的清除受EBV病毒感染的免疫应答过程,具体的机制还需要进一步探讨。在慢性乙肝合并原发性EBV感染患者(CHB+EBV组)中,DNT细胞相对于对照组明显增加。此外,将肝脏内的TCRγδ+DNT细胞转移至病毒性肝炎小鼠体内后,能够加重小鼠的病情并导致生存率降低^[16]。

综上所述,CHB合并EBV感染患者外周血双阴性T淋巴细胞和滤泡辅助性T细胞水平升高,CD4+T细胞水平及CD4+/CD8+比值降低,且与肝功能损伤加重相关。

参考文献

- [1] 刘翠平,肖二辉,毛重山,等.慢性乙肝并发EB病毒感染病例肝功能及预后[J].中华医院感染学杂志,2021,31(7):1019-1023.
- [2] 齐双月.固有免疫在EB病毒感染中的作用研究进展[J].国际儿科学杂志,2023,50(11):773-776.
- [3] 麻婷婷,刘东来,胡晋君,等.EB病毒衣壳抗原IgM抗体检测试剂参考品的建立[J].微生物学免疫学进展,2023,51(6):15-20.
- [4] 王贝,屈子璐,陈柳青,等.滤泡辅助性T细胞在皮肤病中的研究进展[J].临床皮肤科杂志,2023,52(9):569-572.
- [5] 卢鹏飞,荆晨,王梦媛,等.外周血滤泡辅助性T细胞和滤泡调节性T细胞与成人乙肝疫苗接种后无应答的关系[J].热带医学杂志,2023,23(7):995-998.
- [6] 朱光龙,李天水,戴丽.慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘患者外周血双阴性T淋巴细胞的差异及意义[J].国际免疫学杂志,2023,46(5):499-504.
- [7] 左永刚,刘家才,郭鑫,等.外周血T淋巴细胞及双阴性T细胞在乳腺癌中的变化及临床意义[J].中国老年学杂志,2022,42(24):5945-5950. (下转第1922页)

新生儿感染发生的危险因素分析及血清PCT、IL-6和CRP与新生儿感染的相关性

吕彦兴* 胡兰秋 施晓萍 张绍红

[摘要] **目的** 研究分析影响新生儿感染发生的危险因素,进一步分析血清降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)和C反应蛋白(CRP)在新生儿感染中的水平变化及诊断价值。**方法** 选取2021年3月至2024年3月广州市妇女儿童医疗中心柳州医院收治的351例新生儿,根据是否发生感染分为感染组($n=116$)与非感染组($n=235$),检测血清PCT、IL-6和CRP水平,二元Logistic回归分析新生儿发生感染的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清PCT、IL-6和CRP对新生儿发生感染的诊断价值。**结果** 在116例发生感染的新生儿中,感染部位分为呼吸系统(33.62%)、血液系统(17.24%)、消化系统(21.55%)、泌尿系统(12.93%)、皮肤组织(6.90%)、其他(7.76%)。经病原菌分离鉴定,结果显示,患儿感染病原菌为革兰氏阴性菌(62.06%)、革兰氏阳性菌(35.35%)以及真菌(2.59%);两组患儿的胎龄、羊水污染、抗菌药物使用时间、住院时间、是否入住NICU、Apgar评分以及出生体重之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$);感染组的血清PCT、IL-6、CRP均显著高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$);患儿的胎龄、抗菌药物使用时间、住院时间、Apgar评分、出生体重以及PCT、IL-6、CRP水平升高均为影响新生儿发生感染的危险因素($P<0.05$);血清PCT、IL-6、CRP三者联合诊断新生儿感染的AUC为0.890,显著优于单独诊断($P<0.05$)。**结论** 血清PCT、IL-6、CRP在新生儿感染患儿中升高,与胎龄、抗菌药物使用时间、住院时间、Apgar评分、出生体重均为新生儿感染危险因素。

[关键词] 新生儿感染;降钙素原;白介素-6;C反应蛋白;临床诊断

Analysis of risk factors for the development of neonatal infections and correlation of serum PCT, IL-6 and CRP with neonatal infections

LV Yanxing*, HU Lanqiu, SHI Xiaoping, ZHANG Shaohong

(Department of Neonatology, Liuzhou Hospital, Guangzhou Women and Children Medical Center, Liuzhou, Guangxi, China, 545000)

[ABSTRACT] **Objective** To study and analyze the risk factors that affect the occurrence of neonatal infection, and further analyze the changes in serum levels of procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) in neonatal infection, and diagnostic value in the occurrence of neonatal infection. **Methods** A total of 351 newborns were admitted to Guangzhou Women's and Children's Medical Center Liuzhou Hospital from March 2021 to March 2024. They were divided into an infected group ($n=116$) and a non-infected group ($n=235$) based on whether an infection occurred. Serum levels of PCT, IL-6, and CRP were measured. Binary logistic regression was applied to analyze the influencing factors of neonatal infection. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to assess the diagnostic value of serum PCT, IL-6, and CRP for neonatal infection. **Results** Among 116 newborns with infections, the infection sites included the respiratory system (33.62%), blood system (6.90%), digestive system (21.55%), urinary system (12.93%), skin tissue (17.24%), and others (7.76%). After pathogen isolation and identification, the results showed that the infected pathogens in the children were Gram negative bacteria (62.06%), Gram positive bacteria (35.35%), and fungi (2.59%). There were statistical differences between the two groups in terms of gestational age, amniotic fluid

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20200665)

作者单位:广州市妇女儿童医疗中心柳州医院新生儿科,广西,柳州 545000

*通信作者:吕彦兴, E-mail: liuzhoulyx@163.com

contamination, duration of antibiotic use, length of hospital stays, admission to NICU, Apgar score, and birth weight ($P<0.05$). The serum levels of PCT, IL-6, and CRP in the infected group were obviously higher than those in the non-infected group, the difference is statistically significant ($P<0.05$). Gestational age, duration of antibiotic use, length of hospital stay, Apgar score, birth weight, and elevated levels of PCT, IL-6, and CRP were all risk factors for neonatal infection ($P<0.05$). The AUC of serum PCT, IL-6, and CRP combined for diagnosing neonatal infections was 0.890, significantly better than diagnosis alone ($P<0.05$). **Conclusion** Serum PCT, IL-6, and CRP levels are elevated in neonatally infected children and are associated with gestational age, duration of antimicrobial use, length of hospitalization, Apgar score, and birth weight as risk factors for neonatal infection.

[KEY WORDS] Neonatal infection; Procalcitonin; IL-6; CRP; Clinical diagnosis

感染是新生儿死亡的主要原因,占全球新生儿死亡人数的20%以上^[1]。早期新生儿感染的症状不明显,且临床恶化迅速。延误治疗可能会增加新生儿疾病和死亡率^[2]。及时甄别新生儿感染至关重要。降钙素原(Procalcitonin, PCT)是急性时相反应蛋白,可被炎性因子激活,受病毒释放的 γ -干扰素因子的抑制。当机体感染细菌后,血清中的PCT水平会显著升高。细菌感染越严重,PCT水平越高^[3]。白介素-6(Interleukin-6, IL-6)被归类为促炎细胞因子,在免疫系统对一系列刺激(如感染、损伤和各种疾病)的反应中起着至关重要的作用,在免疫反应中充当介质并帮助调节炎症反应^[4]。IL-6途径已经成为参与健康免疫调节和许多疾病调节障碍的关键途径^[5]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种免疫调节剂,在相关的炎症通路中发挥重要作用,并促进动脉粥样硬化效应,与全身炎症性疾病有关^[6]。因此,为有效预防与治疗新生儿感染,积极寻找相关危险因素及高效生物标志物迫在眉睫。本研究通过检测新生儿PCT、IL-6、CRP水平,及三者与新生儿感染的相关性,并进一步分析新生儿感染的影响因素。报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2021年3月至2024年3月广州市妇女儿童医疗中心柳州医院收治的351例新生儿,根据是否发生感染^[7]分为感染组($n=116$)与非感染组($n=235$),纳入标准:①满足新生儿感染诊断标准^[7];②出生日龄 <28 天;③临床资料完整;④住院时间 >48 h。排除标准:①合并家族遗传病;②合并先天性疾病;患者家属均知情同意,且经医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

收集患儿的性别、分娩方式、产前母体感染、

是否多胎、胎龄、羊水污染、抗菌药物使用时间、住院时间、是否入住新生儿重症监护(neonatal intensive care, NICU)、Apgar评分^[8]以及出生体重。

1.2.2 病原菌鉴定

采用法国梅里美全自动微生物分析系统鉴定菌株。观察并记录患儿病原菌分布情况

1.2.3 检测新生儿PCT、IL-6和CRP水平

采集新生儿外周静脉血1~2 mL,以2 500 r/min离心10 min,离心半径为8 cm,收集上清液,立即送检,采用免疫荧光分析技术测定PCT水平,使用化学发光法测定IL-6水平(杭州昊鑫生物科技股份有限公司),采用免疫比浊法检测CRP水平(北京中生北控)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.00软件进行数据统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,经正态分布检验后,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,二元Logistic回归分析新生儿发生感染的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清PCT、IL-6和CRP对新生儿发生感染的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染疾病分类及病原分布特征

在116例发生感染的新生儿结果显示,患儿感染病原菌主要为革兰氏阴性菌(62.06%),其次为革兰氏阳性菌(35.35%)以及真菌(2.59%),见如表1,2。

2.2 新生儿感染单因素分析

感染组与非感染组患儿的性别、分娩方式、产前母体感染、是否多胎之间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿的胎龄、羊水污染、抗菌药物使用时间、住院时间、是否入住NICU、Apgar

表1 感染部位 [n(%)]

Table 1 Sites of infection [n(%)]

感染部位	感染比例
呼吸系统	39(33.62)
血液系统	20(17.24)
消化系统	25(21.55)
泌尿系统	15(12.93)
皮肤组织	8(6.90)
其他部位	9(7.76)
合计	116(100)

表2 感染病原菌分布特征 [n(%)]

Table 2 Characteristics of distribution of infecting pathogenic bacteria [n(%)]

病原菌	感染比例
革兰氏阴性菌	
大肠埃希菌	26(22.41)
肺炎克雷伯菌	17(14.66)
铜绿假单胞菌	13(11.21)
鲍曼不动杆菌	10(8.62)
其他	6(5.17)
革兰氏阳性菌	
金黄色葡萄球菌	23(19.83)
肺炎链球菌	14(12.07)
屎肠球菌	4(3.45)
真菌	3(2.59)

评分以及出生体重之间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组血清PCT、IL-6、CRP比较

感染组的血清PCT、IL-6、CRP均显著高于非感染组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)见表4。

2.4 二元Logistic回归分析新生儿感染的影响因素

以新生儿是否发生感染为因变量,以新生儿胎龄、羊水污染、抗菌药物使用时间、住院时间、是否入住NICU、Apgar评分、出生体重以及血清PCT、IL-6、CRP水平为自变量,结果显示,患儿的胎龄、抗菌药物使用时间、住院时间、Apgar评分、出生体重以及PCT、IL-6、CRP水平升高均为影响新生儿发生感染的危险因素 ($P<0.05$)。见表5。

表3 新生儿感染单因素分析 [n(%)]

Table 3 Univariate analysis of neonatal infections [n(%)]

指标	非感染组 (n=235)	感染组 (n=116)	t/ χ^2 值	P值
性别				
男	129(54.89)	62(53.45)		
女	106(45.11)	54(46.55)	0.065	0.798
胎龄				
<37周	105(44.68)	72(62.07)		
≥37周	130(55.32)	44(37.93)	9.393	0.002
分娩方式				
阴道分娩	131(55.74)	68(58.62)		
剖宫产	104(44.26)	48(41.38)	0.262	0.609
产前母体感染				
是	88(37.45)	56(48.28)		
否	147(62.55)	60(51.72)	3.764	0.052
羊水污染				
是	69(29.36)	49(42.24)		
否	166(70.64)	67(57.76)	5.773	0.016
抗菌药物使用				
>7d	53(22.55)	46(39.66)		
≤7d	182(77.45)	70(60.34)	11.217	0.001
是否多胎				
是	16(6.81)	10(8.62)		
否	219(93.19)	106(91.38)	0.372	0.542
住院时间				
>7d	102(43.40)	69(56.60)		
≤7d	133(59.48)	47(40.52)	8.036	0.005
是否入住NICU				
是	96(40.85)	65(56.03)		
否	139(59.15)	51(43.97)	7.211	0.007
Apgar评分				
>7分	155(65.96)	56(48.28)		
≤7分	80(34.04)	60(51.72)	10.127	0.001
出生体重				
>2500g	151(64.26)	55(47.41)		
≤2500g	84(35.74)	61(52.59)	9.086	0.003

表4 两组血清PCT、IL-6、CRP比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum PCT, IL-6, and CRP between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)
非感染组	235	0.25±0.03	5.82±0.65	2.65±0.32
感染组	116	0.58±0.09	7.15±0.84	3.26±0.41
t值		18.542	16.320	15.263
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清PCT、IL-6、CRP对新生儿发生感染的诊断价值

以新生儿是否发生感染为因变量(否=0,是=1),以患者血清PCT、IL-6、CRP水平为自变量。绘制ROC曲线显示,血清PCT、IL-6、CRP三者联合

表5 二元Logistic回归分析新生儿感染的影响因素

Table 5 Binary Logistic Regression Analysis of Factors Influencing Infections in Neonates

指标	赋值	β 值	SE值	Wald/ χ^2 值	OR值	95% CI	P值
胎龄	>37周=0, ≤37周=1	1.063	0.416	6.529	2.895	1.281~6.543	0.011
羊水污染	否=0, 是=1	0.861	0.598	2.074	2.366	0.733~7.639	0.150
抗菌药物使用	>7d=1, ≤7d=0	1.308	0.562	5.415	3.698	1.22~11.126	0.020
住院时间	>7d=1, ≤7d=0	1.049	0.502	4.364	2.854	1.067~7.634	0.037
是否入住NICU	否=0, 是=1	0.843	0.501	2.833	2.324	0.871~6.204	0.092
Apgar评分	>7分=0, ≤7分=1	1.269	0.523	5.884	3.556	1.276~9.912	0.015
出生体重	>2500g=0, ≤2500g=1	0.940	0.412	5.210	2.561	1.142~5.743	0.022
PCT	实测值	1.297	0.621	4.362	3.658	1.083~12.355	0.037
IL-6	实测值	0.839	0.365	5.283	2.314	1.132~4.732	0.022
CRP	实测值	0.976	0.385	6.432	2.655	1.248~5.647	0.011

诊断新生儿感染的AUC为0.890,显著优于单独诊断($P<0.05$)。见表6,图1。

表6 血清PCT、IL-6、CRP对新生儿发生感染的诊断价值
Table 6 Analysis of the diagnostic value of serum PCT, IL-6, and CRP for the occurrence of infections in neonates

指标	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值	约登指数	95% CI
PCT	0.835	74.14	84.68	0.31 ng/mL	0.588	0.792-0.872
IL-6	0.821	66.38	86.81	6.57 pg/mL	0.532	0.777-0.860
CRP	0.834	70.69	85.11	2.29 mg/L	0.558	0.791-0.872
联合	0.890	81.90	82.55		0.645	0.852-0.921

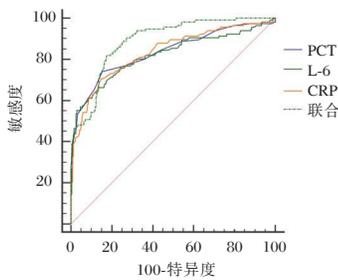


图1 ROC曲线
Figure 1 ROC curve

3 讨论

新生儿感染仍然是世界上发病和死亡的主要原因,出生后第一周是严重新生儿感染的高危时期,早发性感染主要由分娩前或分娩期间获得的病原体引起,晚发性感染主要与环境有关^[9]。与新生儿感染相关的风险因素可分为三类:母体因素、新生儿因素和医护相关因素^[10]。若不及时进行治疗,可能导致死亡率增加^[11]。本研究结果显示,新生儿易感染部位主要为呼吸系统、消化系统及血液系统,主要感染病原菌为革兰氏阴性菌。推测可能由于新生儿机体免疫保护屏障尚未完善,机体免疫力较低,且医院内耐药菌较多以及吸痰等侵入性操作,易引发呼吸系统疾病及皮肤黏膜感染,并且新生儿胃肠功能较弱,胃酸分泌较少,肠道菌群平衡易失调,导致消化系统易发生感染。患儿的胎龄、抗菌药物使用时间、住院时间、Apgar评分、出生体重均为影响新生儿感染的危险因素,推测早产儿及低体重儿机体免疫力较差,免疫功能发育缓慢,且由于先天出生不利,因此相关医学治疗及检查较足月儿增多,易感染病菌,与杨新梅^[12]研究具有一致性。抗菌药物使用时间较长,则会导致病原菌耐药性增加,并且住院时间增加,接触各类感染源的几率增大,从而更加易引发感

染。Apgar评分是临床评价新生儿窒息情况的重要工具,Apgar评分越低表明患儿缺氧严重,需行人工呼吸或气管插管等侵入性操作,增大了病房医院感染风险,与林少英^[13]研究相似。

PCT是一种前降钙素肽体,在炎症和感染期间升高,用作早期感染诊断试验。PCT是细菌感染引起,宿主炎症细胞因子和内毒素可促使PCT的产生^[14]。在本研究中,发生感染患儿的血清PCT水平升高,表明PCT与新生儿感染情况具有相关性,对新生儿发生感染具有一定辅助诊断价值,推测新生儿机体被病原菌侵袭后会刺激炎症因子分泌增加,进一步刺激PCT产生,PCT水平升高。与余沙等研究具有一致性^[15]。

IL-6具有多种功能,包括对急性期反应物途径、B和T淋巴细胞、血脑屏障通透性、滑膜炎、造血和胚胎发育的影响,能够促进先天免疫反应和适应性免疫反应之间的转换,并帮助巨噬细胞和淋巴细胞募集到损伤或感染部位^[16]。在本研究中,发生感染患儿的血清IL-6水平升高,表明IL-6参与新生儿生理病理过程,对新生儿发生感染具有一定辅助诊断价值,推测患儿感染病原菌后,刺激IL-6分泌增加,促进先天免疫反应和适应性免疫反应之间的转换,维持机体免疫平衡。

CRP是先天性免疫系统中一种重要的宿主防御分子^[17]。由于各种疾病如损伤、感染、急性心肌梗死和癌症,CRP产生迅速增加或减少^[18]。在本研究中,发生感染患儿的血清CRP水平升高,对新生儿发生感染具有一定辅助诊断价值,表明CRP参与调控新生儿病理过程,推测机体受刺激后,炎症因子分泌增加,刺激CRP水平升高。进一步分析发现,PCT、IL-6、CRP联合诊断的AUC及灵敏度高於其单独诊断,与肖东霞等^[19]研究具有一致性。提示PCT、IL-6、CRP之间联合检测可优势互补,减小外界因素干扰,并进一步提高诊断灵敏度,弥补单一检测的不足,提高诊断准确性。

综上所述,新生儿感染以呼吸系统及消化系统为主,病原菌以革兰氏阴性菌为主,其危险因素与胎龄,出生体重等因素相关。且在感染患儿中,血清PCT、IL-6、CRP水平升高,对新生儿发生感染具有一定辅助诊断价值。临床应积极采取相关防控措施,完善护理方案,尽量避免新生儿感染发生。

参考文献

- [1] Berhane M, Gidi NW, Eshetu B, et al. Clinical Profile of Neonates Admitted with Sepsis to Neonatal Intensive Care Unit of Jimma Medical Center, A Tertiary Hospital in Ethiopia[J]. *Ethiop J Health Sci*, 2021, 31(3): 485-494.
- [2] Li C, Wang Y. Progress in the application of metagenomic next-generation sequencing in pediatric infectious diseases[J]. *Pediatr Neonatol*, 2022, 63(5):445-451.
- [3] Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(9):1308-1318.
- [4] Yang X, Zeng J, Yu X, et al. PCT, IL-6, and IL-10 facilitate early diagnosis and pathogen classifications in bloodstream infection[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2023, 22(1):103-115.
- [5] Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(6):335-345.
- [6] Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1):219-229.
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019:506-528.
- [8] Rozycki HJ, Yitayew M. The Apgar score in clinical research: for what, how and by whom it is used[J]. *J Perinat Med*, 2022, 51(4):580-585.
- [9] Devred I, Rambliere L, Herindrainy P, et al. Incidence and risk factors of neonatal bacterial infections: a community-based cohort from Madagascar (2018-2021)[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1):658-669.
- [10] Pillay D. Combating antimicrobial resistance in neonatal infections: a South African perspective [J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(8):e1082-e1083.
- [11] Johnson J, Akinboyo IC, Schaffzin JK. Infection Prevention in the Neonatal Intensive Care Unit[J]. *Clin Perinatol*, 2021, 48(2):413-429.
- [12] 杨新梅. 新生儿病房内医院感染的现状与危险因素[J]. *国际护理学杂志*, 2023, 42(2):235-238.
- [13] 林少英. 新生儿发生病房医院感染的危险因素分析[J]. *护理实践与研究*, 2021, 18(11):1622-1625.
- [14] Liang P, Yu F. Value of CRP, PCT, and NLR in Prediction of Severity and Prognosis of Patients With Bloodstream Infections and Sepsis[J]. *Front Surg*, 2022, 9(1):857218-857224.
- [15] 余沙, 肖曙芳, 杨美芬. 血清降钙素原、白细胞介素-6、C反应蛋白对新生儿感染性疾病早期诊断的价值[J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(22):3891-3894.
- [16] Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1):1255533-1255542.
- [17] Ngwa DN, Singh SK, Agrawal A. C-Reactive Protein-Based Strategy to Reduce Antibiotic Dosing for the Treatment of Pneumococcal Infection [J]. *Front Immunol*, 2021, 11(1):620784-620790.
- [18] Noh S, Kim J, Kim G, et al. Recent Advances in CRP Biosensor Based on Electrical, Electrochemical and Optical Methods[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(9):3024-3039.
- [19] 肖东霞, 张子才, 蔡丽珍. CRP、PCT联合IL-6动态检测在早期诊断新生儿感染中的应用分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2022, 33(8):1222-1225.
- [8] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3):457-478.
- [9] 谢正德, 刘春艳, 艾军红. EB病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2018, 32(1):2-8.
- [10] Nogami A, Saito S, Hasegawa H, et al. Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma with Epstein-Barr virus infection treated by radiofrequency ablation [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2021, 14(2):638-644.
- [11] Tian R, Wang Y, Li W, et al. Genome-wide virus-integration analysis reveals a common insertional mechanism of HPV, HBV and EBV[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(8):e971.
- [12] Li X, Li JL, et al. Accumulation of LOX-1+ PMN-MDSCs in nasopharyngeal carcinoma survivors with chronic hepatitis B might permit immune tolerance to Epstein-Barr virus and relate to tumor recurrence [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(1):437-449.
- [13] Mori T, Yoshio S, Yoshikawa S, et al. Toll-like receptor 7 agonist, GS-986, is an immune-stimulant inducing follicular helper T cells and expanding HBs antigen-specific B cells in vitro [J]. *Liver Int*, 2023, 43(6):1213-1224.
- [14] Komatsu H, Inui A, Hoshino H, et al. Integration of Viral Genome to Human Genomic DNA in Nails of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection [J]. *JMA J*, 2023, 6(4):426-436.
- [15] Heim K, Binder B, Sagar, et al. TOX defines the degree of CD8+ T cell dysfunction in distinct phases of chronic HBV infection [J]. *Gut*, 2020, 70(8):1550-1560.
- [16] Li J, Tao HS, Chen D, et al. Hepatic inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell tumor with hepatic lymphoma history: A case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(39):e27392.

(上接第1917页)

·论 著·

外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平对 2 型糖尿病合并急性缺血性脑卒中患者预后的预测价值

兰倩^{1*} 牛欢² 孙浙浙³

[摘要] 目的 探究外周血三酰甘油(TG)/胱抑素(Cys-C)、脂联素、视锥样蛋白 1(VILIP-1)水平对 2 型糖尿病(T2DM)合并急性缺血性脑卒中(AIS)患者预后的预测价值。方法 选取运城市中心医院 2020 年 7 月至 2023 年 7 月收治的 136 例 T2DM 合并 AIS 患者为研究对象,根据患者的随访 3 个月的改良 Rankin 量表(mRS)评分将 ≤ 2 分者分为良好组($n=84$), >2 分者分为不良组($n=52$)。比较两组的一般资料和外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平,采用多因素 logistic 回归分析影响 T2DM 合并 AIS 患者预后的因素,并通过受试者工作特征曲线(ROC)曲线评估外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平对 T2DM 合并 AIS 患者预后的预测价值。结果 两组的年龄、NIHSS 评分、TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平进行比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示年龄、NIHSS 评分、TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平均为影响 T2DM 合并 AIS 患者预后的独立因素($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 及三者联合预测 T2DM 合并 AIS 患者预后情况的 AUC 面积分别为 0.710、0.725、0.679、0.804,表明外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平对 T2DM 合并 AIS 患者的预后均具有一定的预测价值,且三者联合的效果最佳,灵敏度为 90.5%,特异度为 75.0%($P<0.05$)。结论 T2DM 合并 AIS 患者的预后不良情况与年龄、NIHSS 评分、TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平有关,外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平对 T2DM 合并 AIS 患者的预后均具有一定的预测价值,且三者联合预测的效果最高。

[关键词] 外周血三酰甘油与胱抑素比值;脂联素;视锥样蛋白 1;2 型糖尿病;急性缺血性脑卒中

Prognostic value of TG/Cys-C, adiponectin and VILIP-1 levels in peripheral blood in patients with type 2 diabetes complicated with acute ischemic stroke

LAN Qian^{1*}, NIU Huan², SUN Zhezhe³

(1. Department of General Medicine, Yuncheng Central Hospital affiliated to Shanxi Medical University, Yuncheng, Shanxi, China, 044000; 2. Department of Internal Medicine, Yuxiang Township Health Center, Yuncheng City, Shanxi Province; Yuncheng, Shanxi, China, 044000; 3. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Ningbo University Health Science Center, Ningbo, Zhejiang, China, 315000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the prognostic value of triglyceride (TG)/cystatin (Cys-C), adiponectin, and trypanoid protein 1 (VILIP-1) levels in peripheral blood in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 136 patients with T2DM combined with AIS were admitted to Yuncheng Central Hospital from July 2020 to July 2023 and were retrospectively selected as the study subjects. Based on the modified Rankin Scale (mRS) score of the patients at a 3-month follow-up, those with ≤ 2 points were divided into a good group ($n=84$), and those with >2 points were divided into an adverse group ($n=52$). The general data and peripheral blood TG/Cys-C, adiponectin and VILIP-1 levels of the two groups were compared, and the prognostic factors affecting T2DM patients with AIS were ana-

基金项目:宁波市医学科技计划项目(2022Y12)

作者单位:1. 山西医科大学附属运城市中心医院全科医学科,山西,运城 044000

2. 山西省运城市虞乡镇卫生院内科,山西,运城 044000

3. 宁波大学医学院附属医院神经内科,浙江,宁波 315000

*通信作者:兰倩, E-mail:lanqian1991@126.com

lyzed by multivariate logistic regression. The predictive value of TG/Cys-C, adiponectin and VILIP-1 in T2DM patients with AIS was evaluated by the receiver operating characteristic curve (ROC) curve. **Results** Age, NIHSS score, TG/Cys-c, adiponectin and VILIP-1 levels were compared between the two groups, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age, NIHSS score, TG/Cys-C, adiponectin and VILIP-1 levels were independent factors affecting the prognosis of T2DM patients with AIS ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the AUC area of peripheral blood TG/Cys-c, adiponectin, VILIP-1 and their combination in predicting prognosis of T2DM patients with AIS were 0.710, 0.725, 0.679 and 0.804, respectively. The results indicated that TG/Cys-C, adiponectin and VILIP-1 levels in peripheral blood all had certain predictive value for the prognosis of T2DM patients with AIS, and the combined effect of the three was the best, with a sensitivity of 90.5% and a specificity of 75.0% ($P<0.05$). **Conclusion** The poor prognosis of T2DM patients with AIS is related to age, NIHSS score, TG/Cys-C, adiponectin, VILIP-1 levels, and peripheral blood TG/Cys-C, adiponectin, VILIP-1 levels have certain predictive value for the prognosis of T2DM patients with AIS. And the combined prediction effect of the three is the highest.

[KEY WORDS] Ratio of triglyceride to cystatin in peripheral blood; Adiponectin; Trypanoid protein 1; Type 2 diabetes; Acute ischemic stroke

随着人口老龄化的加剧,糖尿病已成为我国常见的慢性病之一,成为我国公共卫生服务体系的负担之一。据流行病学调查统计^[1]显示,目前我国成年人糖尿病的患病率约为11%,其中大部分以2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)为主。T2DM不仅对患者的日常生活造成了严重影响,还可诱发许多合并症的发生。急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是T2DM诱发的一种致死率、致残率较高的急性脑血管疾病,杨海蕾等^[2]人的研究发现T2DM合并AIS患者比起单纯AIS患者,其症状更为严重,预后生存质量更低,对患者的生命安全造成极大影响^[3]。AIS的发生与动脉粥样硬化有关,而T2DM患者长期血糖的高水平可诱导动脉粥样硬化的发生,还可通过多种生理途径提高血栓的形成风险,促进脑缺血和脑部炎症性损伤^[4-5]。明确影响T2DM合并AIS患者预后的影响因素,寻找更为有效的预测指标,有助于临床提高患者的预后生存质量。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取运城市中心医院2020年7月至2023年7月收治的136例T2DM合并AIS患者为研究对象。纳入标准:①年龄分布18~75岁;②符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[6]中T2DM的诊断标准;③符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[7]中AIS的诊断标准;④均于发病后72h内入院;⑤患者或其家属对本研究知情且同意。排除标准:①合并出血性脑卒中、高血压脑病、脑炎、

脑外伤等疾病;②合并心、肝、肾功能严重不全者;③合并肿瘤者;④合并血液系统、免疫系统疾病者;⑤近期存在服用影响脂代谢的药物治疗史。本研究经运城市中心医院伦理委员会批准(审批编号:YXLL2024044)。

1.2 方法

①收集所有患者的一般资料,包括年龄、性别、体质指数(Body mass index, BMI)、吸烟、饮酒、冠心病史、高血压史。②采用美国国立卫生研究院卒中量表^[8](National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)对患者的神经功能进行评估,该量表包括11个项目,总分0~42分,分数越高表示患者神经功能越差。③所有患者于入院第二天清晨进行空腹外周静脉血液采集3 mL,经离心速率3 000 r/min、离心半径10 cm离心10 min后,取其上清液待检。采用酶联免疫吸附法(分别由武汉科斯坦生物科技有限公司、武汉生源科技有限公司提供)检测患者的胱抑素C(Cystatin C, Cys-C)、视锥蛋白样蛋白1(Visinin Like Protein 1, VILIP-1);采用比色法(由贝克曼库尔特实验系统(苏州)有限公司提供)检测患者的三酰甘油(Triacylglycerol, TG)水平;采用酶标仪(由美谷分子仪器上海有限公司生产)于450 nm处的吸光度值测定患者的脂联素,并根据标准回归曲线得到脂联素水平。④对患者进行随访3个月,采用改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)^[9]评估患者的预后情况,并将评分 ≤ 2 分者分为良好组($n=84$), >2 分者分为不良组($n=52$)。比较两组的一般资料、NIHSS评分、外周血TG/Cys-C、脂联素和VILIP-1水平。

1.3 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 26.0 进行处理分析, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验。采用多因素 logistic 回归分析影响 T2DM 合并 AIS 患者预后的因素; 采用受试者工作特征曲线(ROC)评估外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平对 T2DM 合并 AIS 患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的一般资料和外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平比较

两组的年龄、NIHSS 评分、TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平进行比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组的一般资料和外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 1 Comparison of general data and peripheral blood TG/Cys-C, adiponectin and VILIP-1 levels between the two groups $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

项目	良好组(n=84)	不良组(n=52)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	53.14±2.17	54.11±1.79	2.703	0.008
BMI(kg/m ²)	23.14±1.37	23.22±1.08	0.358	0.721
性别(例)			2.656	0.103
男	46(54.76)	21(40.38)		
女	38(45.24)	31(59.62)		
吸烟(例)	25(29.76)	19(36.54)	0.674	0.412
饮酒(例)	21(25.00)	21(40.38)	3.561	0.059
冠心病史(例)	34(40.48)	25(48.08)	0.755	0.385
高血压史(例)	36(42.86)	23(44.23)	0.025	0.875
NIHSS 评分(分)	5.14±1.13	7.22±1.40	9.509	<0.001
TG/Cys-C	1.52±0.40	1.09±0.32	6.558	<0.001
脂联素(mg/L)	10.72±2.04	8.96±2.43	4.541	<0.001
VILIP-1(μg/L)	14.46±3.12	19.57±4.93	7.409	<0.001

2.2 影响 T2DM 合并 AIS 患者预后的多因素分析

以患者的预后情况(0=良好, 1=不良)为因变量, 以年龄、NIHSS 评分、TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平为自变量, 进行多因素 logistic 回归分析。分析结果显示年龄、NIHSS 评分、TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平均为影响 T2DM 合并 AIS 患者预后的独立因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平对 T2DM 合并 AIS 患者预后的预测价值

ROC 曲线结果显示, 外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 三者联合预测 T2DM 合并 AIS 患者预

表 2 影响 T2DM 合并 AIS 患者预后的多因素分析

Table 2 Analysis of multiple factors affecting prognosis of T2DM patients with AIS

指标	β值	SE值	WALD	OR值	95% CI	P值
年龄	0.239	0.100	5.712	1.270	1.044~1.545	0.017
NIHSS 评分	0.257	0.115	4.994	1.293	1.032~1.620	0.025
TG/Cys-C	0.095	0.042	5.116	1.100	1.013~1.194	0.024
脂联素	0.152	0.062	6.010	1.164	1.031~1.315	0.014
VILIP-1	-0.181	-0.077	5.526	1.198	1.031~1.394	0.019

后情况的 AUC 面积为 0.804, 优于单一检测 ($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 外周血 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平对 T2DM 合并 AIS 患者预后的预测价值

Table 3 The predictive value of TG/Cys-C, adiponectin and VILIP-1 levels in peripheral blood in T2DM patients with AIS

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度(%)	敏感度(%)	P值
TG/Cys-C	0.799	0.725~0.873	1.335	70.2	84.6	<0.001
脂联素	0.725	0.632~0.818	9.135	84.5	63.5	<0.001
VILIP-1	0.805	0.721~0.888	0.053	95.2	61.5	<0.001
三者联合	0.899	0.847~0.951		90.5	75.0	<0.001

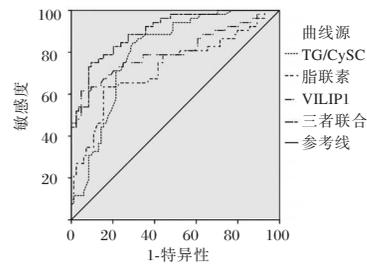


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

糖尿病已对我国医疗负担造成巨大的冲击, 而 T2DM 合并 AIS 患者更是进一步加剧了患者的病情, 严重影响了我国经济和居民的生命安全^[10]。目前临床对于单纯 AIS 患者的治疗已有明确的治疗方案, 可以有效延长患者的生存时间和生存质量, 但 T2DM 合并 AIS 患者由于多种生理过程和代谢的紊乱, 治疗难度大, 通常患者的预后较差, 是目前临床治疗 AIS 较为棘手的一个问题^[11]。血清学指标具有快捷、准确、高效等优点, 寻找血清学指标物来准确、有效地评估 T2DM 合并 AIS 患者的预后, 是提高患者预后质量的临床重点研究方向。

本研究结果显示, 年龄、NIHSS 评分、TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平均是 T2DM 合并 AIS 患者预

后的影响因素。AIS 和 T2DM 均是老年人常见的临床疾病,有研究^[12]显示随着年龄地增长,AIS 患者对缺血引起的脑损伤耐受程度逐渐降低,高龄患者的预后情况也不容乐观。NIHSS 评分也是影响 T2DM 合并 AIS 患者预后的因素之一,NIHSS 评分是临床评估脑血管疾病对神经功能造成损伤程度的常用量表工具,NIHSS 评分的升高可反映早期 AIS 患者神经功能恶化的情况。陈浪等^[13]的研究显示 NIHSS 评分还可预测 AIS 的复发与早期预后不良情况,具有较高的预测价值。但阎纯等^[14]的研究显示仅靠单一的 NIHSS 评分对于 AIS 患者的预后评估存在不足,还需配合其他指标。

TG 和 Cys-C 是临床常用的血检指标,其检测成本低廉、检测时间快、操作简便,目前已在临床疾病诊断中广泛应用。TG 是脂代谢的指标物之一,在临床上预测动脉粥样硬化具有较高的效果。当 TG 水平过高时,容易使得造成血栓和动脉粥样硬化的形成,从而影响脑血流动力学,促进 AIS 的发生^[15]。Cys-C 是肾小球滤过率的生物标志物,通常血液中含量较低且恒定,当肾功能出现损伤时,肾小球滤过率下降,从而引起血液中的 Cys-C 含量上升,目前也已被证实在脑卒中的发生和预后中起到重要作用^[16]。钟杨等^[17]的研究结果显示,TG/Cys-C 与老年 AIS 的发生及预后密切相关,是其重要的影响因素,目前已成为 AIS 患者病情程度及预后预测的一个新的指标。

脂联素是脂肪细胞分泌的可重塑受损血管、减轻动脉粥样硬化程度的内源性生物蛋白,可与特殊的受体结合从而激活下游信号通路,起到神经性保护的作用,可作为预测 AIS 患者预后的生物指标物之一。研究^[18]显示 AIS 患者体内的脂联素水平较低,对于评估 T2DM 合并 AIS 患者预后具有一定的作用。VILIP-1 是一种小分子蛋白,可在 T2DM 合并 AIS 患者的神经细胞中表达从而激活炎症因子,引起脑细胞的凋亡,损伤患者的脑组织功能和神经功能^[19]。

本研究的结果表明了 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 三种指标对于 T2DM 合并 AIS 患者的预后具有较好的预测价值,且三者联合时效果最佳,具有较高的敏感度和特异度,可用于临床评估 T2DM 合并 AIS 患者的预后。

综上所述,年龄、NIHSS 评分、TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平均是影响 T2DM 合并 AIS 患者预

后的独立影响因素,以上指标对患者的预后具有一定的评估功能。TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 水平三者均可以用于 T2DM 合并 AIS 患者预后的评估,且当三者联合使用预测时效果更高,具有较好的临床应用价值。由于本研究样本容量较小,研究结果存在一定的局限,下一步还需要扩大纳入标准和样本容量,深入研究 TG/Cys-C、脂联素、VILIP-1 对 T2DM 合并 AIS 患者预后的价值和潜在影响机制。

参考文献

- [1] 朱婧,罗彩凤,倪益益,等. 2型糖尿病病人并发缺血性脑卒中急性期血糖波动趋势及影响因素分析[J]. 安徽医药, 2019,23(12):2395-2399.
- [2] 杨海蕾,陈晨,屈秋民. 社区卒中高危人群颈动脉粥样硬化与缺血性脑卒中的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版),2019,40(6):916-921.
- [3] D DB, A FM, Andrea B, et al. Assessment of Atherothrombotic Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(25):2391-2402.
- [4] Katarina CS, Mads F, Kristoffer N, et al. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Retrospective, Observational Study of Economic and Clinical Burden in Sweden [J]. Diabet ther, 2023, 14(8):1357-1372.
- [5] 冯牡丹,夏瑜,孙明,等. 青年高同型半胱氨酸血症患者心脑血管疾病相关危险因素分析[J]. 中国基层医药,2023, 30(6):881-884.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67.
- [7] 彭斌,吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.
- [8] 张丽丽,许海东. 阿替替替静脉溶栓治疗对老年急性缺血性脑卒中患者凝血功能、血流动力学和预后的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(2):272-274.
- [9] 周利,徐莉,邵汝升,等. 颈动脉超声定量参数联合血清 miR-128b、miR-146a 对急性缺血性脑卒中的诊断价值及对预后的评价意义 [J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(3):401-406.
- [10] 刘家佳,张璐,张,等. 斑点追踪分层应变技术评估急性冠状动脉综合征合并糖尿病患者左室心肌分层应变及其与甘油三酯葡萄糖指数的相关性 [J]. 临床超声医学杂志, 2023, 25(6):423-429.
- [11] 汪云云,谢小华. 急性缺血性脑卒中发生早期神经功能恶化影响因素的研究进展 [J]. 护理研究, 2019, 33(4):595-599.
- [12] 秦文军,苏达京,李通,等. 血管内治疗的急性缺血性脑卒中患者合并肺部感染的相关危险因素分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(3):288-291.
- [13] 陈浪,李瑞,殷亚美,等. 血浆 Elabela 水平预测大血管闭塞型急性缺血性脑卒中患者血管内机械取栓术后近期预后的临床研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2023, 22(12):1242-1247.

核酸检测 Ct 值在 COVID-19 重症风险预测模型构建的应用价值研究

高立卉^{1*} 孙敏¹ 吴昀睿² 谭瑾琳² 阮则凡² 谢龙^{2*}

[摘要] **目的** 验证荧光 PCR 测量的循环阈值(Ct 值)对 COVID-19 患者重症风险评估的应用价值,并结合其它生化指标构建一个预测模型。**方法** 通过对山东大学附属威海市立医院 236 例 COVID-19 住院患者的回顾性分析(2022 年 12 月至 2023 年 5 月),收集病毒核酸检测 Ct 值及常规检验指标。利用 Logistic 回归分析筛选影响重症风险因素,并构建预测模型。采用受试者工作特征曲线(ROC)和临床决策曲线(DCA)评估模型性能,并量化 Ct 值的贡献度。**结果** 年龄、白细胞计数、血小板、血红蛋白升高与重症风险正相关;较高的首次核酸检测阳性 Ct 值与重症风险负相关。COVID-19 重症肺炎风险预测模型提示,年龄较大、PLT 和 WBC 水平较高,以及 Ct 值和 HGB 较低的患者,重症化的风险显著增加。模型拟合度良好,AIC、C-index、R²和霍斯默检验的 P 值分别为 126.00、0.90、0.51 和 0.53。相较仅含临床指标的模型,含 Ct 值的模型的 ROC 下面积(AUC)值在训练集和验证集分别从 0.84 和 0.89 提升至 0.93 和 0.97,灵敏度从 0.71 和 0.78 增加为 0.86 和 1.00,特异度从 0.82 和 0.87 上升到 0.87 和 0.92。DCA 结果验证了组合模型的临床应用价值。**结论** Ct 值是评估 COVID-19 患者重症风险的重要指标,本研究所构建的预测模型为患者的早期诊治提供了创新且有效的工具。

[关键词] SARS-CoV-2; COVID-19; Ct 值;重症风险;预测模型

Application of Ct value of nucleic acid testing in the construction of COVID-19 severe risk prediction model

GAO Lihui^{1*}, SUN Min¹, WU Yunrui², Tan Jinlin², RUAN Zefan², XIE Long^{2*}

(1. Department of Infectious Disease, Weihai Municipal Hospital Affiliated to Shandong University, Weihai, Shandong, China, 264200; 2. DAAN Gene Co., Ltd., Guangzhou, Guangdong, China, 510665)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the prognostic value of Ct values from fluorescence PCR in COVID-19 severity assessment and to construct a severity risk prediction model integrating Ct values with biochemical markers. **Methods** A retrospective study was conducted on 236 COVID-19 hospitalized patients from Weihai Municipal Hospital affiliated with Shandong University from December 2022 to May 2023. Ct values and routine laboratory parameters were collected and logistic regression was utilized to identify factors influencing the risk of severity, aiding in the creation of a prediction model. The model's effectiveness was assessed by plotting the receiver operating characteristic (ROC) curve and the Clinical Decision Curve Analysis (DCA), as well as quantifying contribution of the Ct values. **Results** The increase in age, white blood cell count, platelets, and hemoglobin as well as the decrease in Ct value, showed positive correlations with a higher risk of severe COVID-19. The COVID-19 severe pneumonia risk prediction model suggests that older patients with higher PLT and WBC levels, and Ct and HGB values, have a significantly increased risk of exacerbation. The model demonstrated strong fitness, as indicated by an AIC of 126.00, a C-index of 0.90, an R² of 0.51 and an HL-

基金项目:国家重点研发计划项目(2023YFC304700)

作者单位:1. 山东大学附属威海市立医院感染性疾病科,山东,威海 264200

2. 广州达安基因股份有限公司研究院,广东,广州 510665

*通信作者:高立卉, E-mail:405595228@qq.com; 谢龙, E-mail:long.xie768@outlook.com

test P-value of 0.53. The model incorporating Ct values outperformed the clinical-only model, showing improved AUC, sensitivity and specificity from 0.84 to 0.93, 0.71 to 0.86, 0.78 to 1.00 in the training set, and from 0.89 to 0.97, 0.82 to 0.87, 0.87 to 0.92 in the validation set, respectively. The DCA demonstrated the model's superior clinical utility. **Conclusion** Ct values are important for assessing the risk of severe COVID-19. The established model provides an efficacious early diagnostic and therapeutic tool.

[KEY WORDS] SARS-CoV-2; COVID-19; Ct; Severe disease risk; Prediction model

新型冠状病毒病(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)是由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)引发的呼吸道传染性疾病^[1],未经及时有效的治疗,可导致在特定人群如高龄和免疫功能抑制的个体发展为重症肺炎^[2-4]。准确评估 COVID-19 患者的预后对于降低重症死亡率和提高临床管理效率至关重要。因此,开发精准的预测模型以评估 COVID-19 患者的重症风险成为一项紧迫的临床任务。本研究利用外周血生物标记物的可靠性和易获取性以及它们在疾病诊断和预后评估中的应用价值^[5],探索其与 COVID-19 重症风险的相关性。现有研究显示,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肌酸激酶(Creatine kinase, CK)和白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)等多个标记物的水平变化与重症肺炎的发生密切相关,结合基础信息和影像学等临床资料在评估 COVID-19 患者的重症化风险中也已显露临床价值^[6-7]。然而,仅依赖单一生物标记物可能因其诊断滞后性和在不同疾病中的普遍性,而限制其预测效能。此外,影像学诊断等辅助性临床工具可能受主观判断的影响,导致偏倚。荧光 PCR 因极高的特异性和灵敏度而成为广泛使用的 COVID-19 感染早期筛查手段^[8],同时循环阈值(Cycle threshold, Ct)已被证明与临床结局存在关联^[9-10],但其是否可以联合常规检验指标来精准预测重症风险鲜有报道。对此,本研究创新性地将 Ct 值与血常规检验指标结合,研究它们在预测 COVID-19 重症风险中的联合应用价值,为优化疾病的临床管理提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入了 2022 年 12 月至 2023 年 5 月间住院治疗的 236 例 COVID-19 患者。根据临床体征和影像学资料,其中 36 例患者符合重症肺炎的分类标准,如影像学显示肺部炎症,并伴有呼吸衰竭或处于慢阻肺急性加重期;其余 200 例患者则未

达到上述重症肺炎的判定条件。所有对象以 8:2 的比例随机分配至模型训练集(188 例)和验证集(48 例)。纳入标准:①符合新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第九版)^[11]中的诊断依据;②SARS-CoV-2 荧光 PCR 检测 Ct 值<35。排除标准:①检测结果存在遗漏,尤其是缺少至少一次荧光 PCR 的 Ct 值。②因肿瘤等既往病史导致存在免疫功能障碍。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

从医院临床数据库获取了研究对象首次核酸检测阳性时的 Ct 值以及各项血液检查指标,包括白蛋白(Albumin, Alb)、血红蛋白(Hemoglobin, HGB)、血小板(Platelets, PLT)、红细胞计数(Red blood cell count, RBC)、白细胞计数(White blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(Neutrophil count, NEUT)、LYMPH, 尿素(Urea)、肌酐(Serum creatine, SCr)、钾(K⁺)、钠(Na⁺)、氯(Cl⁻)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)、CRP。口咽拭子和外周血的采集均由专业医护人员执行,且外周血样本采集在患者首次核酸检测呈阳性的次日清晨完成。标准操作流程被严格遵循。

1.3 统计学方法

统计学分析全部使用 R 软件 4.3.1 版本完成。采用单因素 Logistic 回归分析各变量与重症肺炎的相关性。将 $P<0.10$ 的变量和 Ct 值作为自变量,构建 COVID-19 重症风险预测模型,绘制列线图。模型的拟合度通过赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)、一致性指数(Concordance index, C-index)、决定系数 R^2 和霍斯默检验(Hosmer-Lemeshow test, HL test)进行评估。一般情况下, AIC 越小, C-index (0.50~1.00) 和 R^2 值越大,同时霍斯默检验的 $P>0.05$,表明模型拟合效果良好。

绘制受试者工作特征曲线(ROC)以评估 Ct 值对模型预测效能的贡献。采用临床决策曲线分析(Decision curve analysis, DCA)来评估模型的应用价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素 Logistic 回归分析

与 COVID-19 患者进展为重症肺炎的风险呈正相关的变量有年龄、PLT 和 WBC 的升高 ($OR > 1.00$)。首次核酸检测的阳性 Ct 值的升高则与重症化风险的降低显著相关 ($OR < 1.00$)。见表 1。

表 1 重症和非重症肺炎组单因素回归分析结果

变量	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄(岁)	0.04	0.02	8.59	1.05	1.00~1.09	<0.05
首次核酸检测阳性 Ct	-0.62	0.10	36.51	0.54	0.44~0.65	<0.05
Alb(g/L)	-0.23	0.19	1.48	0.79	0.55~1.15	0.22
HGB(g/L)	0.04	0.02	3.18	1.04	1.00~1.08	0.07
PLT($\times 10^9/L$)	0.01	0.00	9.11	1.01	1.01~1.02	<0.05
RBC($\times 10^{12}/L$)	0.55	0.50	1.23	1.74	0.66~4.60	0.27
WBC($\times 10^9/L$)	0.14	0.04	10.45	1.15	1.07~1.25	<0.05
NEUT($\times 10^9/L$)	0.12	0.07	2.91	1.13	0.99~1.3	0.10
LYMPH($\times 10^9/L$)	0.45	0.30	2.35	1.57	0.87~2.83	0.13
Urea(mmol/L)	-0.33	0.42	0.63	0.72	0.32~1.63	0.43
SCr($\mu\text{mol/L}$)	0.02	0.04	0.22	1.02	0.94~1.10	0.64
K ⁺ (mmol/L)	0.30	0.96	0.10	1.35	0.20~8.90	0.76
Na ⁺ (mmol/L)	-0.13	0.12	1.27	0.87	0.69~1.10	0.26
Cl ⁻ (mmol/L)	-0.05	0.09	0.30	0.95	0.79~1.14	0.59
PCT(ng/mL)	-1.07	1.57	0.46	0.34	0.02~7.47	0.49
CRP(mg/L)	0.01	0.01	1.66	1.01	0.99~1.03	0.22

2.2 COVID-19 重症肺炎风险预测模型

根据单因素 logistic 回归的结果,选取 Ct 和 $P < 0.10$ 的与重症化风险相关的临床指标(年龄、HGB、PLT、WBC),构建重症肺炎风险预测模型。模型提示,年龄较大、PLT 和 WBC 水平较高,以及 Ct 值和 HGB 较低的患者,重症化的风险显著增加。见图 1。

2.3 模型拟合度检验

模型的 AIC 值为 126.00, C-index 为 0.90, R^2 为 0.51, 霍斯默检验的 P 值为 0.53。该拟合度的检验结果证实了本模型拥有较为理想的拟合效果,亦即模型较可靠。见表 2。

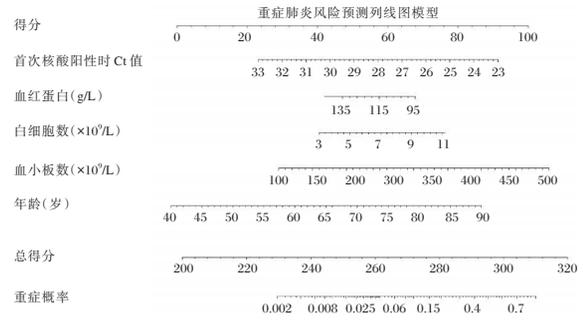


图 1 列线图预测模型

Figure 1 The nomogram prediction model

表 2 预测模型拟合度分析结果

拟合度指标	AIC 值	C-index 值	R^2 值	霍斯默检验 P 值
检测结果	126.00	0.90	0.51	0.53

2.4 模型 ROC 曲线分析

在训练集中,首次核酸检测阳性 Ct 值的区分能力最为显著,其 AUC 值为 0.84。年龄、PLT、WBC 和 HGB 的 AUC 分别为 0.64、0.69、0.78 和 0.70。见图 2。在训练集中,包含 Ct 值的模型 AUC 达到 0.93(95%CI: 0.89~0.97, $P < 0.05$),灵敏度和特异度分别为 0.86 和 0.87;而仅包含年龄、PLT、WBC、HGB 的联合预测模型的 AUC 较低,为 0.84(95%CI: 0.77~0.91, $P < 0.05$),灵敏度和特异度分别为 0.71 和 0.82。

在验证集中,包含 Ct 值的模型 AUC 高达 0.97(95%CI: 0.92~1.00, $P < 0.05$),灵敏度为 1.00,特异度为 0.92;而不包含 Ct 值的联合预测模型的 AUC 为 0.89(95%CI: 0.78~1.00, $P < 0.05$),灵敏度为 0.78,特异度为 0.87。见图 3、表 3。

2.5 模型 DCA 曲线分析

DCA 结果显示,在训练集和验证集中,同等的阈值概率下,本研究构建的模型在预测 COVID-19 患者的重症风险转化时,所取得的净收益超过了

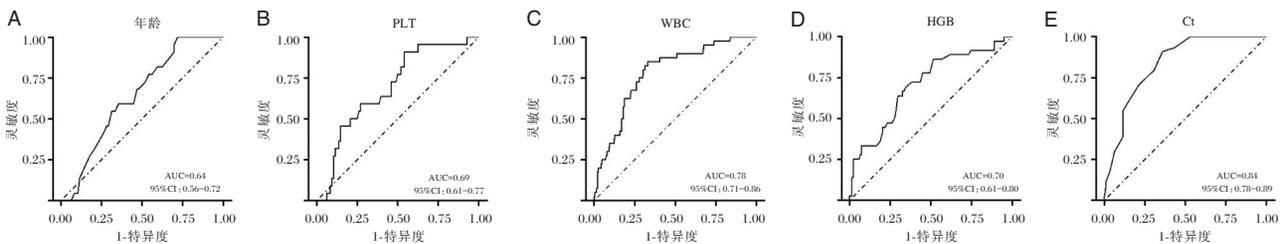


图 2 纳入模型的临床指标单独预测的 ROC 曲线

Figure 2 The ROC to clinical indicators used in prediction model

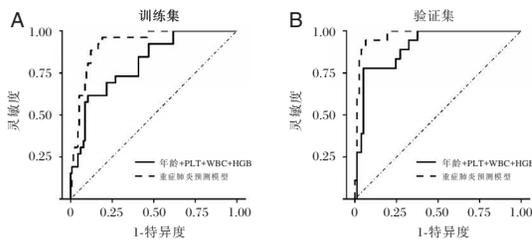


图3 不同模型在训练集和验证集中的ROC曲线
Figure 3 The ROC of different models in two data sets

表3 预测模型的诊断效能指标

Table 3 Diagnosis efficiency indicators of prediction model

性能指标	模型训练集		模型验证集	
	包含 Ct 值的重症肺炎预测模型	不包含 Ct 值的临床指标联合预测	包含 Ct 值的重症肺炎预测模型	不包含 Ct 值的临床指标联合预测
AUC 值 (95%CI)	0.93 (0.89~0.97)	0.84 (0.77~0.91)	0.97 (0.92~1.00)	0.89 (0.78~1.00)
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
灵敏度值 (95%CI)	0.86 (0.74~0.97)	0.71 (0.56~0.86)	1.00 (1.00~1.00)	0.78 (0.51~1.00)
特异度值 (95%CI)	0.87 (0.82~0.92)	0.82 (0.76~0.88)	0.92 (0.84~1.00)	0.87 (0.77~0.98)
阳性预测值 (95%CI)	0.60 (0.46~0.74)	0.48 (0.34~0.62)	0.70 (0.42~0.98)	0.64 (0.39~0.89)
阴性预测值 (95%CI)	0.96 (0.93~1.00)	0.93 (0.88~0.97)	1.00 (1.00~1.00)	0.95 (0.88~1.00)

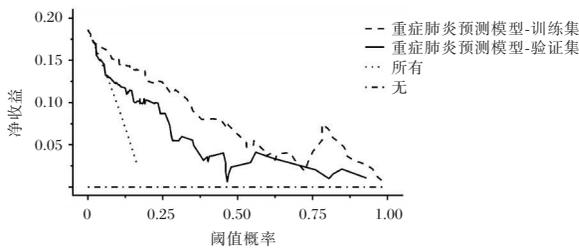


图4 列线图模型的DCA曲线
Figure 4 DCA to the nomogram model

潜力。Aydin等^[12]的研究揭示了重症患者在感染初期相对于轻症患者的Ct值降低约40%，提示Ct值有可能帮助有效实现COVID-19临床分型。Miller等^[9]研究进一步指出，较低的Ct值和较短的症状持续时间均是COVID-19预后不良的独立风险因素。尽管Ct值在COVID-19的临床诊断和预后评估中的价值已得到认可，但其在统计学模型中的应用以预测COVID-19预后效能尚少见相关研究。

本研究发现，首次核酸检测阳性Ct值可有效区分重症肺炎患者，并据此与年龄、血常规指标(WBC、HGB、PLT)等因素结合，创新性地构建了一套严谨的COVID-19重症风险预测列线图模型，ROC分析证实引入Ct值可显著提高模型的预测性能。列线图模型广泛应用于COVID-19的临床研究中，例如Liang等^[6]基于肺部影像学 and LDH、CK等实验室指标提出的重症预测模型虽然较本研

将所有患者诊断为重症(“所有”策略)或非重症(“无”策略)。见图4。

3 讨论

SARS-CoV-2的持续变异可能引发新一轮COVID-19流行，为此研发普适、高效的重症风险预测工具显得尤为迫切。实时荧光PCR检测病毒核酸所得的Ct值，在疾病预后评估中显示出应用

究更为复杂，但主观偏倚的风险也随之增加。Chang等^[13]建立的模型相对简单，但所依赖的IL-6等指标缺乏特异性，而其诊断性能亦有待进一步验证。因此，相较既有模型，本模型较为易行普适，避免主观偏倚，显示出辅助临床诊断的潜力。此外，本研究采用多种统计学指标的组合来验证模型的优良性能，为类似的研究提供了可靠的参考。

本研究进一步发现，年龄和特定血常规指标(WBC、PLT)与重症肺炎的发生呈正相关。老年患者由于机体功能的减退，感染SARS-CoV-2后更易引起免疫系统的紊乱和多系统器官衰竭。Cai等^[14]报道重症COVID-19患者的平均年龄显著高于非重症组，该指标成为预测临床预后的独立风险因素。白细胞作为人体免疫系统的重要组成部分，外周血WBC与人体的免疫状态和炎症反应强度紧密关联。早期的研究^[15]已指出，重症患者的外周血WBC显著升高，与临床分型密切相关。而PLT作为血常规的重要参数之一，主要影响机体的凝血功能。有研究^[16]表明，重症COVID-19患者的外周血PLT水平明显降低，联合WBC、LYMPH、CRP和年龄等指标可以有效预测患者的死亡风险。另外，HGB在COVID-19的临床诊断和预后中的应用价值亦被证明^[7]。因此，监测高龄COVID-19患者发病早期的外周血WBC、PLT和HGB水平的变化，对于实施差异化治疗，降低重症死亡风险意

义重大。然而,PLT、LYMPH与重症肺炎的发生本研究中呈正相关,这与既往研究^[2]的结果不一致,需在后续更大样本量研究中进一步探索。本研究局限于单一中心的样本,缺乏外部数据验证,因此所构建的模型的普适性还需要在更广泛的地域和更大样本量研究中进行进一步的核实。

综上,Ct值与其它常规血液检验指标的综合评估在COVID-19预后评估中具有良好的应用价值,可通过早期检测和及时干预显著降低患者的重症风险。本研究创新性地将Ct值纳入重症风险预测模型,并证实其显著的预测性能,提供了一种潜在的新工具,有助于临床一线实现患者的有效分流和差异化治疗,应对新一轮疾病流行。

参考文献

- [1] Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection[J]. Clin Microbiol Rev, 2021, 34(3).
- [2] Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(15): 762-768.
- [3] Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(3): 141-154.
- [4] Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review[J]. Allergy, 2021, 76(2): 428-455.
- [5] Zhang YR, Wang JJ, Chen SF, et al. Peripheral immunity is associated with the risk of incident dementia[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(4): 1956-1962.
- [6] Fu Y, Zhong W, Liu T, et al. Early Prediction Model for Critical Illness of Hospitalized COVID-19 Patients Based on Machine Learning Techniques[J]. Front Public Health, 2022, 10: 880999.
- [7] Liang W, Yao J, Chen A, et al. Early triage of critically ill COVID-19 patients using deep learning[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3543.
- [8] Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis - A review of current methods[J]. Biosens Bioelectron, 2021, 172: 112752.
- [9] Miller EH, Zucker J, Castor D, et al. Pretest Symptom Duration and Cycle Threshold Values for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Predict Coronavirus Disease 2019 Mortality[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(2): ofab003.
- [10] Yin C, Hu B, Li K, et al. Clinical characteristics and prognostic nomograms of 12555 non-severe COVID-19 cases with Omicron infection in Shanghai[J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 606.
- [11] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[EB/OL]. 2022. <https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/15/5679257files/49854a49c7004f4ea9e622f3f2c568d8.pdf>.
- [12] Aydin S, Benk IG, Geckil AA. May viral load detected in saliva in the early stages of infection be a prognostic indicator in COVID-19 patients?[J]. J Virol Methods, 2021, 294: 114198.
- [13] Chang Y, Wan X, Fu X, et al. Severe versus common COVID-19: an early warning nomogram model[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(2): 544-556.
- [14] Cai L, Zhou X, Wang M, et al. Predictive Nomogram for Severe COVID-19 and Identification of Mortality-Related Immune Features[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(1): 177-184.
- [15] Zheng Y, Xu H, Yang M, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu[J]. J Clin Virol, 2020, 127: 104366.
- [16] Li J, Wang L, Liu C, et al. Exploration of prognostic factors for critical COVID-19 patients using a nomogram model[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 8192.

(上接第1926页)

- [14] 阎纯, 龚媛, 黄平, 等. 急性缺血性脑卒中患者早期预后不良及预测模型构建[J]. 华南预防医学, 2023, 49(10): 1213-1217.
- [15] XiaoYu M, HaoRan Z, HuiLin Q, et al. [Mechanism of total flavonoids of Ziziphora clinopodioides in improving atherosclerosis by regulating PI3K/Akt/mTOR pathway][J]. China J Chin mater med, 2023, 48(2): 465-471.
- [16] 李冠一, 张春阳, 李弘, 等. 血清胱抑素C水平与前循环大血管闭塞患者机械取栓后无效再通的关联性分析[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(4): 370-375.
- [17] 钟杨, 刘琳, 赖燕蔚, 等. 外周血三酰甘油/胱抑素C对老年急性缺血性脑卒中诊断及预后判断的意义[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(23): 5647-5651.
- [18] 唐文静, 伍思源, 杨晨, 等. 炎症反应与卒中后抑郁[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(8): 1278-1285.
- [18] 刘汉臣, 张琦, 王杰斌. 不同时间窗阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(6): 985-988+993.
- [19] 刘杰, 任晓艳, 张昊. 缺血性卒中急性期认知障碍危险因素及其与Lp-PLA2、VILIP-1的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(16): 2833-2837.

胃癌组织中UBE2S、FASN蛋白的表达及其临床病理意义

陈元杏¹ 张丽¹ 张玉荣² 刘杲^{1*}

[摘要] 目的 研究胃癌组织中泛素结合酶E2S(UBE2S)、脂肪酸合成酶(FASN)蛋白的表达及其与临床病理特征、生存预后的相关性。方法 对2020年1月至2022年12月期间在恩施土家族苗族自治州中心医院行手术切除治疗的108例胃癌患者进行分析,采用Western blot检测胃癌组织及癌旁组织中UBE2S、FASN的蛋白表达水平。比较不同临床病理特征、生存预后患者胃癌组织中UBE2S、FASN蛋白表达水平的差异,采用ROC曲线分析胃癌组织中UBE2S、FASN蛋白表达水平对患者生存预后的评估价值。结果 胃癌组织中UBE2S、FASN的蛋白表达水平高于对应的癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$);TNM III期胃癌组织中UBE2S、FASN蛋白表达水平高于TNM I~II期,差异有统计学意义($P < 0.05$);有脉管癌栓的胃癌组织中UBE2S、FASN的蛋白表达高于无脉管癌栓的胃癌组织,差异有统计学意义($P < 0.05$);死亡患者的胃癌组织中UBE2S、FASN的蛋白表达高于存活患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);胃癌组织中UBE2S、FASN蛋白表达水平评估患者术后死亡的曲线下面积分别为0.828、0.835($P < 0.05$)。结论 胃癌组织中UBE2S、FASN表达增加且与TNM分期、脉管癌栓、生存预后相关。

[关键词] 胃癌;泛素结合酶E2S;脂肪酸合成酶

Expression of UBE2S and FASN proteins in gastric cancer and their clinicopathological significance

CHEN Yuanxing¹, ZHANG Li¹, ZHANG Yurong², LIU Gao^{1*}

(1. The Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei, China, 445000;
2. Baoding Zhuozhou Baoshihua Hospital, Baoding, Hebei, China, 072750)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression of ubiquitin-conjugating enzyme E2S (UBE2S) and fatty acid synthetase (FASN) in gastric cancer tissues and their correlation with clinicopathological features, survival prognosis. **Methods** A retrospective analysis was performed on 108 patients with gastric cancer who underwent surgical resection in the Central Hospital of Tujia and Miao Autonomous Prefecture of Enshi from January 2020 to December 2022. Western blotting was used to assess the protein expression levels of UBE2S and FASN in both gastric cancer tissues and adjacent tissues. The difference of UBE2S and FASN protein expression levels in gastric cancer tissues of patients with different clinicopathological characteristics and survival prognosis was compared, and the value of UBE2S and FASN protein expression levels in gastric cancer tissues for survival prognosis was analyzed by ROC curve. **Results** The protein expression levels of UBE2S and FASN in gastric cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The protein expression levels of UBE2S and FASN in TNM stage III gastric cancer tissues were higher than those in TNM stage I to II, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Furthermore, the protein expression levels of UBE2S and FASN in gastric cancer tissues with vascular embolus were higher than those without vascular embolus, also showing statistically significant differences ($P < 0.05$). The protein expression levels of UBE2S and FASN in gastric cancer tissues of

基金项目:国家自然科学基金项目(82360477)

作者单位:1.恩施土家族苗族自治州中心医院,湖北,恩施445000

2.保定涿州宝石花医院,湖北,保定072570

*通信作者:陈元杏, E-mail: chen18672252512@163.com

deceased patients were higher than those of surviving patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The area under the curve of UBE2S and FASN protein expression levels in gastric cancer tissues for evaluating postoperative death were 0.828 and 0.835, respectively, both showing statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of UBE2S and FASN in gastric cancer increase and are correlated with TNM stage, vascular thrombus and survival prognosis.

[KEY WORDS] Gastric cancer; Ubiquitin-conjugating enzyme E2S; Fatty acid synthetase

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,多数患者确诊时已为进展期,治疗过程中具有较高的复发率和死亡率^[1-2]。目前,通过胃癌组织中相关蛋白表达的检测对病理特征及预后进行评估、对新的治疗靶点进行筛选是胃癌研究的热点。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)和泛素结合酶E2S(ubiquitin-conjugating enzyme E2S, UBE2S)是与多种恶性肿瘤发生发展密切相关的两种促癌蛋白^[3-4]。FASN是调控长链脂肪酸合成代谢的关键酶,敲低其表达对胃癌细胞的增殖具有抑制作用^[5];UBE2S参与泛素蛋白酶体系统的构成,通过调控蛋白质翻译后泛素化修饰发挥生物学作用,敲低其表达同样抑制胃癌细胞增殖^[6]。但是,FASN和UBE2S与胃癌病理进展、生存预后的关系尚缺乏临床研究证据。因此,本研究通过回顾性分析对胃癌组织中FASN、UBE2S蛋白表达与病理特征、生存预后的关系展开探索,旨在初步揭示胃癌组织中UBE2S、FASN蛋白表达的表达及其临床病理意义,进而为发现胃癌病理进展及预后的评估指标提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年1月至2022年12月期间在恩施土家族苗族自治州中心医院行手术切除治疗的108例胃癌患者作为研究对象。入组的108例胃癌患者中男性69例、女性39例,年龄(63.58 ± 7.95)岁,TNM(tumor node metastasis)^[7]分期I期14例、II期38例、III期56例,分化程度^[7]为低分化38例、中分化40例、高分化30例,存在脉管癌栓36例。所有入组患者均签署知情同意书。

纳入标准:①经术后病理检查确诊为胃癌^[7];②首次诊断为胃癌^[7];③研究所需的临床资料和随访资料完整;④留取胃癌组织及癌旁组织待测。排除标准:①合并其他消化系统慢性疾病;②合并其他恶性肿瘤;③手术前接受过放疗或其他抗癌肿瘤;④合并免疫功能缺陷。本研究获得医院临床伦理委员会批准。

1.2 研究方法

收集胃癌患者的临床资料,一般资料包括性别及年龄;病理资料包括TNM分期(I期、II期、III期),分化程度(低、中、高分化),是否存在脉管癌栓;随访患者的生存预后,随访截止至2024年4月30日。

取手术切除的胃癌组织和距离病灶边缘 ≥ 3 cm的癌旁组织,组织样本的体积约 $1 \times 1 \times 1$ cm,组织经生理盐水清洗后在液氮中快速冷冻30 min,而后在 -80°C 超低温冰箱统一保存。检测UBE2S、FASN蛋白表达时,统一取胃癌组织和癌旁组织约 $0.5 \times 0.5 \times 0.5$ cm,加入组织裂解液进行研磨,将研磨液在离心机中按照转速12 000转/分、温度 4°C 、半径10 cm离心10 min,分离上层澄清的蛋白样本进行western blot实验,步骤如下:将蛋白样本与上样缓冲液混合后加入聚丙烯酰胺凝胶,UBE2S、FASN电泳后湿转硝酸纤维素膜,用脱脂牛奶(质量体积分数5%)封闭硝酸纤维素膜1 h,而后在UBE2S一抗(美国Abcam公司,1:500稀释)、FASN一抗(美国Abcam公司,1:500稀释)和 β -actin一抗(美国Abcam公司,1:4 000稀释)中孵育硝酸纤维素膜、 4°C 过夜;用辣根过氧化物酶标记的二抗(美国Abcam公司,1:2 000稀释)孵育硝酸纤维素膜1 h。最后,将硝酸纤维素膜放入凝胶成像系统中进行化学显影。根据显影得到的UBE2S、FASN和 β -actin条带灰度值,以 β -actin为内参,计算UBE2S、FASN的蛋白表达水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0软件进行组间比较,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 t 检验、多组间比较采用方差分析并采用SNK-q检验进行两两比较。采用Graph Prism6.0软件绘制ROC曲线,对UBE2S、FASN评估胃癌患者生存预后的价值进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织及癌旁组织中UBE2S、FASN蛋白表达的比较

胃癌组织中UBE2S、FASN的蛋白表达水平高

于对应的癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 胃癌组织及癌旁组织中UBE2S、FASN蛋白表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of UBE2S and FASN protein expression levels in gastric cancer tissues and adjacent tissues ($\bar{x}\pm s$)

组织来源	n	UBE2S	FASN
胃癌组织	108	0.32±0.04	0.39±0.05
癌旁组织	108	0.96±0.10	0.91±0.08
t值		61.754	58.282
P值		<0.001	<0.001

2.2 不同临床病理特征和生存预后患者胃癌组织中UBE2S蛋白表达的比较

不同性别、年龄、分化程度的患者,胃癌组织中UBE2S蛋白表达水平比较的差异无统计学意义($P<0.05$);不同TNM分期胃癌组织中UBE2S蛋白表达的比较为TNM III期>TNM II期>TNM I期,差异有统计学意义($P<0.05$);有脉管癌栓的胃癌组织中UBE2S的蛋白表达高于无脉管癌栓的胃癌组织,差异有统计学意义($P<0.05$);死亡患者的胃癌组织中UBE2S的蛋白表达高于存活患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同临床病理特征和生存预后患者胃癌组织中UBE2S蛋白表达的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of UBE2S protein expression in gastric cancer tissues of patients with different clinicopathological features and survival prognosis ($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	分类	n	UBE2S蛋白表达水平	t值	P值
性别	男	69	0.33±0.07	1.031	0.144
	女	39	0.30±0.08		
年龄	≥60岁	48	0.31±0.08	0.939	0.155
	<60岁	60	0.33±0.09		
分化	中高分化	70	0.31±0.06	1.070	0.141
	低分化	38	0.34±0.09		
TNM分期	I~II	52	0.30±0.04	8.120	<0.001
	III	56	0.39±0.07		
脉管癌栓	否	72	0.28±0.03	12.475	<0.001
	是	36	0.40±0.07		
预后	生存	96	0.31±0.03	11.071	<0.001
	死亡	12	0.44±0.08		

2.3 不同临床病理特征和生存预后患者胃癌组织中FASN蛋白表达的比较

不同性别、年龄、分化程度的患者,胃癌组织中FASN蛋白表达水平比较的差异无统计学意义($P<0.05$);不同TNM分期胃癌组织中FASN蛋白表达的比较为TNM III期>TNM II期>TNM I期,

差异有统计学意义($P<0.05$);有脉管癌栓的胃癌组织中FASN的蛋白表达高于无脉管癌栓的胃癌组织,差异有统计学意义($P<0.05$);死亡患者的胃癌组织中FASN的蛋白表达高于存活患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 不同临床病理特征和生存预后患者胃癌组织中FASN蛋白表达的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of FASN protein expression in gastric cancer tissues of patients with different clinicopathological features and survival prognosis ($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	分类	n	FASN蛋白表达水平	t值	P值
性别	男	69	0.38±0.05	1.583	0.111
	女	39	0.41±0.07		
年龄	≥60岁	48	0.37±0.06	1.876	0.105
	<60岁	60	0.41±0.08		
分化	中高分化	70	0.38±0.05	1.396	0.118
	低分化	38	0.41±0.08		
TNM分期	I~II	52	0.43±0.06	8.207	<0.001
	III	56	0.35±0.04		
脉管癌栓	否	72	0.36±0.04	8.502	<0.001
	是	36	0.45±0.07		
预后	生存	96	0.37±0.04	7.669	<0.001
	死亡	12	0.47±0.08		

2.4 胃癌组织中UBE2S、FASN蛋白表达水平对患者生存预后的评估价值

胃癌组织中UBE2S、FASN蛋白表达水平评估患者生存预后的ROC曲线见表4、图1。

表4 胃癌组织中UBE2S、FASN蛋白表达水平对患者生存预后的评估价值

Table 4 Evaluation value of UBE2S and FASN protein expression levels in gastric cancer tissues on survival prognosis of patients

指标	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	P值
UBE2S	0.828	0.767~0.888	74.36%	76.67%	<0.001
FASN	0.835	0.774~0.897	80.26%	71.11%	<0.001

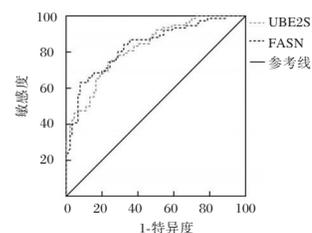


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

胃癌的确诊患者以进展期患者为主,尽管大

部分患者能够进行手术切除,但仍存在较高的术后复发率、转移率和死亡率,患者整体预后不理想,需要寻找更准确、更特异的胃癌诊治靶点以指导临床诊疗^[8]。UBE2S、FASN 是两种具有促癌作用的蛋白,在膀胱癌、乳腺癌、食管癌、宫颈癌等癌症组织中表达增加^[9-11]。本研究对 UBE2S、FASN 两种蛋白在胃癌组织中表达的变化及意义展开探索。首先,胃癌组织和癌旁组织比较的结果显示:UBE2S、FASN 的蛋白表达水平在胃癌组织中显著上调,与上述两种蛋白在其他癌症组织中表达增加的结果类似^[8-11]。

泛素蛋白酶体系统在蛋白质翻译后修饰、维持细胞内蛋白质稳态中发挥重要作用,许多原癌基因和抑癌基因的编码产物都受到泛素化调控。UBE2S 参与泛素蛋白酶体系统的构成,在细胞周期、细胞增殖及凋亡、上皮间质转化及侵袭等恶性肿瘤相关生物学环节中均发挥重要调控作用。相关的细胞实验资料显示:下调 UBE2S 表达对胃癌细胞、卵巢癌细胞、肝细胞癌细胞的增殖具有抑制作用^[12-13],同时也阻碍多种经典促癌信号通路的激活;动物实验资料显示:抑制 UBE2S 表达对前列腺癌的移植瘤生长具有抑制作用^[14]。本研究的结果显示:胃癌组织中 UBE2S 表达增加与 TNM 分期增加、脉管癌栓形成以及生存预后不良有关。导致上述结果的可能分子机制是 FASN 表达增加促进胃癌细胞增殖、有利于胃癌病灶生长,进而导致病理进展及预后不良。

恶性肿瘤细胞中存在脂肪酸从头合成增加、脂肪酸氧化增强,这一现象被称为脂肪酸代谢重编程;通过脂肪酸代谢重编程,癌细胞的增殖、迁移、侵袭等过程均显著激活,进而导致恶性肿瘤的发生和病理进展。FASN 是目前研究最广泛的脂肪酸代谢酶之一,通过调控脂肪酸从头合成发挥多样的促癌效应。相关的细胞实验资料显示:下调 FASN 表达对胃癌细胞、肝癌细胞、食管癌细胞的增殖具有抑制作用^[15];动物实验资料显示:FASN 抑制剂对非小细胞肺癌及黑色素瘤的移植瘤生长具有抑制作用^[16]。本研究的结果显示:胃癌组织中 FASN 表达增加与 TNM 分期增加、脉管癌栓形成以及生存预后不良有关。导致上述结果的可能分子机制是 FASN 表达增加促进胃癌细胞增殖、有利于胃癌病灶生长,进而导致病理进展及预后不良。

在临床实践中,通过癌症组织中蛋白表达对癌症患者的生存预后进行评估有助于指导指定个体

化的治疗方案、发现新的诊疗靶点。本研究通过绘制 ROC 曲线结果提示 UBE2S、FASN 两种促癌蛋白能够作为评估胃癌患者手术预后的标志物,对于胃癌组织中 UBE2S、FASN 高表达的患者具有较高的术后死亡风险,因而需要指定更积极的治疗策略。

综上所述,胃癌组织中 UBE2S、FASN 表达增加且与 TNM 分期、脉管癌栓、生存预后相关,两种蛋白对胃癌患者的手术预后具有评估价值,可作为患者死亡风险的早期评估指标,指导指定个体化治疗方案并改善胃癌患者病预后。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9): 1137-1164.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] Menendez JA, Cuyàs E, Encinar JA, et al. Fatty acid synthase (FASN) signalome: A molecular guide for precision oncology[J]. Mol Oncol, 2024, 18(3): 479-516.
- [4] Zhang M, Wang J, Zhang Z, et al. Diverse roles of UBE2S in cancer and therapy resistance: Biological functions and mechanisms[J]. Heliyon, 2024, 10(2): e24465.
- [5] Yu L, Wang X, Du Y, et al. FASN Knockdown Inhibited Anoikis Resistance of Gastric Cancer Cells via P-ERK1/2/Bcl-xL Pathway[J]. Gastroenterol Res Pract, 2021, 19(2021): 6674204.
- [6] Zhao R, Yu Z, Mao X, et al. Knockout of UBE2S inhibits the proliferation of gastric cancer cells and induces apoptosis by FAS-mediated death receptor pathway[J]. Exp Cell Res, 2022, 419(1): 113293.
- [7] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. CACA 胃癌整合诊治指南(精简版)[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(14): 703-710.
- [8] 张慧芳, 朱青青, 许文婷, 等. 胃癌组织中 miR-219a-5p 的表达及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(11): 1877-1881.
- [9] Guo Y, Chen X, Zhang X, et al. UBE2S and UBE2C confer a poor prognosis to breast cancer via downregulation of Numb[J]. Front Oncol, 2023, 14(13): 992233.
- [10] Du Q, Liu P, Zhang C, et al. FASN promotes lymph node metastasis in cervical cancer via cholesterol reprogramming and lymphangiogenesis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 488.
- [11] 殷洪敏, 朱水津, 黄敏, 等. 食管癌组织 miR-16-5p 和 FASN 表达水平及临床意义[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(9): 1299-1304+1327.
- [12] Zhang M, Wang J, Guo Y, et al. Activation of PI3K/AKT/mTOR signaling axis by UBE2S inhibits autophagy leading to cisplatin resistance in ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1): 240.

血清CRP、PCT及NICOM参数与感染性休克患者容量管理的相关性

张世杰* 栗付民 韩灵龙

[摘要] **目的** 研究血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及无创心排血量监测技术(NICOM)参数与感染性休克(SS)患者容量管理的相关性。**方法** 选取2021年6月至2023年6月许昌市中心医院收治的SS患者72例作为研究对象,均接受容量负荷试验(VE),以VE后心排血量增加值(ΔCI) $\geq 10\%$ 定义为容量反应阳性(有反应组, $n=45$), $\Delta CI < 10\%$ 定义为容量反应阴性(无反应组, $n=27$)。比较两组基线资料、VE前后CI、血清CRP、PCT水平、NICOM参数[心排血量(CO)、外周血管阻力指数(sVRI)],分析血清CRP、PCT水平、CO、sVRI与容量管理的关联性。**结果** 无反应组VE前后血清CRP、PCT水平高于有反应组,CO、sVRI、CI低于有反应组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。VE前后血清CRP、PCT与CI呈负相关,CO、sVRI与CI呈正相关($P < 0.05$)。VE前血清CRP、PCT水平、CO、sVRI是SS患者容量反应性阴性(ΔCI)的独立影响因素($P < 0.05$)。**结论** SS患者容量管理与血清CRP、PCT水平、NICOM参数密切相关,早期明确各指标水平有利于临床评估容量反应性、及时调整治疗方案。

[关键词] C反应蛋白;降钙素原;无创心排血量监测技术;感染性休克

Study on the relationship between serum CRP, PCT, NICOM parameters and volume management in patients with septic shock

ZHANG Shijie*, LI Fumin, HAN Linglong

(Anesthesiology Department of Xuchang Central Hospital, Xuchang, Henan, China, 461000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the relationship between serum C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), non-invasive cardiac output monitoring technology (NICOM) parameters and volume management of patients with septic shock (SS). **Methods** From June 2021 to June 2023, 72 patients with SS in our hospital were selected as the research objects, and all of them underwent volume expansion test (VE). The increase in cardiac output index after VE (ΔCI) $\geq 10\%$ was defined as positive volume response (reactive group, $n=45$), and $\Delta CI < 10\%$ was defined as negative volume response (non-reactive group, $n=27$). The baseline data, CI before and after VE, serum CRP, PCT levels, NICOM parameters [cardiac output (CO), systemic vascular resistance index (sVRI)] were compared between the two groups. The correlation between serum CRP, PCT levels, CO, sVRI and volume management was analyzed. **Results** The serum CRP and PCT levels before and after VE in the non-reactive group were higher than those in the reactive group, and CO, sVRI, and CI were lower than those in the reactive group ($P < 0.05$). Serum CRP and PCT before and after VE were negatively correlated with CI, and CO and sVRI were positively correlated with CI ($P < 0.05$). Multivariate logistic multiple linear regression analysis showed that serum CRP, PCT levels, CO and sVRI before VE were still independent influencing factors related to negative volume responsiveness (ΔCI) in SS patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Volume management in SS patients is closely related to serum CRP, PCT and NICOM parameters. Early identification of the levels of various indicators can be beneficial for the clinical evaluation of volume responsiveness and the timely adjustment of the treatment plan.

[KEY WORDS] CRP; PCT; NICOM; SS

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2020082493)

作者单位:许昌市中心医院麻醉科,河南,许昌 461000

*通信作者:张世杰, E-mail:457319640@qq.com

感染性休克 (Septic shock, SS) 病死率高达 50.0%, 低外周血管阻力导致组织灌注不足是其主要特征, 早期优化液体复苏是恢复其组织灌注的关键环节, 但液体复苏过量可能增加间质水肿, 引发器官功能损伤, 增高死亡风险^[1-2]。因此, 为保证液体复苏疗效, 评估容量反应性是液体复苏治疗的重要前提。既往临床评估容量反应性主要采用中心静脉压 (central venous pressure, CVP)、肺动脉楔压 (pulmonary artery wedge pressure, PAWP) 等静态指标, 但上述指标获取需有创操作与监测仪器, 易受血管容量、胸膜腔内压、心脏功能等因素影响, 临床应用存在一定局限性^[3]。无创心排血量监测技术 (Non-invasive cardiac output monitoring, NICOM) 是床旁实时监测血流动力学的一种新方法^[4]。有学者指出, SS 患者血流动力学指标变化前容易出现细胞代谢紊乱、刺激机体炎性因子的表达^[5]。降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 为临床常用指标, 本研究尝试探讨血清 CRP、PCT 及 NICOM 参数与 SS 患者容量管理的相关性, 报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月许昌市中心医院收治的 SS 患者 72 例作为研究对象, 纳入标准: ①均符合 SS 诊断标准^[6]; ②存在全身炎症反应综合征; ③伴有组织灌注不足; ④明显感染灶; 排除标准: ①存在容量负荷试验 (volume expansion, VE) 禁忌证者; ②外周动脉疾病或狭窄者; ③去甲肾上腺素和 (或) 肾上腺素 $\geq 10 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 者; ④入住重症监护室 (Intensive Care Unit, ICU) 24 h 内死亡者; ⑤其它原因所致乳酸酸中毒者; ⑥合并气胸、肠梗阻、严重心律失常者; ⑦精神行为异常者。参照相关文献^[7]以 VE 后心排血量指数增加值 (ΔCI) $\geq 10\%$ 定义为容量反应阳性 (有反应组, $n=45$), $\Delta\text{CI} < 10\%$ 定义为容量反应阴性 (无反应组, $n=27$)。本研究经院医学伦理委员会批准, 所有受试者家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

所有患者均予接受抗感染对症处理, 并予以液体 0.9% 氯化钠溶液或碳酸氢钠林格液复苏治疗, 即第

1 h 输注液体 1 000~1 500 mL。维持平均动脉压 $>70 \text{ mmHg}$, 尿量 $1\sim 1.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$, 调控输液量与速度。

1.2.2 基线资料收集

调查资料: 性别、年龄、体质量指数、基础疾病、感染部位、心率、乳酸、氧合指数、急性生理和慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation scoring system II, APACHE II) 评分^[8]、序贯器官衰竭估计 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分^[9]。

1.2.3 血清 CRP、PCT 检测

空腹取 3 mL 静脉血, 2 500 r/min 离心 8 min (离心半径 6 cm), 分离取血清, 采用免疫荧光检测仪 (型号: MD-600) 以免疫荧光法测定 PCT; 采用放射免疫分析仪 (型号: KZ4GC-1200) 以放射免疫比浊法测定 CRP。严格参照仪器及其配套试剂盒说明书操作。

1.2.4 NICOM 检查

由同一位医生使用无创心排血量监测仪在床边进行无创血流动力学监测, 具体方法: 取仰卧位, 于两侧颈部耳垂下方及胸部剑突水平左右腋中线明确监测点, 粘贴 4 个监测电极, 以相应导线连接监测模块, 监测心排血量 (cardiac output, CO)、外周血管阻力指数 (systemic vascular resistance index, sVRI)、心脏指数 (cardiac index, CI) 等指标。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据, 服从正态分布的连续变量采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行独立样本 t 检验; 计数数据以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验, 采用 Pearson 相关系数模型分析 VE 前后血清 CRP、PCT 水平、NICOM 参数与 CI 的相关性; 采用多因素 logistic 回归分析血清 CRP、PCT 水平及 NICOM 参数与 SS 患者容量反应性的关联性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组性别、年龄、体质量指数、基础疾病、感染部位、心率、氧合指数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组 APACHE II 评分、SOFA 评分、乳酸比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 CRP、PCT 水平、NICOM 参数比较

无反应组 VE 前后血清 CRP、PCT 水平高于有

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

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

基线资料	有反应组 ($n=45$)	无反应组 ($n=27$)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.005	0.947
男	32(71.11)	19(70.37)		
女	13(28.89)	8(29.63)		
年龄(岁)	58.64±12.39	60.49±15.83	0.552	0.583
体质量指数(kg/m ²)	22.41±2.39	21.97±3.55	0.629	0.532
心率(次/min)	116.35±10.83	120.48±15.28	1.339	0.204
乳酸(mmol/L)	4.27±1.35	5.78±1.60	4.284	<0.001
氧合指数(mmHg)	412.38±32.59	408.65±53.89	0.367	0.388
APACHE II评分(分)	24.38±8.29	28.74±9.83	2.014	0.048
SOFA评分(分)	10.05±2.96	13.77±3.45	4.850	<0.001
基础疾病				
慢性阻塞性肺病	8(17.78)	4(14.81)	0.000	1.000
冠心病	5(11.11)	2(7.41)	0.011	0.918
感染部位				
呼吸道	29(64.44)	17(62.96)		
泌尿系统	9(20.00)	5(18.52)		
胃肠道	4(8.89)	3(11.11)	0.266	0.992
血源性	2(4.44)	1(3.70)		
其他	1(2.22)	1(3.70)		

反应组,CO、sVRI、CI低于有反应组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 血清CRP、PCT水平及NICOM参数与CI的相关性

经 Pearson 线性相关性分析可知,VE前后血清CRP($r=-0.731$)、PCT($r=-0.807$)与CI呈负相关,CO($r=0.824$)、sVRI($r=0.849$)与CI呈正相关($P<0.05$)。

2.4 血清CRP、PCT水平及NICOM参数与SS患者容量反应性的关系分析

多因素 logistic 回归分析显示,VE前血清CRP、PCT水平、CO、sVRI是SS患者容量反应性阴性(ΔCI)的独立影响因素($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

ICU中仅约50%重症患者对液体复苏有反应,盲目液体复苏一定程度会加重组织水肿及缺氧,甚至引发心力衰竭、急性肺水肿等,从而延长ICU住院时间,严重威胁患者生命安全^[10]。

表2 两组血清CRP、PCT水平、NICOM参数比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum CRP, PCT levels and NICOM parameters between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	n	CRP(mg/L)	PCT($\mu\text{g/L}$)	CO(L/min)	sVRI[$\text{dyn}\cdot\text{s}/(\text{cm}^5\cdot\text{m}^2)$]	CI
VE前	有反应组	45	93.76±38.64	17.83±5.22	3.52±0.30	1248.59±226.99	60.23±15.29
	无反应组	27	138.64±52.05	20.39±4.18	3.25±0.24	1083.62±340.28	52.83±11.34
	t 值		4.181	2.164	3.972	2.468	2.179
	P 值		<0.001	0.034	<0.001	0.016	0.033
VE后	有反应组	45	68.78±20.97 ^a	8.15±2.49 ^a	3.98±0.57 ^a	1375.97±272.31 ^a	74.25±20.06
	无反应组	27	101.52±27.53 ^a	15.82±4.77 ^a	3.43±0.64	1149.61±325.80 ^a	57.08±16.47
	t 值		5.694	8.966	3.785	3.170	3.750
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001

注:与同组VE前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 血清CRP、PCT水平、NICOM参数与SS患者容量反应性的关系

Table 3 The relationship between serum CRP, PCT levels, NICOM parameters and volume responsiveness in SS patients

自变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P 值
CRP	<10 mg/L =0, ≥10 mg/L =1	1.267	0.302	17.594	3.549	2.149~5.862	<0.001
PCT	<0.05 $\mu\text{g/L}$ =0, ≥0.05 $\mu\text{g/L}$ =1	0.537	0.216	6.181	1.711	1.120~2.613	0.013
CO	<3.5 L/min =0, ≥3.5 L/min =1	-0.372	0.105	12.552	0.689	0.561~0.847	<0.001
sVRI	<1 700 $\text{dyn}\cdot\text{s}/(\text{cm}^5\cdot\text{m}^2)$ =0, ≥1 700 $\text{dyn}\cdot\text{s}/(\text{cm}^5\cdot\text{m}^2)$ =1	-1.187	0.419	8.026	0.305	0.134~0.694	0.005

CRP、PCT不仅是感染炎症性疾病诊断标志物,还是反映SS液体治疗效果的重要指标。国内有研究表明^[11],感染性休克患者可释放多种炎症因子与细胞因子,激活生理及免疫通路,最终诱发炎症级联反应,降低免疫功能。本研究结果显示,与容量反应阳性SS患者比较,容量反应阴性SS患者VE前后血清CRP、PCT水平更高。分析原因:

血容量过负荷可间接通过强化细菌内毒素诱导作用,刺激炎症因子释放,增强机体炎症反应,促进病情进展,进而增加PCT、CRP合成量。

NICOM是以多普勒超声技术为基础的无创血流动力学监测技术,其通过胸腔内振荡电流相对位相的变化,获取CO、CI、sVRI等血流动力学参数,可为容量反应性的评估提供一种新的检测手

段^[12]。崔立云等^[13]研究提示,NICOM可针对脓毒性休克患儿提供个体化容量参考指标,正确指导脓毒性休克容量管理。其中CO、CI可有效反映机体功能或基础代谢变化;sVRI可为应用扩血管药物提供科学指导。休克失代偿期,机体血管扩张、毛细血管异常开放,心肌收缩力减弱,CO、CI、sVRI下降。本研究通过对比可知,容量反应阴性SS患者VE前后CI、CO、sVRI低于容量反应阳性患者,结合邢玲玲等^[14]观点认为,这可能归因于:血容量过高不仅会增加血管外肺水,降低氧合功能,还会影响心脏泵血功能,加重心脏负荷,导致心脏功能恶化,进而加剧血流动力学波动,主要表现为CI、CO、sVRI下降。

余群锋等^[15]采用Logistic回归分析筛选和检验表明,扩容前心脏超声联合下腔静脉变异度为影响感染性休克患者容量反应性的危险因素,CO和主动脉时间速度积分、CI水平为其保护因素。本研究通过Pearson线性相关性分析提示对于容量反应阴性SS患者应加强容量管理,谨慎补液发生容量过负荷,以防加重病情恶化程度。进一步经多因素logistic回归分析,VE前CO、sVRI与SS患者是容量反应阴性的独立影响因素。有力佐证了NICOM有望成为评估SS患者容量反应性的有效监测手段。

综上所述,SS患者容量管理与血清CRP、PCT水平、NICOM参数密切相关,早期明确各指标水平有利于临床评估容量反应性、及时调整治疗方案。

参考文献

[1] 李青栋,荣子琪,路朋宇,等. 2021国际重症医学临床研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(1): 5-11.
 [2] 张丽,郑祥德,田琳. 感染性休克液体复苏完成时限对病情转归的影响[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(3): 83-88.
 [3] 庄瑞强,吴京兰,周俊领,等. PiCCO监测指标对脓毒性休克患者早期容量管理中的临床应用价值分析[J]. 现代医

学与健康研究, 2019, 3(15): 15-17.
 [4] Iddawela S, Naseem S, Stickley J, et al. Non-invasive cardiac output monitoring with electrical velocimetry after cardiac surgery in infants[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2022, 104(8): 583-587.
 [5] 黄杨,张磊,郭伟. CRP、PCT联合肺部感染评分在ICU肺部感染诊断及预后中的应用价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8): 1064-1068.
 [6] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
 [7] 罗锦麟. 二尖瓣与主动脉峰值流速呼吸变异度对脓毒性休克患者容量反应效果分析[J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(16): 197-198.
 [8] 赵海洋,王苗苗,马帅,等. APACHE II评分、SAPS II评分和SOFA评分对心脏停搏复苏成功患者预后评估的临床研究[J]. 医学综述, 2021, 27(17): 3531-3536.
 [9] 郑西,李蕾,祝荫,等. 序贯器官衰竭估计评分评估急性胰腺炎器官功能的临床价值[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(2): 110-114.
 [10] 易绍龙,黄虎,张延林. 床旁超声指导下的液体复苏疗法治疗ICU脓毒症患者的临床效果[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(7): 803-808.
 [11] Marques A, Torre C, Pinto R, et al. Treatment Advances in Sepsis and Septic Shock: Modulating Pro- and Anti-Inflammatory Mechanisms[J]. J Clin Med, 2023, 12(8): 2892.
 [12] Rali AS, Buechler T, Van Gotten B, et al. Non-Invasive Cardiac Output Monitoring in Cardiogenic Shock: The NICOM Study[J]. J Card Fail, 2020, 26(2): 160-165.
 [13] 崔立云,杨新利,米青,等. 无创超声心排量监测仪在儿童脓毒性休克容量管理中的应用[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(6): 457-460.
 [14] 邢玲玲,徐飞,王敏,等. 重症超声指导下的早期液体复苏治疗对感染性休克患者临床结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(20): 3067-3072.
 [15] 余群锋,叶晨曦,俞啸,等. 心脏超声联合下腔静脉变异度对感染性休克容量反应性的评估价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(14): 2163-2167.

(上接第1935页)

[13] Wu J, Xu X, Wu S, et al. UBE2S promotes malignant properties via VHL/HIF-1 α and VHL/JAK2/STAT3 signaling pathways and decreases sensitivity to sorafenib in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Med, 2023, 12(17): 18078-18097.
 [14] Tang H, Fang T, Ji M, et al. UBE2S exerts oncogenic activities in urinary bladder cancer by ubiquitinating TSC1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 12(578): 7-14.

[15] Huang J, Tsang WY, Fang XN, et al. FASN Inhibition Decreases MHC - I Degradation and Synergizes with PD - L1 Checkpoint Blockade in Hepatocellular Carcinoma [J]. Cancer Res, 2024, 84(6): 855-871.
 [16] Cao D, Yang J, Deng Y, et al. Discovery of a mammalian FASN inhibitor against xenografts of non-small cell lung cancer and melanoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 273.

7例鹦鹉热衣原体肺炎的临床特征分析

杜秀芬 黄珊珊 陈晨 林金端 刘艳枚 冯子人 周美芳 齐花欣 尹卫国*

[摘要] **目的** 分析鹦鹉热衣原体肺炎患者的临床特点及早期诊治方法,旨在提高对该病的认识。**方法** 收集2020年12月至2023年3月清远市人民医院经宏基因组测序(mNGS)诊断的7例鹦鹉热衣原体肺炎的病例,回顾性分析患者的临床表现、实验室检查、影像、病理学特点、mNGS结果和治疗过程等临床资料。**结果** 7例均为男性患者,年龄30~79岁,以高热、头痛、乏力为起病主要表现。7例患者均出现淋巴细胞比率下降,C-反应蛋白升高。6例降钙素原、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶和直接胆红素明显升高,且凝血功能异常。7例患者胸部CT主要表现为斑片状密度增高影,部分实变,且均可见支气管充气影,4例伴胸腔积液,2例胸膜增厚。其中5例患者行经支气管镜刷检物细胞学检测,病理学表现无特异性,均为炎性细胞浸润。所有患者行mNGS检测,均检出鹦鹉热衣原体核酸序列,确诊后针对性选择多西环素联合其他抗感染药物,病人好转出院。**结论** 鹦鹉热衣原体肺炎发病率低,诊断困难,mNGS是早期诊断的重要检测技术,有助于及时启动针对性抗感染治疗,改善预后。

[关键词] 鹦鹉热;衣原体;肺炎;宏基因组二代测序

Clinical characterization of *Chlamydia psittaci* pneumonia

DU Xiufen, HUANG Shanshan, CHEN Chen, LIN Jinduan, LIU Yanmei, FENG Ziren, ZHOU Meifang, QI Huaxin, YIN Weiguo*

(Department of Laboratory Medicine, Center for Molecular Diagnostics, Affiliated Qingyuan Hospital, Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong, China, 511518)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the clinical characteristics and early diagnosis and treatment of patients with *Chlamydia psittaci* pneumonia with the aim of increasing awareness of the disease. **Methods** We collected seven cases of *Chlamydia psittaci* pneumonia diagnosed by metagenomic next-generation sequencing (mNGS) at Qingyuan People's Hospital from December 2020 to March 2023. We retrospectively analyzed the clinical data, including clinical manifestations, laboratory tests, imaging, pathological features, mNGS results, and treatment methods of the patients. **Results** All 7 cases were male, aged 30 to 79 years old, presenting high fever, headache, and malaise as the main symptoms of the disease. All 7 patients had a decreased lymphocyte ratio and increased C-reactive protein levels. 6 cases had elevated levels of procalcitonin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, and direct bilirubin, as well as abnormal coagulation function. Additionally, all 7 cases had patchy hyperdense shadows, partly solid, along with bronchial congestion. 4 cases had pleural effusion, and 2 cases had pleural thickening. Five patients underwent transbronchoscopic brushings for cytologic testing, and the pathologic manifestations of the pathology were nonspecific, all of which were inflammatory cell infiltration. All patients were tested using mNGS, and the nucleic acid sequence of *Chlamydia psittaci* was detected. After the diagnosis was confirmed, doxycycline was selected in combination with other anti-infective drugs, and the patients were discharged from the hospital. **Conclusion** *Chlamydia psittaci* pneumonia has a low incidence and diagnostic difficulties. mNGS is an important test for early diagnosis, which can help to initiate timely and targeted anti-infective therapy and improve prognosis.

[KEY WORDS] Psittacosis; Chlamydia; Pneumonia; Metagenomic next-generation sequencing

基金项目:广州医科大学附属清远医院开放课题(202301-301)

作者单位:广州医科大学附属清远医院(清远市人民医院),检验医学部分子诊断中心,广东,清远 511518

*通信作者:尹卫国, E-mail:hyinweiguo@hotmail.com

鸚鵡熱是一種由鸚鵡熱衣原體傳播引起的人畜共患性疾​​病,傳染源多為鳥類和家禽^[1],主要表現為社區獲得性肺炎。因發病率低,臨床症狀缺乏特異性,早期診斷困難,病情進展迅速,患者可能短時間出現呼吸衰竭甚至死亡。宏基因組測序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)技術為鸚鵡熱衣原體肺炎快速診斷提供了一個新工具,可快速、精​​准鑒定不同病原微生物^[2]。本研究回顧性分析本院經 mNGS 診斷鸚鵡熱肺炎患者的臨床資料,探討 mNGS 在診斷鸚鵡熱衣原體的臨床應用,總結鸚鵡熱衣原體感染的臨床特點,旨在提高對該病的認識及診治水平。

1 材料與方法

1.1 病​​史資料

收集清遠市人民醫院 2020 年 12 月至 2023 年 3 月經 mNGS 技術檢測出的鸚鵡熱衣原體肺炎患者的病​​例。對患者的一般資料、接觸史、臨床表現、實驗室檢查、影像、病​​理學特征、治療轉歸等臨床資料進行回顧性分析。納入標準:①符合社區獲得性肺炎的診斷標準^[1];②肺泡灌洗液或全血標本 mNGS 檢出鸚鵡熱衣原體核酸序列。7 例患者

入選,且均為男性,30~79 歲,3 例有明確鳥類或禽類接觸史,1 例於入院前一周被甲魚咬傷,其餘患者接觸史不詳。5 例合併有基礎疾​​病,既往體健 2 例。本研究通過醫院倫理委員會審核批准(IRB-2023-099),且所有數據均匿名後進行分析。

1.2 mNGS 檢測

嚴格按照臨床操作規範收集患者外周血和或肺泡灌洗液標本,置於干冰中運輸,送深圳華大基因實驗室行 mNGS 檢測,使用 MGISEQ2000 儀器及覆蓋 17 500 種病原體及代表性耐​​藥毒力基因的專用高​​質量臨床數據庫 PMDB,通過比對和智能化算法分析獲得疑似致病微生物的種屬信息。

2 結果

2.1 一般資料

7 例患者均急性起病,主要臨床表現為高熱、頭痛、乏力等症狀,其餘伴隨症狀有咳嗽(4/7)、呼吸困難(1/7)、肌肉酸痛(2/7)、口干多飲(1/7)和食​​欲減退(1/7)等症狀,熱峰值在 38.2℃~42℃,且均伴有肝​​功能的損害,4 例伴呼吸衰竭,3 例重症肺炎。見表 1。

表 1 患者基本​​信息與臨床表現

Table 1 Basic patient information and clinical presentation

病​​例	性別	年齡	接觸史	基礎疾​​病	合併症	是否重症肺炎
1	男	65	家禽養殖	腹股溝囊腫,腎囊腫	呼吸衰竭、肝​​功能不全	是
2	男	46	搬運禽類飼料 10 年	乙型病毒性肝炎	1 型呼吸衰竭、肝​​功能不全、肺氣腫	是
3	男	63	無	腦梗阻,高血壓	1 型呼吸衰竭、急性肝​​衰竭	是
4	男	62	接觸家禽	輕度腦動脈硬化,腎囊腫	肝​​功能不全、右側氣胸	否
5	男	30	被甲魚咬傷	無	1 呼吸衰竭、肝​​功能不全	否
6	男	79	無	2 型糖尿病	肝​​功能不全	否
7	男	68	無	無	肝​​功能不全、左側胸腔積液	否

2.2 實驗室檢查

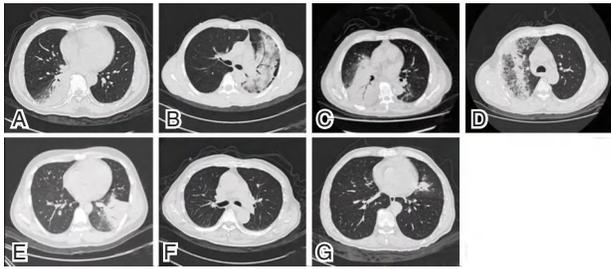
7 例患者中,3 例白細胞計數升高;6 例患者中性粒細胞百分數升高;7 例均出現淋巴細胞比率顯著下降;所有患者炎性指標 C-反應蛋白(C-reactive protein, CRP)均升高;6 例患者降鈣素原(procalcitonin, PCT)(一例患者入院未行 PCT 檢測)、丙氨酸氨基轉移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天門冬氨酸氨基轉移酶(aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase, LDH)和總膽紅素(total bilirubin, TBIL)明顯升高;6 例患者入院行凝​​血功能檢測,D-二聚體(D-Di)均高於正常值,且 5 例纖維蛋白原水平升高。

2.3 影像學檢查

所有患者入院均完善胸部 CT 檢查,4 例患者累及雙肺,其餘 3 例主要病變為右肺。所有患者影像學主要表現為斑片狀密度增高影,部分實變,均可見支氣管充氣影,其中 4 例患者併發少量胸腔積液,2 例患者胸膜增厚。見圖 1。

2.4 病​​理學檢查

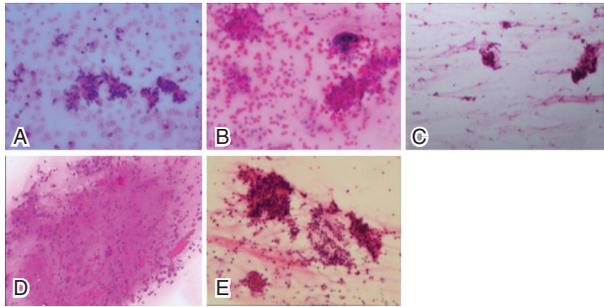
5 例患者行經支氣管鏡刷檢物細胞學檢測,3 例多見纖毛柱狀上皮細胞、中性粒細胞及淋巴細胞;1 例見纖毛柱狀上皮細胞、少​​許淋巴細胞及個別組織細胞;1 例見纖毛柱狀上皮細胞及較多中性粒細胞。見圖 2。



注:病例1(图1A),右肺下叶见斑片状、大片状影,部分实变,伴双侧胸腔积液;病例2(图1B),左肺片见状影,右肺中叶见条索影,部分实变,伴左侧胸腔积液;病例3(图1C),双肺见斑片状、大片状影,右肺明显,呈实变;病例4(图1D),右肺上下叶斑片状影,部分实变,伴右侧胸腔积液;病例5(图1E),左肺及右肺下叶后底段可见多发片状、斑片状、条索状影;病例6(图1F),右肺下叶见斑片状、大片状密度增高影,边缘模糊,部分实变;病例7(图1G),左肺上叶下舌段见片状密度增高影,边缘模糊,双肺下叶见条索状密度影。

图1 7例患者CT检查结果

Figure 1 CT findings in 7 patients



注:病例1、2和3(图2A~2C),多见纤毛柱状上皮细胞及中性粒细胞、淋巴细胞;病例4(图2D),见纤毛柱状上皮细胞、少许淋巴细胞及个别组织细胞;病例5(图2E),见纤毛柱状上皮细胞及较多中性粒细胞 HE染色100×。

图2 病例1~5患者支气管镜刷检物细胞学检测结果

Figure 2 Cytologic findings of bronchoscopic brushings in patients with cases 1 to 5

2.5 mNGS 检测

7例患者入院后开展常规病原学检测,均未及时明确病原体,病情发展迅速,有呼吸衰竭和多脏器功能损伤的风险,故送检 mNGS,7例患者均通

过肺泡灌洗液或全血标本检出鹦鹉热衣原体序列(129~2863)。见表2。

表2 患者宏基因组二代测序(mNGS)检测结果

Table 2 Patient metagenomic next-generation sequencing (mNGS) results

病例	送检标本类型	入院到检测出鹦鹉热时间(天)	检出鹦鹉热衣原体序列数
1	肺泡灌洗液	6	317
2	全血	4	129
3	肺泡灌洗液	5	2863
4	肺泡灌洗液	8	936
5	肺泡灌洗液	3	476
6	肺泡灌洗液	6	432
7	肺泡灌洗液	4	351

2.6 治疗及转归

在明确诊断前,所有患者均经验性抗感染药物治疗,治疗效果不佳,且病情进展迅速(具体用药见表3),病例3在 mNGS 结果回报前一天,应患者家属要求予以转院治疗。其余6例患者在 mNGS 结果回报后及时根据病原体种类针对性选择四环素类,喹诺酮类等抗感染药物,其中病例5和6 mNGS 分别检出金黄色葡萄球菌和白色念珠菌,结合临床明确存在混合感染,增加了万古霉素、氟康唑抗感染治疗。6例患者体温恢复正常,治疗好转出院(表3)。经回访病例3好转出院,具体用药不详。

3 讨论

鹦鹉热衣原体革兰染色阴性、严格胞内寄生,患病鸟类和禽类的分泌物或排泄物可携带该病原体并传播给人类^[3]。本研究部分患者(4例)有明确的接触史,说明流行病学史的询问是诊断鹦鹉热衣原体肺炎的重要线索^[4]。其余患者不排除间接环境暴露的可能,如吸入含有病原体的干燥分泌物而染病。所有患者发病前无免疫功能低下,提示人群普遍易感。

表3 治疗及转归情况

Table 3 Treatment and regression

病例	确诊前用药	体温峰值	确诊后用药	调整用药后体温恢复正常时间(d)	转归
1	哌拉西林他唑巴坦、多西环素、泰能、万古霉素	40.5℃	多西环素、利奈唑胺	1	好转
2	亚胺培南、莫西沙星	40.3℃	莫西沙星	4	好转
3	头孢曲松、舒普深、泰能	39.9℃	/	/	好转
4	亚胺培南西司他丁、万古霉素、莫西沙星	40℃	多西环素、左氧氟沙星、莫西沙星	4	好转
5	亚胺培南、莫西沙星、奥司他韦	42℃	多西环素、万古霉素	6	好转
6	哌拉西林他唑巴坦	38.2℃	多西环素、氟康唑	1	好转
7	亚胺培南西司他丁钠、奥硝唑	39.2℃	多西环素、哌拉西林他唑巴坦	6	好转

鹦鹉热衣原体主要通过呼吸道进入机体,以肺损伤最为严重^[5]。轻症可表现为流感样症状,严重者可出现重症肺炎和呼吸衰竭等^[6]。鹦鹉热衣原体进入机体后,在肝、脾、单核巨噬细胞内增殖,再通过血液循环播散至全身,本研究的7例患者中主要表现为高热、头痛和乏力等临床症状,病情进展迅速,均伴有肝功能的损害,提示该病容易并发肺外器官功能损害,故临床治疗鹦鹉热衣原体肺炎时,应注意对肺外脏器的检查与治疗。7例患者均出现淋巴细胞比率降低、CRP水平升高,且大部分患者出现PCT、肝酶及总胆红素升高,凝血功能异常,这与之前的研究报道相似^[7-8],这可能与鹦鹉热衣原体致病性强,繁殖速度快,引起严重的全身炎症反应有关。本组研究中42.9%(3/7)的患者发展成重症肺炎,57.1%(4/7)患者伴有呼吸衰竭,因此早期诊断至关重要。鹦鹉热衣原体肺炎的肺部影像学 and 病理学无明显特征性表现,据文献报道,其影像学主要表现为结节、实变或磨玻璃影,病变累及单侧或整个肺叶,实变区有支气管充气影,部分可见少量胸腔积液^[9]。本研究中7例患者主要表现为斑片状密度增高影,部分实变,且均可见支气管充气影。其中4例伴有胸腔积液,2例胸膜增厚。支气管镜下无特异性改变,细胞分类主要以中性粒细胞增高为主,符合急性感染性改变。由于鹦鹉热衣原体肺炎的临床症状具有一定特征,但缺乏特异性,且仅根据实验室常规检查难以与流感及其他呼吸道病原体感染相鉴别,这使得鹦鹉热肺炎的诊断具有挑战性^[10]。

鹦鹉热衣原体传统确诊手段,依赖细胞培养及血清学检查,但细胞培养对实验室安全等级要求较高,需要P3实验室,无法在医疗单位常规开展,而血清学检查只能做回顾性诊断,缺乏诊断的时效性,且与其他衣原体属有交叉反应,不能明确鉴定衣原体种类。mNGS无需培养,可一次性完成细菌、真菌、病毒和寄生虫等多种病原体检测^[10],提高了病原体的检出率,缩短了病原体检出时间^[11]。本研究中,7例患者入院行常规呼吸道病原体检测,均未及时明确病原体,临床经验性抗感染治疗效果欠佳,因病情进展迅速,所有患者行mNGS检测,结果回报均检测出鹦鹉热衣原体。研究报道,目前认为鹦鹉热衣原体非人体定植菌,所以检出序列需考虑致病菌感染^[3],四环素类药物如多西环素、米诺环素是鹦鹉热衣原体的首选治疗方案,大环内酯类与喹诺酮类抗菌药物也可用

于鹦鹉热衣原体的治疗^[5]。在明确病原体后,临床及时调整抗感染方案,6例患者均好转出院。

综上所述,鹦鹉热衣原体肺炎患者发病率低,临床症状不典型,误诊漏诊风险高。患者如有鸟类或家禽等接触史,持续高热,合并多脏器功能损害,胸部CT显示肺部大片融合的实变影,需警惕鹦鹉热衣原体感染的可能,临床医师应尽早完善mNGS检测以明确病因,及时启动针对性抗感染治疗。

参考文献

- [1] Hogerwerf L A-O, BDEG, Baan B, et al. Chlamydia psittaci (psittacosis) as a cause of community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(15):3096-3105.
- [2] Miao Q, Ma Y, Wang Q, et al. Microbiological Diagnostic Performance of Metagenomic Next-generation Sequencing When Applied to Clinical Practice [J]. *Clin Infect Dis*, 2018 S231-S240.
- [3] Tang J, Tan W, Luo L, et al. Application of Metagenomic Next-Generation Sequencing in the Diagnosis of Pneumonia Caused by Chlamydia psittaci [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4):e0238421.
- [4] 赵智玲,唐晓,何蔡为,等. 10例重症鹦鹉热衣原体肺炎合并急性呼吸窘迫综合征的临床特征及预后分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(10):1015-1021.
- [5] Shi Y, Chen J, Shi X, et al. A case of chlamydia psittaci caused severe pneumonia and meningitis diagnosed by metagenome next-generation sequencing and clinical analysis: a case report and literature review [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):621.
- [6] Teng XQ, Gong WC, Qi TT, et al. Clinical Analysis of Metagenomic Next-Generation Sequencing Confirmed Chlamydia psittaci Pneumonia: A Case Series and Literature Review [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14:1481-1492.
- [7] Yang F, Li J, Qi B, et al. Clinical Symptoms and Outcomes of Severe Pneumonia Caused by Chlamydia psittaci in Southwest China [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 11:727594.
- [8] Zhang A, Xia X, Yuan X, et al. Severe Chlamydia psittaci Pneumonia Complicated by Rhabdomyolysis: A Case Series [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15:873-881.
- [9] Wu HH, Feng LF, Fang SY. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of severe pneumonia caused by Chlamydia psittaci [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):300.
- [10] 方昌全,徐丽敏,赵子文,等. 鹦鹉热衣原体肺炎合并横纹肌溶解5例临床分析 [J]. *中华全科医师杂志*, 2022, 21(7):686-690.
- [11] Li H, Hao B, Wang Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of Chlamydia psittaci pneumonia [J]. *Clin Respir J*, 2022, 16(7):513-521.

八珍汤联合 EPO 治疗乳腺癌肿瘤化疗相关性贫血的疗效及对血清炎症因子的影响

郭雪美¹ 倪冲^{1*} 季沈杰² 顾卫卫¹

[摘要] **目的** 研究八珍汤联合人重组促红素(EPO)用于乳腺癌患者肿瘤化疗相关性贫血的治疗效果,并观察对患者炎症因子水平的影响。**方法** 选取2023年1月至2024年1月启东市人民医院收治的82例乳腺癌化疗相关性贫血患者,根据治疗方案不同分为观察组($n=42$,行八珍汤联合EPO治疗)和对照组($n=40$,行EPO治疗)。记录两组治疗效果和不良反应发生率,比较两组干预前后免疫功能(CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 及 CD_4^+/CD_8^+)和炎症因子[C反应蛋白(CRP)和白介素-6(IL-6)]水平。**结果** 治疗后两组血清白蛋白(Alb)、血清前白蛋白(PA)及血红蛋白(Hb)均高于治疗前,且治疗后观察组Alb、PA及Hb高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 显著高于对照组, CD_8^+ 显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后血清CRP和IL-6均低于治疗前,且治疗后观察组血清CRP和血清IL-6低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 八珍汤联合EPO治疗乳腺癌患者肿瘤化疗相关性贫血效果显著,有助于纠正贫血,抑制炎症因子水平,增强机体免疫功能。

[关键词] 八珍汤;人重组促红素;乳腺癌;化疗相关性贫血

Effect of Bazhen decoction combined with EPO on tumor chemotherapy related anemia in breast cancer patients and its influence on serum inflammatory factors

GUO Xuemei¹, NI Chong^{1*}, JI Shenjie², GU Weiwei¹

(1. Pharmacy Department, Qidong People's Hospital / Qidong Institute of Liver Cancer Prevention and Treatment / Qidong Hospital Affiliated to Nantong University, Qidong, Jiangsu, China, 226200; 2. Laboratory Department, Qidong People's Hospital / Qidong Institute of Liver Cancer Prevention and Treatment / Qidong Hospital Affiliated to Nantong University, Qidong, Jiangsu, China, 226200)

[ABSTRACT] **Objective** To study the therapeutic effect of Bazhen Decoction combined with erythropoietin (EPO) on tumor chemotherapy related anemia in patients with breast cancer and observe the effect on the level of inflammatory factors. **Methods** 82 patients with chemotherapy related anemia of breast cancer were admitted to Qidong People's Hospital from January 2023 to January 2024 were selected. They were divided into an observation group ($n=42$, treated with Bazhen Decoction combined with EPO intervention) and a control group ($n=40$, treated with EPO intervention), based on different treatment plans. The treatment effects and incidence of adverse reactions in two groups were recorded, The levels of immune function [CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , and CD_4^+/CD_8^+] and inflammatory factors [C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6)] between the two groups before and after intervention were compared. **Results** After treatment, the levels of serum albumin (Alb), serum prealbumin (PA), and hemoglobin (Hb) in both groups were higher than before treatment, and the observation group had higher levels of Alb, PA, and Hb than those of control group, the difference were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the CD_3^+ , CD_4^+ , and CD_4^+/CD_8^+ levels in the observation

基金项目:江苏省医院协会(JSYGY-3-2020-315);南通市卫生健康委员会(QNZ2022087)

作者单位:1.启东市人民医院/启东肝癌防治研究所/南通大学附属启东医院药剂科,江苏,启东 226200

2.启东市人民医院/启东肝癌防治研究所/南通大学附属启东医院检验科,江苏,启东 226200

*通信作者:倪冲, E-mail:18906285610@163.com

group were significantly higher than those in the control group, and the CD_3^+ levels were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the serum CRP and IL-6 levels in the two groups of patients were lower than before treatment, and the serum CRP and IL-6 levels in the observation group were lower than those in the control group, the difference were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Bazhen Decoction combined with EPO has a significant effect on tumor chemotherapy related anemia in breast cancer patients. This combination is helpful in correcting anemia, inhibiting the levels of inflammatory factors, and enhancing the immune function of the body.

[KEY WORDS] Bazhen Decoction; Erythropoietin; Breast cancer; Chemotherapy associated anemia

化疗是乳腺癌的主要治疗方法,能有效控制肿瘤细胞增殖,为手术创造条件,使患者获得良好的生存预后^[1]。化疗虽可诱导肿瘤细胞凋亡,但化疗也可破坏正常组织,降低患者免疫抵抗力,导致营养不良。因化疗所致的贫血问题也越发常见,日益引起临床重视^[2]。人重组促红素(erythropoietin, EPO)是由肾脏分泌的调节造血因子,可促进骨髓红细胞增殖、分化,在乳腺癌化疗相关性贫血中得到广泛应用^[3]。但肿瘤化疗相关性贫血的发病机制复杂,EPO治疗效果存在个体化差异。八珍汤属中医经典方剂,具有益气补血功效,既往已有报道将其用于乳腺癌患者^[4]。启东市人民医院近年来将八珍汤与EPO联合用于乳腺癌化疗相关性贫血患者,获得一定疗效。本研究通过回顾性对比分析,探讨二者联合的治疗价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集2023年1月至2024年1月于本院就诊的89例女性乳腺癌化疗相关性贫血患者临床资料。纳入标准:①患者均经病理检查确诊为乳腺癌^[5],符合中国抗癌协会推荐肿瘤化疗相关性贫血和气血亏虚证诊断标准^[6-7],且均在本院接受治疗;②患者年龄 >18 岁,且临床资料完整。排除标准:①合并有弥散性血管内凝血、血友病、血小板减少性紫癜、维生素K缺乏症等凝血功能障碍性疾病者;②合并其他恶性肿瘤或肿瘤复发者;③合并有精神分裂症、抑郁症、脑出血病史或性格偏执者。剔除标准:①未按计划完成治疗者;②正在备孕或妊娠哺乳期患者。根据纳入、排出及剔除标准,最终纳入82例作为研究对象。根据干预方案不同将患者分为两组,观察组42例,行八珍汤联合EPO干预;另40例,行EPO干预,为对照组。两组临床特征基线资料指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委

员会审批通过。

表1 两组基线特征指标比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

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

组别	n	年龄(岁)	病程(月)	贫血程度	
				轻度	中度
观察组	42	46.71±6.89	52.49±8.08	23(54.76)	19(45.24)
对照组	40	47.06±7.35	51.76±7.42	25(62.50)	15(37.50)
t/ χ^2 值		0.223	0.426	0.505	
P值		0.824	0.672	0.477	

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组均接受EPO(深圳未名新鹏生物医药有限公司,国药准字S20050028,规格:2000 IU/mL)治疗,100~150 IU/kg,皮下注射,2次/d,连续干预4周。观察组联合八珍汤干预,组方:党参30 g、白术20 g、茯苓15 g、当归15 g、川芎15 g、白芍20 g、熟地15 g、甘草10 g。食欲下降、便秘、口渴咽干者加麦冬12 g、沙参12 g;疼痛甚者加三七10 g、血竭10 g;精神乏力、消瘦者加肉桂12 g、穿山甲12 g、补骨脂10 g。中药均由本院煎药房煎制,留取40 mL药汁,分2次温服,200 mL/次,每周入院1次,调整1次处方,连续干预4周。

1.2.2 贫血相关血清因子检测

分别在治疗前后经肘静脉采血3.0 mL,以3 000 r/min,离心半径8.5 cm,离心10 min后留取上清液送检,采用全自动生化分析仪(迪瑞医疗科技股份有限公司,吉械注准20192220224,型号:CS-1200)检测血清白蛋白(albumin, Alb)、血清前白蛋白(Prealbumin, PA)及血红蛋白(Hemoglobin, Hb)水平。

1.2.3 免疫功能评估

分别在治疗前后经肘静脉采血3.0 mL,采用流式细胞仪(无锡厦泰生物科技有限公司,苏械注准20192220266,型号:DxP Athena B)检测T淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ ,计算 CD_4^+/CD_8^+ 。

1.2.4 炎症因子检测

分别在治疗前后空腹下经肘静脉采血 3.0 mL,以 3 000 r/min,离心半径 8.5 cm,离心 10 min 后留取血清,以酶联免疫吸附法检测血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和血清白介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平,试剂盒均由上海雅吉生物科技有限公司提供,操作按试剂盒说明进行。

1.2.5 不良反应评估

记录治疗期间头痛、乏力、肌肉痛及胃肠道反应等不良反应发生和处理情况。

1.3 统计学方法

选用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据比较采用独立样本 *t* 检验,组内不同时间数据比较采用配对样本 *t* 检验,计数资料以 *n*(%)形式表示,组间采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

治疗前两组 Alb、PA 及 Hb 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 Alb、PA 及 Hb 较治疗前均显著升高,且较对照组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组免疫功能指标

治疗前两组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 较治疗前均显著升高, CD_8^+

较治疗前均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 显著高于对照组, CD_8^+ 显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗前两组血清 CRP 和 IL-6 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后血清 CRP 和 IL-6 均低于治疗前,且低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 CRP(mg/L)		血清 IL-6(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	16.75±4.93	5.75±1.68 ^a	128.46±38.71	95.63±18.82 ^a
对照组	40	17.16±5.28	9.21±2.27 ^a	131.32±42.58	106.47±23.36 ^a
<i>t</i> 值		0.364	7.871	0.319	2.319
<i>P</i> 值		0.717	<0.001	0.751	0.023

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组不良反应比较

两组均未发生因不良反应中断治疗的患者,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。两组不良反应患者均未行特殊干预,患者临床症状在治疗 1~3 d 内自行消退。

3 讨论

肿瘤化疗相关性贫血是乳腺癌化疗常见并发症。EPO 是临床常用促红细胞生成素,可促进骨

表 2 两组治疗效果比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	Alb(g/L)		PA(mg/L)		Hb(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	30.56±4.16	36.08±3.52 ^a	178.62±26.81	236.67±40.24 ^a	102.84±15.16	118.65±12.42 ^a
对照组	40	30.29±3.73	34.40±2.95 ^a	180.36±31.17	212.13±35.52 ^a	100.75±16.09	110.32±10.53 ^a
<i>t</i> 值		0.309	2.336	0.271	2.922	0.606	3.268
<i>P</i> 值		0.758	0.022	0.787	0.005	0.547	0.002

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of immune function indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD_3^+ (%)		CD_4^+ (%)		CD_8^+ (%)		CD_4^+/CD_8^+	
		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	42	44.04±5.26	56.69±4.41 ^a	28.45±3.96	37.74±4.26 ^a	48.20±5.34	37.59±4.58 ^a	0.74±0.21	1.08±0.27 ^a
对照组	40	43.73±4.92	51.33±5.03 ^a	29.03±3.87	34.65±5.25 ^a	46.87±4.91	40.16±3.86 ^a	0.76±0.19	0.94±0.24 ^a
<i>t</i> 值		0.275	5.137	0.670	2.933	1.172	2.741	0.452	2.477
<i>P</i> 值		0.784	<0.001	0.505	0.004	0.245	0.008	0.653	0.015

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组不良反应比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	头痛	乏力	肌肉痛	胃肠道反应	总发生率
观察组	42	1(2.38)	0(0.00)	1(2.38)	3(7.14)	5(11.90)
对照组	40	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	2(5.00)	7(17.50)
χ^2 值						0.513
P值						0.474

髓红系祖细胞的合成分化,刺激网织红细胞的生成,促进造血功能的恢复。Park L C等^[8]认为,EPO有助于纠正乳腺癌化疗患者缺氧状态,也有助于改善贫血,效果显著。近年来,中医在乳腺癌化疗相关性贫血中的作用逐渐引起临床重视。中医认为乳腺癌肿瘤化疗相关性贫血病程较长,肿瘤细胞易破坏正常组织,损伤机体免疫功能,导致患者营养状况持续恶化,临床多以气血亏虚多见。八珍汤出自《瑞竹堂经验方》,具有补气益血之功。既往已有报道将八珍汤用于消化道肿瘤患者,起在改善患者免疫功能方面获得显著效果^[9]。

本研究将八珍汤与EPO联合用于乳腺癌化疗相关性贫血患者,结果显示,治疗后观察组Hb、Alb及PA均显著高于对照组,提示联合治疗有助于改善乳腺癌患者营养状况。八珍汤以党参、熟地为君,将益气与养血并重,再以茯苓、白术健脾利湿,促进气血运行,方中还用当归、白芍增强滋阴养血之功,以上共为臣药。此外,方中川芎行气活血、甘草调和诸药,方中再根据临床症状表现进行裁化,达到辨证与辩症的统一,减轻贫血,提高疗效。另外,本研究还发现,两组均无严重不良反应,且不良反应发生率比较差异无统计意义,提示八珍汤在乳腺癌化疗相关性贫血中具有可行性。

近年来,随着研究进展,炎症因子与肿瘤化疗相关性贫血的关系被揭示。目前认为,CRP、IL-6等炎症因子的异常表达可抑制内源性EPO生成障碍,并影响正常红祖细胞的增殖,进而诱导肿瘤化疗相关性贫血的发生^[10]。本研究显示,治疗后观察组CRP和IL-6显著低于对照组,提示八珍汤有助于改善炎症因子。吴艳芳等^[11]将八珍汤用于中晚期宫颈癌患者,发现其可抑制CRP和IL-6等炎症因子水平,改善患者营养状态,与本研究结果一致。

本研究进一步发现,治疗后观察组CD₃⁺、CD₄⁺及CD₄⁺/CD₈⁺显著高于对照组,提示八珍汤用于乳腺癌化疗相关性贫血患者有助于改善患者免疫功能。基础研究也证实,八珍汤可改善骨髓细胞造血功能,

提高NK细胞活性,进而提高机体抗肿瘤能力^[12]。方中党参主要成分人参皂苷可改善胃肠激素,修复和保护消化道黏膜,有助于改善患者营养状况,纠正贫血。而当归则可直接提高T细胞活性,这对于增强机体免疫和抗肿瘤生长具有积极作用^[13]。

综上,八珍汤联合EPO用于乳腺癌化疗相关性贫血效果显著,有助于减轻炎症反应,增强机体免疫功能,具有较高临床应用价值。

参考文献

- [1] Guay E, Cordeiro E, Roberts A. Time to treatment and hospital visits for patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in a single payer system [J]. *J Surg Oncol*, 2022, 125(5): 824-830.
- [2] 何建鑫,张双林,王文胜,等. 乳腺癌化疗后贫血发生率及相关危险因素分析[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(2): 126-129.
- [3] 罗哲婵,邹胜泽,张晓丹,等. 重组人红细胞生成素在乳腺癌患者化疗所致贫血的防治效果观察[J]. *重庆医学*, 2021, 50(S2): 168-170.
- [4] 王茂云,李一鸣,唐潇然,等. 八珍汤联合多糖铁复合物改善乳腺癌术后患者肿瘤化疗相关性中度贫血的临床研究[J]. *中华保健医学杂志*, 2023, 25(4): 407-410.
- [5] 赫捷,陈万青,李霓,等. 中国女性乳腺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(4): 357-382.
- [6] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识(2019年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(17): 869-875.
- [7] 中华中医药学会血液病分会,中国中西医结合学会肿瘤专业委员会,北京中西医结合学会肿瘤专业委员会. 肿瘤相关性贫血中医药防治专家共识[J]. *北京中医药*, 2021, 40(1): 48-52.
- [8] Park LC, Song YJ, Kim DJ, et al. The effects of erythropoiesis-stimulating agents on the management of chemotherapy-induced anemia and tumor growth in diffuse large B-cell lymphoma patients [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(9): 2459-2467.
- [9] 樊东哲,房婧. 八珍汤加减结合静脉欣治疗肾性贫血疗效及对造血和红细胞生存环境的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(31): 3455-3457.
- [10] Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of Cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(8): 1197-1210.
- [11] 吴艳芳,陈蕾. 八珍汤加味联合放疗治疗中晚期宫颈癌疗效及对患者细胞免疫水平和营养状态的影响[J]. *陕西中医*, 2022, 43(8): 1052-1055.
- [12] 黎豫川,刘玉杰,张远哲,等. 八珍汤结合化疗药物治疗小鼠S-180肉瘤的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(12): 2847-2849.
- [13] 白璐,苏锐,权兴苗,等. 八珍汤加减对胃癌新辅助化疗患者营养状况和免疫功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(11): 117-122.

妊娠期合并甲状腺功能异常现状及影响因素研究

李红^{1*} 曹涛¹ 崔献梅¹ 刘瑞利¹ 李洁¹ 任慧花² 王娇³

[摘要] **目的** 探讨妊娠期合并甲状腺功能异常现状,并分析相关影响因素。**方法** 选取2020年1月至2022年12月期间山西白求恩医院妇产科接受产前检查的2307名孕妇为研究对象,通过甲状腺功能检测调查妊娠期合并甲状腺功能异常情况,并利用Logistic回归模型分析甲状腺功能减退症的影响因素。**结果** 共检出甲状腺功能异常449例,异常检出率为19.46%。以甲状腺功能减退症(362例)为主,占80.63%。其中,亚临床甲状腺功能减退(68.60%),甲状腺功能减退(12.03%),亚临床甲状腺功能亢进(16.04%),甲状腺功能亢进(3.34%)。多因素Logistic回归分析显示,年龄较大、超重/肥胖、不良妊娠史、食用非碘盐、甲状腺疾病家族史、合并妊娠高血压、妊娠糖尿病以及贫血是妊娠期妇女甲状腺功能减退的独立危险因素($P<0.05$)。**讨论** 妊娠期合并甲状腺功能异常以甲状腺功能减退症较多见,影响甲状腺功能减退影响因素众多,临床上应针对超重/肥胖、贫血、食用非碘盐以及具有不良妊娠史和甲状腺疾病家族史、妊娠合并症的高龄孕妇进行重点筛查和干预,以降低甲状腺功能异常风险带来的不良妊娠。

[关键词] 妊娠期;甲状腺功能异常;甲状腺功能减退症;影响因素

Research on the current status and influencing factors of thyroid dysfunction during pregnancy

LI Hong^{1*}, CAO Tao¹, CUI Xianmei¹, LIU Ruili¹, LI Jie¹, REN Huihua², WANG Jiao³

(1. Obstetrics and Gynecology Department of Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Third Hospital of Shanxi Medical University, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan, Shanxi, China, 030032; 2. Obstetrics Department of the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, China, 030001; 3. Obstetrics Department of Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi, China, 030012)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the current situation of thyroid dysfunction during pregnancy and analyze the relevant influencing factors. **Methods** A total of 2307 pregnant women who underwent prenatal examinations at the Obstetrics and Gynecology Department of Bethune Hospital in Shanxi Province from January 2020 to December 2022 were selected as the research subjects. Thyroid function testing was used to investigate the incidence of thyroid dysfunction during pregnancy, and a logistic regression model was used to analyze the influencing factors of hypothyroidism. **Results** A total of 449 cases of abnormal thyroid function were detected, with an abnormal detection rate of 19.46%. The primary cause was hypothyroidism (362 cases), accounting for 80.63%. Among them, subclinical hypothyroidism (68.60%), hypothyroidism (12.03%), subclinical hyperthyroidism (16.04%), and hyperthyroidism (3.34%). Multivariate logistic regression analysis showed that older age, overweight/obesity, history of adverse pregnancy, consumption of non-iodized salt, family history of thyroid disease, pregnancy hypertension, pregnancy diabetes and anemia were independent risk factors for hypothyroidism in pregnant women ($P<0.05$). **Conclusion** Hypothyroidism is a common complication of thyroid dys-

基金项目:山西省基础研究计划任务书(202105072351369)

作者单位:1. 山西白求恩医院(山西医学科学院),山西医科大学第三医院;同济山西医院妇产科,山西,太原 030032

2. 山西医科大学第一医院产科,山西,太原 030001

3. 山西省人民医院产科,山西,太原 030012

*通信作者:李红, E-mail: Lhsxbqn@163.com

function during pregnancy, and there are many factors that can affect its development. In clinical practice, it is important to focus on screening and intervention for older pregnant women who are overweight/obese, anemic, consume non-iodized salt, have a history of adverse pregnancy, thyroid disease family history, and pregnancy complications. This is done to reduce the risk of adverse pregnancy outcomes caused by thyroid dysfunction.

[KEY WORDS] Pregnancy period; Abnormal thyroid function; Hypothyroidism; Influence factor

甲状腺功能异常是孕妇常见的内分泌障碍,包括甲状腺激素水平失衡引起的临床甲状腺功能减退症(俗称“甲减”)、亚临床甲状腺功能减退症和临床甲状腺功能亢进症(俗称“甲亢”)、亚临床甲状腺功能亢进症。研究表明,甲状腺功能异常以甲状腺功能减退症为主,大约0.3%~3%的孕妇患有甲状腺功能减退症^[1]。甲状腺激素对正常妊娠和胎儿发育至关重要,在妊娠的前半段,胎盘和胎儿的发育取决于母体甲状腺激素的供应。甲状腺功能的维持对于减少妊娠并发症以及维持胎儿正常生长发育十分重要。据报道,甲状腺功能减退会导致早产、流产、神经发育不良等众多不良母婴结局^[2]。因此,明确妊娠期合并甲状腺功能异常现状和影响因素,对围产期母婴保健以及保障优生优育具有重要作用。多项研究发现^[3-4],妊娠期合并甲状腺疾病和多种高危因素有关。本研究通过调查2 307例妊娠期妇女的甲状腺功能异常现状,并分析影响甲状腺功能减退的危险因素,旨在为妊娠期合并甲状腺疾病预防和治疗干预措施的制定和开展提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年12月期间山西白求恩医院妇产科接受产前检查的孕妇2 307例为研究对象。纳入标准:①于本院接受产前检查及分娩;②自然受孕的单胎妊娠;③孕妇年龄 ≥ 20 岁且孕周明确;④妊娠前无甲状腺疾病;⑤对本研究知情并签署同意书。排除标准:①妊娠前服用影响甲状腺激素水平相关药物;②既往接受头颈部放射治疗;③妊娠前合并糖尿病、高血压等系统性疾病者;④有严重血液、心肝肾等严重器官疾病者;⑤因各种原因妊娠期间未完成检查以及失访者。本研究方案经过山西白求恩医院伦理审查委员会审核批准通过。

1.2 甲状腺功能检测

采集所有孕妇的空腹外周静脉血2 mL,按照

2 500 r/min(离心半径10 cm)低速离心分离5 min,保留上层血清样本。采用化学发光法、利用全自动放射性免疫分析仪测定孕妇血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free three iodine thyroid, FT_3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)水平。

1.3 甲状腺异常评估标准

根据中华医学会内分泌学分会和围产医学分会发布的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版)^[5]中TSH、 FT_3 和 FT_4 等指标正常水平范围,甲状腺功能异常评价标准按照:①临床甲状腺功能减退(甲减):TSH > 3.0 mIU/L且 $FT_4 < 12.0$ pmol/L,或者TSH > 10.0 mIU/L;②亚临床甲状腺功能减退(亚临床甲减):TSH 2.5~10.0 mIU/L(妊娠早期)或者TSH 3~10 mIU/L(妊娠中晚期), FT_4 水平正常;③临床甲状腺功能亢进(临床甲亢):TSH < 0.1 mIU/L同时伴 FT_4 上升;④亚临床甲状腺功能亢进(亚临床甲亢):TSH < 0.1 mIU/L, FT_3 和 FT_4 水平正常。

1.4 调查方法

通过查阅相关文献,自行设计编制《孕产妇一般情况调查表》,由统一培训和考核合格的调查员以面对面询问及问卷调查相结合的形式,调查孕妇的年龄、身高、体重、职业、碘盐摄入、吸烟(曾经累计吸烟超过100支及以上者)和饮酒(每月至少一次饮酒,乙醇摄入量超过60 g/月及以上)等一般情况,并查询孕妇的产检结果报告和临床病历信息,收集孕妇的孕产史、甲状腺疾病家族史、贫血(Hb < 100 g/L)以及妊娠合并症包括妊娠糖尿病(空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L)和妊娠高血压(SBP ≥ 140 mmHg, DBP ≥ 90 mmHg)等临床资料。安排专门人员对调查问卷进行查漏补缺,保证问卷完整性,所有信息采用独立双录入方式,并对所有录入信息进行抽检复核。

1.5 统计学处理

利用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验,以单因素与多因

素 logistic 回归模型分析妊娠期合并甲状腺功能减退影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般情况

共纳入 2 307 名妊娠期妇女为研究对象, 年龄范围为 20~47 岁, 平均年龄 (30.84 ± 6.75) 岁; 妊娠早期 (≤ 12 周) 721 名, 妊娠中期 (13~27 周) 1138 名, 妊娠晚期 (≥ 28 周) 名。孕前 BMI 范围为 $(17.1 \sim 31.09)$ kg/m^2 , 平均 BMI (23.58 ± 4.03) kg/m^2 。

2.2 妊娠期妇女甲状腺功能异常检出情况

2 307 名妊娠期妇女共检出甲状腺功能异常 449 例, 异常检出率为 19.46%。妊娠期妇女甲状腺功能异常情况主要以甲状腺功能减退症 (362 例) 为主。其中, 主要为亚临床甲状腺功能减退 (308 例), 占 68.60%。见表 1。

表 1 362 例妊娠期妇女合并甲状腺功能异常分布情况
Table 1 Distribution of thyroid dysfunction in 362 pregnant women

疾病类型	n	比例 (%)
亚临床甲状腺功能减退	308	68.60
甲状腺功能减退	54	12.03
亚临床甲状腺功能亢进	72	16.04
甲状腺功能亢进	15	3.34
合计	449	100.00

2.3 不同特征的妊娠期妇女甲状腺功能减退检出情况比较

不同年龄、孕前 BMI、不良妊娠史、碘盐摄入、甲状腺疾病家族史、合并妊娠高血压或妊娠糖尿病以及贫血的妊娠期妇女甲状腺功能减退检出率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而在、经产史、吸烟和饮酒等特征方面, 妊娠期妇女甲状腺功能减退检出情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 妊娠期妇女甲状腺功能减退的多因素分析

以妊娠期妇女是否出现甲状腺减退 (否=0, 是=1) 为因变量, 以年龄、孕前 BMI、不良妊娠史、碘盐摄入等上述具有统计学意义 ($P < 0.05$) 的特征因素纳入 Logistic 回归模型, 多因素 Logistic 回归分析结果显示: 年龄大, 超重/肥胖 ($\text{BMI} \geq 24$), 不良妊娠史, 食用非碘盐、甲状腺疾病家族史, 合并妊娠高血压或妊娠糖尿病以及贫血是妊娠期妇女甲状腺功能减退的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 不同临床特征的妊娠期妇女甲状腺功能减退检出情况
Table 2 Detection of hypothyroidism in pregnant women with different clinical characteristics

特征	总例数 (n=2 307)	甲状腺功能 减退构成比 (n=362)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁)			28.181	<0.001
20~	1 328 (57.56)	168 (12.65)		
30~	546 (23.67)	94 (17.22)		
≥ 35	433 (18.77)	100 (23.09)		
孕前 BMI (kg/m^2)			12.385	0.002
<18.5	507 (21.98)	83 (16.37)		
18.5~23.9	1 123 (48.68)	148 (13.18)		
≥ 24.0	677 (29.35)	131 (19.35)		
不良妊娠史			10.138	0.002
是	906 (39.27)	115 (12.69)		
否	1 401 (60.73)	247 (17.63)		
经产史			1.975	0.160
初产妇	1 053 (45.64)	153 (14.53)		
经产妇	1 254 (54.36)	209 (16.67)		
碘盐摄入			21.939	<0.001
碘盐	1 512 (65.54)	204 (13.49)		
非碘盐	287 (12.44)	69 (24.04)		
碘盐、非碘盐均食用	508 (22.02)	89 (17.52)		
吸烟			1.815	0.178
是	408 (17.69)	73 (17.89)		
否	1 899 (82.31)	289 (15.22)		
饮酒			2.491	0.115
是	623 (27)	110 (17.66)		
否	1 684 (73)	252 (14.96)		
甲状腺疾病家族史			12.063	0.001
有	276 (11.96)	63 (22.83)		
无	2 031 (88.04)	299 (14.72)		
妊娠高血压			11.338	0.001
是	411 (17.82)	87 (21.17)		
否	1 896 (82.18)	275 (14.5)		
妊娠高血糖			14.501	<0.001
是	362 (15.69)	81 (22.38)		
否	1 945 (84.31)	281 (14.45)		
贫血			7.539	0.006
是	587 (25.44)	113 (19.25)		
否	1 720 (74.56)	249 (14.48)		

3 讨论

既往研究显示, 甲状腺疾病是导致各种不良妊娠和 (或) 儿童结局的风险因素^[6]。妊娠对孕妇的甲状腺生理功能有明显的影 响。由于胎儿甲状腺直到妊娠 18~20 周才功能成熟, 因此胎儿在妊娠早、中期需依赖于母体 T4 的胎盘转移^[7]。随之而来的胎儿对母体甲状腺激素的消耗, 以及尿碘化物清除率的增加, 容易引发妊娠期合并甲状腺功能异常情况发生^[8]。本研究结果表明, 甲状腺功能异常以甲状腺功能减退为主, 明显高于甲状腺功能亢进, 且多以亚临床的形式存在, 症

表3 妊娠期妇女甲状腺功能减退的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate logistic regression analysis of hypothyroidism in pregnant women

因素	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2	OR(95% CI)	P 值
年龄(岁)	实际值	0.328	0.125	6.885	1.388 (1.087~1.774)	0.009
BMI(kg/m ²)	18.5~23.9=0					
	<18.5=1	0.437	0.286	2.335	1.548 (0.884~2.712)	0.127
	≥24.0=2	0.649	0.297	4.775	1.914 (1.069~3.425)	0.029
不良妊娠史	无=0					
	有=1	0.758	0.349	4.717	2.134 (1.077~4.229)	0.030
碘盐摄入 (碘盐为参照)	碘盐=0					
	非碘盐=1	1.052	0.305	11.897	2.863 (1.575~5.206)	0.001
	碘盐、非碘盐均食用=2	0.534	0.291	3.367	1.706 (0.964~3.017)	0.066
甲状腺疾病家族史 (无为参照)	无=0					
	有=1	0.812	0.325	6.242	2.252 (1.191~4.259)	0.012
妊娠高血压 (无为参照)	无=0					
	有=1	1.239	0.501	6.116	3.452 (1.293~9.216)	0.013
妊娠糖尿病	无=0					
	有=1	1.178	0.479	6.048	3.248 (1.270~8.305)	0.014
贫血	无=0					
	有=1	1.243	0.383	10.533	3.466 (1.636~7.343)	0.001

状常不明显。既往报道认为^[9],妊娠对甲状腺亢进的影响不大。妊娠期母体对碘的需求量增加,且尿碘化物清除率增高,导致碘缺乏或甲状腺功能储备有限的孕妇容易发生碘水平相对不足,因此妊娠期甲状腺功能减退的发生率明显高于其他妊娠期甲状腺疾病。

临床报道认为,孕妇甲状腺功能异常状态与孕妇基本情况、饮食习惯与生活方式以及妊娠过程和妊娠合并症等多种因素相关^[10]。本研究显示,高龄孕妇的甲状腺功能减退发生风险明显升高。随着孕妇年龄的增长,人体机能逐渐下降,特别伴随孕妇消耗更多,导致机体顺应性降低而失去平衡,甲状腺疾病发生的风险也随之升高。同时,甲状腺功能和超重或肥胖之间存在关联,可能与瘦素相关。而瘦素通过作用于下丘脑室旁核细胞,参与下丘脑-垂体-甲状腺轴功能,对甲状腺素、TSH的分泌产生一定影响^[11]。因此,妊娠期应注意饮食习惯,指导孕妇健康饮食,避免超重或肥胖增加临床/亚临床甲减发生风险。而不良妊娠史是妊娠期合并甲状腺功能减退的独立危险因素,这可能与孕妇自身免疫失衡等有关。机体免疫紊乱的孕妇血浆中存在各种甲状腺抗体,而妊娠中晚期孕妇对甲状腺激素需求明显增加,这会导致甲状腺激素的相对缺乏^[12]。缺碘会导致合成甲状腺激素的原材料缺乏,机体内甲状腺激素合成减少。因此,碘摄入不足是引发机体甲状腺功能减退的主要诱因之一^[13]。同时,孕妇若有甲状腺疾病家族史,则可能因家族遗传性基因或酶缺陷而发

生甲状腺素合成障碍,从而导致甲状腺功能减退^[14]。本研究还发现,妊娠期合并症包括高血压、糖尿病等明显增加孕妇甲状腺功能减退风险。甲状腺疾病作为内分泌代谢性疾病与高血压、血脂异常和糖代谢受损密切相关,甲状腺激素对机体糖、脂代谢均具有较大的调节作用。因此,血压、血糖异常是孕妇甲状腺激素异常的影响因素^[15]。此外,最新研究发现^[16],铁缺乏对甲状腺功能和自身免疫都有不良影响。严重铁缺乏会降低甲状腺过氧化物酶活性并干扰甲状腺激素合成,并减少T4到T3的转化。

综上所述,孕妇妊娠期合并甲状腺功能异常检出率较高,且主要以甲状腺功能减退为主,甲状腺功能减退发生受年龄、饮食习惯、孕产史和遗传等多种因素影响。

参考文献

[1] Ge GM, Leung MTY, Man KKC, et al. Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 (12) : dgaa555.
[2] Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, et al. Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2019, 322(7):632-641.
[3] Delitala AP, Capobianco G, Cherchi PL, et al. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 299(2):327-338.

维生素D联合重组人生长激素对特发性矮小症患儿生长发育和血清 Ghrelin、IGF-1、IGFBP-3 水平的影响

胡航嘉 孟婕 张瑞欣 牧丰苗 姜志红*

[摘要] **目的** 探讨维生素D(VD)联合重组人生长激素(rhGH)对特发性矮小症患儿疗效及对生长发育指标和食欲刺激素(Ghrelin)、血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)水平的影响。**方法** 选取2021年6月至2023年8月在河南科技大学第一附属医院进行治疗的152例特发性矮小症患儿,按照随机数表法将患儿分为hGH组和VD联合激素组,各纳入76例。hGH组患儿采用生长激素(hGH)治疗,VD联合激素组采用VD联合重组人生长激素治疗,均持续治疗3个月。比较两组生长发育情况[身高、体质量、骨龄和生长速度]、骨代谢水平[25羟维生素D[25(OH)D]、骨碱性磷酸酶(BAP)和骨钙素(OC)]、甲状腺功能指标[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)和促甲状腺激素(TSH)]、血清学指标[血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)]和不良反应发生率。**结果** 治疗后,VD联合激素组的身高较hGH组高、体质量较hGH组重、骨龄均较hGH组大、生长速度较hGH组快,差异均有统计学意义($P<0.05$);VD联合激素组25(OH)D、BAP和OC水平均较hGH组高,差异有统计学意义($P<0.05$);VD联合激素组的FT3水平较hGH组高,FT3和FT4水平均较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$);VD联合激素组的Ghrelin较hGH组低,IGF-1和IGFBP-3水平均较hGH组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。VD联合激素组的不良反应率为18.42%,hGH组为11.84%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** VD联合重组人生长激素治疗对特发性矮小症患儿的生长发育具有较好促进作用,可提高其骨代谢水平,改善患儿甲状腺功能。

[关键词] 重组人生长激素;特发性矮小症;食欲刺激素;胰岛素样生长因子-1;胰岛素样生长因子结合蛋白-3

Effects of vitamin D combined with recombinant human growth hormone on growth and development, serum ghrelin, IGF-1 and IGFBP-3 in children with idiopathic short stature

HU Hangjia, MENG Jie, ZHANG Ruixin, MU Fengmiao, JIANG Zhihong*

(School of Clinical Medicine/Department of Child Health Care, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, China, 471003)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the curative effect of vitamin D (VD) combined with recombinant human growth hormone (rhGH) and its influences on growth and development indexes, serum ghrelin (Ghrelin), insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in children with idiopathic short stature. **Methods** A total of 152 children with idiopathic short stature treated at the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology were enrolled between June 2021 and August 2023. Based on random number table method, they were divided into the hGH group and the VD-hormone group, with 76 cases in each group. The hGH group was treated with growth hormone (hGH), while the VD-hormone group was treated with vitamin D + rhGH for 3 months. The growth and development indexes (height, body mass, bone age, growth rate), bone metabolism indexes [25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], bone alkaline phosphatase (BAP), osteocalcin (OC)], thyroid function indexes [free triiodothyronine (FT3),

基金项目:河南省中国科学院科技成果转移转化项目(2018105)

作者单位:河南科技大学临床医学院/河南科技大学第一附属医院儿童保健科,河南,洛阳 471003

*通信作者:姜志红, E-mail: fugou7623@163.com

free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH)], serological indexes (IGF-1, IGFBP-3) and the incidence of adverse reactions in the two groups were compared. **Results** After treatment, the height, body mass, bone age and growth rate in the VD-hormone group were higher than those in the hGH group ($P<0.05$). The levels of 25(OH)D, BAP and OC in the VD-hormone group were higher than those in the hGH group ($P<0.05$). The FT3 level in the VD-hormone group was higher than that in the hGH group, and both FT3 and FT4 levels increased after treatment ($P<0.05$). The ghrelin level in the VD-hormone group was lower than that in the hGH group, while IGF-1 and IGFBP-3 levels were higher than those in the hGH group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the VD-hormone group and the hGH group (18.42% vs 11.84%, $P>0.05$). **Conclusion** Vitamin D combined with rhGH can effectively promote growth and development, improve bone metabolism, and enhance thyroid function in children with idiopathic short stature.

[KEY WORDS] rhGH; Idiopathic short stature; Ghrelin; IGF-1; IGFBP-3

特发性矮小症是一种由于生长激素缺乏或异常导致的疾病,多发于儿童时期,患儿表现为较同龄儿童矮小且生长速度较慢^[1],会对其生长发育能力产生极其不利的影响^[2]。重组人生长激素疗法可以促进患儿骨骼肌肉生长,是目前治疗特发性矮小症患儿的最为有效的治疗方法^[3]。特发性矮小症患儿可能会因为生长激素缺乏而影响骨骼生长^[4]。维生素D(vitamin D, VD)有助于促进钙的吸收和利用,从而有效增长骨骼的发育速率^[5]。食欲刺激素(Ghrelin)是促分泌素的内源性配体,可以帮助维持体内能量的正平衡,血清胰岛素样生长因子-1(Insulin-like Growth Factors-1, IGF-1)可促进细胞的分化和细胞的增殖,胰岛素样生长因子结合蛋白-3(Recombinant Insulin Like Growth Factor Binding Protein-3, IGFBP-3)是筛查生长激素缺乏症的良好指标,故本研究主要探讨VD联合重组人生长激素对特发性矮小症患儿的治疗效果,针对生长发育指标和Ghrelin、IGF-1、IGFBP-3水平变化进行比较分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年6月至2023年8月在河南科技大学第一附属医院进行治疗的152例特发性矮小症患儿,纳入标准:①符合特发性矮小症的诊断标准^[6];②患儿依从性良好。排除标准:①患儿合并有先天性心脏病;②患儿有激素失调;③患儿合并有肝肾疾病;④患儿在近2个月内接受过其他相关治疗。按照随机数表法将患儿分为hGH组和VD联合激素组,均纳入76例。hGH组患儿年龄为2~10岁,平均年龄为(6.13±1.94)岁,其中男性40例,女性36例,患儿平均身高为(105.35±10.26)

cm,平均体质量为(23.64±5.31)kg。VD联合激素组平均年龄为(6.35±1.77)岁,其中男性43例,女性33例,患儿平均身高为(104.23±11.28)cm,平均体质量为(22.89±5.39)kg。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会通过,患儿监护人了解并知情同意。

1.2 治疗方法

两组均采用常规营养支持手段,为患儿提供充足的营养,确保摄入足够的蛋白质、碳水化合物、脂肪、维生素和矿物质。注意维持稳定规律的进食习惯,避免过度限制饮食,以免导致营养不良。确保患儿的饮食多样化,提供全面的营养。同时注意保证患儿治疗期间睡眠充足,进行适量体育锻炼。

hGH组患儿采用生长激素(hGH)治疗,患儿每日皮下注射重组人生长激素(生产厂家:长春金赛药业股份有限公司,生产批号:国药准字:S20063031,0.1~0.2 IU/kg/d)。

VD联合激素组采用VD联合重组人生长激素治疗,用药为重组人生长激素(生产厂家:长春金赛药业股份有限公司,生产批号:国药准字:S20063031),采用皮下注射方式进行治疗,每日于患儿夜晚睡觉前半小时注射,注射剂量为0.1~0.2 IU/kg/d。患儿每日口服低剂量维生素D滴剂200 U(生产厂家:美国美格乐特生物有限公司,生产批号:食健备J201800000007)。所有患儿均持续治疗3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 身高体重测量

于治疗前后,测定两组身高、体质量、骨龄和生长速度,身高测量尺和体重称测量患儿身高和体重,采用X光检测仪测量患儿骨龄,生长速率=(3个月前身高-现阶段身高)/治疗时间×12。

1.3.2 骨代谢指标检测

于治疗前后采集患儿空腹静脉血 5 mL,离心(离心半径:10 cm,时间:10 min,转速:3 000 r/min)后取上清液,置入-80℃保存以备后续统一检测。采用化学发光法检测 25 羟维生素 D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]、骨碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase, BAP)和骨钙素(osteocalcin, OC)水平, 25(OH)D 试剂盒和 OC 试剂盒由深圳子科生物科技有限公司提供, BAP 试剂盒由上海酶联生物有限公司提供。

1.3.3 甲状腺功能指标检测

于治疗前后抽取患儿血样,步骤同 1.3.2,采用化学发光法检测两组游离三碘甲腺原氨酸(Free Triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(Free Thyroxine Index, FT4)和促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)水平,试剂盒由杭州优品生物科技有限公司提供。

1.3.4 血清学指标检测

于治疗前后抽取患儿血样,步骤同 1.3.2,采用酶联免疫吸附法检测 Ghrelin、IGF-1 和 IGFBP-3,试剂盒均为美国 Beckman Coulter 公司生产,操作均严格按照试剂盒操作说明书进行。

1.3.5 药物不良反应观察

生长激素肌注后的不良反应包括关节疼痛、头痛、皮疹等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计量资

料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 提示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组生长发育情况比较

治疗前,两组身高、体质量、骨龄和生长速度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,VD 联合激素组身高较 hGH 组高、体质量较 hGH 组重、骨龄较 hGH 组大、生长速度均较 hGH 组快,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组骨代谢水平比较

治疗前,两组 25(OH)D、BAP 和 OC 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,VD 联合激素组 25(OH)D、BAP 和 OC 水平均较 hGH 组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组甲状腺功能比较

治疗前,两组 FT3、FT4 和 TSH 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,VD 联合激素组 FT3 和 FT4 水平均较治疗前升高,VD 联合激素组 FT3 水平较 hGH 组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者的 TSH 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗前,两组 Ghrelin、IGF-1 和 IGFBP-3 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,VD 联合激素组 Ghrelin 较 hGH 组低,IGF-1 和 IGFBP-3 水平均较 hGH 组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组生长发育情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 comparison of growth and development between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	身高(m)		体质量(kg)		骨龄(岁)		生长速度(cm/y)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VD 联合激素组	76	105.35±10.26	121.25±8.94 ^a	23.64±5.31	27.36±4.28 ^a	6.59±1.51	8.64±2.31 ^a	3.69±0.86	10.36±2.30 ^a
hGH 组	76	104.23±11.28	112.36±9.63 ^a	22.89±5.39	23.10±3.77 ^a	6.38±1.84	7.55±2.39 ^a	3.74±0.67	5.71±1.14 ^a
t 值		0.640	5.898	0.864	6.511	0.769	2.859	0.400	15.792
P 值		0.523	<0.001	0.389	<0.001	0.443	0.005	0.690	<0.001

注:和治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组骨代谢水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 comparison of bone metabolism level between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	25(OH)D(ng/mL)		BAP(V/L)		OC(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VD 联合激素组	76	27.85±2.64	33.84±3.18 ^a	87.26±21.30	164.23±34.28 ^a	61.25±14.23	77.58±16.28 ^a
hGH 组	76	27.34±2.90	31.02±3.52 ^a	88.44±20.68	121.33±37.79 ^a	60.48±15.30	71.95±15.29 ^a
t 值		1.134	5.182	0.492	7.330	0.321	2.198
P 值		0.259	<0.001	0.729	<0.001	0.748	0.030

注:和治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组甲状腺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 comparison of thyroid function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FT3(pg/mL)		FT4(ng/dL)		TSH(μ U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VD联合激素组	76	3.88±0.34	4.02±0.21 ^a	1.25±0.14	1.31±0.12 ^a	2.43±0.25	2.47±0.31
hGH组	76	3.83±0.41	3.91±0.25	1.28±0.16	1.30±0.14	2.40±0.22	2.49±0.34
t值		0.818	2.937	0.991	0.473	0.785	0.379
P值		0.414	0.004	0.221	0.637	0.433	0.705

注:和治疗前相比,^aP<0.05。

表4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 comparison of serological indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ghrelin(ng/mL)		IGF-1(ng/mL)		IGFBP-3(μ g/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VD联合激素组	76	6.79±0.75	4.35±0.48 ^a	99.34±14.25	391.36±42.48 ^a	3.26±0.47	5.12±0.33 ^a
hGH组	76	6.87±0.81	5.24±0.54 ^a	98.57±15.32	310.25±32.51 ^a	3.25±0.41	4.62±0.29 ^a
t值		0.632	10.739	0.321	13.219	0.140	9.922
P值		0.528	<0.001	0.749	<0.001	0.889	<0.001

注:和治疗前相比,^aP<0.05。

2.5 两组不良反应发生情况比较

VD联合激素组不良反应率高于hGH组比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

表5 两组不良反应发生情况比较 [n(%)]

Table 5 comparison on incidence of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	关节疼痛	头痛	皮疹	总不良反应发生率(%)
VD联合激素组	76	3(3.95)	7(9.21)	4(5.26)	14(18.42)
hGH组	76	3(3.95)	4(5.26)	2(2.63)	9(11.84)
χ^2 值					1.128
P值					0.258

3 讨论

特发性矮小症是一种儿童生长发育异常疾病,目前疾病的主要治疗方法为生长激素和营养支持^[7]。生长激素治疗在临床上已被广泛应用,并取得一定的疗效。然而,单独应用生长激素治疗的效果有限,且存在一定的副作用。因此,寻找更有效的综合治疗方案是当前研究的热点。VD在钙磷代谢中起到重要作用,已被证明与骨骼发育和身高增长密切相关^[8]。重组人生长激素在促进儿童生长发育中扮演着关键角色^[9],有助于促进骨骼、组织生长发育,使患儿恢复正常生长速度和身高水平^[10]。

本研究结果显示,VD联合激素组的生长发育情况和骨代谢水平改善情况较hGH组好。李堂^[11]等研究显示,重组人生长激素可以改善儿童生长

发育,并提高骨代谢水平,和本研究结果具有一致性。分析原因:重组人生长激素可以促进体细胞增殖和分化^[12],刺激软骨细胞增殖,从而促进儿童生长发育。且生长激素还可以促进脂肪分解,将脂肪转化为能量,有助于提供足够的能量来支持生长发育所需。

本研究结果显示,VD联合激素组治疗后的FT3水平较hGH组高,和邹海英^[1]等的研究结果具有一致性,说明联合治疗可以改善患者整体代谢和生长发育。分析原因为:VD在体内参与多种生理过程,其中包括对钙和磷的代谢调节。而钙离子是维持甲状腺激素生物学活性的关键,当血清中的钙水平降低时,可能会引起甲状腺激素的释放和代谢活动。VD通过调节钙的代谢,间接影响了甲状腺激素的功能,从而提高FT3水平。重组人生长激素的作用与细胞生长和分化有关,甲状腺激素的合成和代谢并不直接受到生长激素的调节。然而,对于特发性矮小症患者,其生长激素短缺或生长激素分泌不足,可能会影响身体的整体代谢和生长发育,从而对甲状腺激素产生间接影响。

本研究结果显示,VD联合激素组的Ghrelin较hGH组低,IGF-1和IGFBP-3水平均较hGH组高,和刘舒慧^[13]等的研究结果一致。Ghrelin是一种胃部分泌的激素,影响食欲和体重调节^[14]。VD和生长激素可能间接影响食欲激素的产生,从而调节食欲和能量代谢。IGF-1与细胞增殖和生长密切相关,而IGFBP-3则是IGF-1的运载蛋白,VD和重

组人生长激素联合治疗特发性矮小症患者可能通过多个途径影响生长因子和激素水平^[15],从而降低患儿 Ghrelin 水平,提高 IGF-1 和 IGFBP-3 水平。

综上所述,VD 联合重组人生长激素治疗可以有效改善特发性矮小症患者的生长发育情况、骨代谢水平和甲状腺功能,降低患儿 Ghrelin 水平,提高 IGF-1 和 IGFBP-3 水平,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] 邹海英,胡云,熊婷,等.重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(19):2761-2765.
- [2] 叶丽,陈彬,王玲.特发性矮小症儿童血清 IGFBP-3、25(OH)D、Nesfatin-1 和骨钙素水平及其临床意义[J].中南医学科学杂志,2024,52(1):106-109.
- [3] 冯斌,张超.金匮肾气丸配合 rhGH 对特发性矮小症患者生长速度及其相关生化指标血清水平的影响观察[J].时珍国医国药,2020,31(8):1852-1854.
- [4] 余蓉蓉,张小燕.矮小症患者血清维生素 D、相关元素及其与患儿体格、生长激素、胰岛素样生长因子-1 的相关性[J].中国现代医学杂志,2022,32(9):78-83.
- [5] 刘舒慧,占文君,胡小娟,等.赖氨酸 B₁₂、维生素 D₃ 联合重组人生长激素治疗矮小症的效果分析[J].中国现代医学杂志,2023,33(6):77-81.
- [6] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学(第7版)(上下)(精)[M].北京:人民卫生出版社,2012.
- [7] 董涵涵,李蒙蒙,孙萌,等.重组人生长激素治疗对特发性矮小症儿童血清 Klotho 和成纤维细胞生长因子 23 的影响[J].中国当代儿科杂志,2023,25(11):1143-1149.
- [8] 夏丹,姜利,邵忠雯.自我决定理论的护理在维持性血液透析继发甲状旁腺功能亢进患者中的干预效果[J].护理实践与研究,2022,19(21):3227-3232.
- [9] 杨启航,蒲锐,陈子扬,等.肠道菌群代谢物在肥胖调控中的作用与机制[J].中国组织工程研究,2024,28(2):308-314.
- [10] 刘舒慧,占文君,胡小娟,等.赖氨酸 B₁₂、维生素 D₃ 联合重组人生长激素治疗矮小症的效果分析[J].中国现代医学杂志,2023,33(6):77-81.
- [11] 李堂.生长激素激发试验和胰岛素样生长因子 1 水平检测对生长激素缺乏症的诊断意义和思考[J].中国当代儿科杂志,2023,25(12):1193-1197.
- [12] 孙菁,廖健,孙江龄,等.重组人生长激素促进人牙髓干细胞的成骨分化[J].中国组织工程研究,2024,28(1):56-61.
- [13] 刘舒慧,占文君,胡小娟,等.赖氨酸 B₁₂、维生素 D₃ 联合重组人生长激素治疗矮小症的效果分析[J].中国现代医学杂志,2023,33(6):77-81.
- [14] 宋苗苗,宫蕾,赵彬,等.伴消化道症状特发性矮小症患者 Hp 感染及其与血循环 ghrelin、RX-1 和瘦素水平的关系[J].中华医院感染学杂志,2024,34(3):421-425.
- [15] 魏秀芳,张越英,晏智萍,等.重组人生长激素治疗不同垂体发育状况生长激素缺乏症患者疗效的前瞻性研究[J].中国当代儿科杂志,2023,25(8):800-804.

(上接第 1951 页)

- [4] So S, Yamaguchi W, Murabayashi N, et al. Effect of moderately increased thyroid-stimulating hormone levels and presence of thyroid antibodies on pregnancy among infertile women[J]. Reprod Med Biol, 2019, 19(1):82-88.
- [5] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第版)编写委员会,中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会.妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版)[J].中华内分泌代谢杂志,2019,35(8):636-665.
- [6] Korevaar TI, de Rijke YB, Chaker L, et al. Stimulation of Thyroid Function by Human Chorionic Gonadotropin During Pregnancy: A Risk Factor for Thyroid Disease and a Mechanism for Known Risk Factors[J]. Thyroid, 2017, 27(3):440-450.
- [7] Hubalewska-Dydejczyk A, Duntas L, Gilis-Januszewska A. Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium[J]. Hormones (Athens), 2020, 19(1):47-53.
- [8] Castillo C, Lustig N, Margozzini P, et al. Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges in the First Trimester of Pregnancy in an Iodine-Sufficient Country[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2018, 33(4):466-472.
- [9] Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism[J]. Endocrine, 2019, 66(1):18-26.
- [10] Yang Y, Hou Y, Wang H, et al. Maternal Thyroid Dysfunction and Gestational Anemia Risk: Meta-Analysis and New Data[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:201.
- [11] 孔祥琴,赵艳晖.妊娠期低甲状腺素血症的临床特征及影响因素分析[J].中国妇幼保健,2020,35(11):1989-1991.
- [12] 周秀秀.妊娠合并甲状腺功能减退的危险因素及对妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2022,37(1):110-113.
- [13] 张爽,李楠,李卫芹,等.妊娠前半期孕妇碘营养状况和亚临床甲状腺功能减退及甲状腺抗体的关系[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(1):38-43.
- [14] 王慧,王丽,陈健,等.育龄妇女孕前甲状腺功能检测结果及其影响因素分析[J].中国妇幼保健研究,2021,32(3):443-447.
- [15] 徐永涛,范刚,徐苗苗.孕早期孕妇甲状腺激素水平异常现状及影响因素研究[J].华南预防医学,2021,47(6):706-709.
- [16] Luo J, Wang X, Yuan L, et al. Iron Deficiency, a Risk Factor of Thyroid Disorders in Reproductive-Age and Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:629831.

·论著·

慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清 Notch1、Caspase-3、ROS 水平与病情严重程度及预后的关系

张铭¹ 柴沛^{2*}

[摘要] 目的 研究慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者血清 Notch1、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)、活性氧簇(ROS)水平与病情严重程度及预后的关系。方法 选取2022年1月至2024年1月黄河三门峡医院住院治疗的96例AECOPD患者作为AECOPD组,同期门诊收治的60例稳定期COPD患者作为稳定期COPD组,同期体检的60名健康志愿者作为对照组。评估AECOPD病情并分为轻度亚组、中度亚组和重度亚组,评估AECOPD的疗效并分为有效亚组和无效亚组。检测血清Notch1、Caspase-3、ROS水平,比较三组间及各亚组间血清指标的差异,分析血清指标对AECOPD患者治疗预后的预测作用。结果 血清Notch1、Caspase-3、ROS水平的比较,AECOPD组>稳定期COPD组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);重度亚组>中度亚组>轻度亚组,差异有统计学意义($P<0.05$);无效亚组高于有效亚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清Notch1、Caspase-3、ROS水平单独及联合预测AECOPD患者治疗预后的曲线下面积(AUC)为0.754、0.626、0.846、0.976,联合预测的AUC大于单独预测($P<0.05$)。结论 AECOPD患者血清Notch1、Caspase-3、ROS水平与病情加重有关,并且对治疗预后具有预测作用。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重; Notch1; 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3; 活性氧簇

Relationship between serum notch1, caspase-3, ROS levels and the severity and prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Ming¹, CHAI Pei^{2*}

(1. Staff Medical Outpatient Department of Sanmenxia Yellow River Pearl (Group) Co., Ltd., Sanmenxia, Henan, China, 472000; 2. Yellow River Sanmenxia Hospital, Sanmenxia, Henan, China, 472000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum levels of notch1, cysteinyl aspartate specific proteinase-3 (Caspase-3) and reactive oxygen species (ROS) and the severity and prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** 96 patients with AECOPD hospitalized at Sanmenxia Hospital of the Yellow River from January 2022 to January 2024 were selected as the AECOPD group, 60 patients with stable COPD admitted to the outpatient department during the same period were selected as the stable COPD group, and 60 healthy volunteers who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The condition of AECOPD was evaluated and divided into mild subgroup, moderate subgroup and severe subgroups. The efficacy of AECOPD was evaluated and divided into effective and ineffective subgroups. The levels of serum notch1, caspase-3 and ROS were detected, and the differences in serum indicators among the three groups and among the subgroups were compared, the predictive effect of serum indicators on the treatment prognosis of AECOPD patients was analyzed. **Results** The comparison of levels of serum notch1, caspase-3 and ROS were AECOPD group > stable COPD group > control group, the difference was statistically significant ($F=137.485, 207.391, 155.692, P<0.05$), severe subgroup > moderate subgroup > mild subgroup, the difference was statistically significant ($F=43.595,$

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LBHC21210765)

作者单位:1.三门峡黄河明珠(集团)有限公司职工医疗门诊部,河南,三门峡472000

2.黄河三门峡医院,河南,三门峡472000

*通信作者:柴沛, E-mail:chaipei2007@126.com

31.586, 53.182, $P < 0.05$), the ineffective subgroup was higher than the effective subgroup, and the difference was statistically significant ($t = 4.586, 2.289, 5.937, P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum notch1, caspase-3 and ROS levels independently and jointly predicted the prognosis of AECOPD patients were 0.754, 0.626, 0.846, 0.976, and the AUC of combined prediction was greater than that of single prediction ($Z = 5.856, 7.322, 4.552, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum notch1, caspase-3 and ROS in AECOPD patients are related to the exacerbation of the disease and can serve as predictors of prognosis.

[KEY WORDS] COPD; Notch1; Caspase-3; ROS

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是常见的呼吸系统慢性疾病, 稳定期和急性加重期交替出现, 气流受限进行性加重。COPD急性加重(acute aggravation of COPD, AECOPD)多由感染诱发, 会导致肺功能迅速下降、严重时危及生命安全^[1,2]。在临床实践中, 准确评估AECOPD的严重程度及治疗预后对制定治疗方案具有重要参考意义。AECOPD的发生发展涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等多种生物学因素。研究资料显示, Notch1信号通路在COPD大鼠中参与氧化应激与细胞凋亡的调控, 干扰Notch1表达能够改善COPD大鼠的肺组织病理改变, 同时抑制凋亡因子含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(cysteiny aspartate specific proteinase-3, Caspase-3)表达、减少氧化应激介质活性氧簇(Reactive oxygen species, ROS)生成^[3]。本研究对AECOPD患者血清Notch1、Caspase-3、ROS水平与病情严重程度及预后的关系展开探索, 旨在发现评估AECOPD病情及预后新的血清标志物。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年1月至2024年1月黄河三门峡医院住院治疗的AECOPD患者, 纳入标准: ①符合指南中AECOPD的诊断标准^[4]; ②入院后24 h内留取空腹血清样本; ③研究所需的资料完整; ④接受规范治疗, 有明确的治疗疗效结论。排除标准: ①合并肺部以外的其他部位感染; ②合并肺癌、支气管扩张、肺结核等其他肺部疾病; ③合并免疫功能缺陷或正在使用激素治疗; ④合并心肝肾功能不全。共纳入96例患者, 作为AECOPD组。选择同期门诊收治的60例稳定期COPD患者作为稳定期COPD组, 选择同期体检的60名健康志愿者作为对照组。本研究获得医院临床伦理委员会批准。所有受试者均签署知情同意书。

AECOPD组的年龄(60.31 ± 6.79)岁, 男性61例、女性35例, 平均体质量指数($22.95 \pm 3.58 \text{ kg/m}^2$), 病程(4.12 ± 0.62)年; 稳定期COPD组的年龄(58.94 ± 6.35)岁, 男性36例、女性24例, 平均体质量指数(22.61 ± 3.44) kg/m^2 , 病程(3.95 ± 0.58)年; 对照组的年龄(57.96 ± 6.52)岁, 男性35例、女性25例, 平均体质量指数(22.49 ± 3.29) kg/m^2 。三组间各项一般资料的比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 AECOPD的病情评估^[4]

根据指南^[4]进行AECOPD病情严重程度的评估, 无呼吸衰竭的AECOPD患者作为轻度亚组($n = 34$), 合并急性呼吸衰竭、但未危及生命的AECOPD患者作为中度亚组($n = 42$), 合并急性呼吸衰竭且危及生命的AECOPD患者作为重度亚组($n = 20$)。同时, 参照指南^[4], 根据入院后24 h内的各项指标计算急性生理与慢性健康评分II(acute physiology and chronic health evaluation scoring system II, APACHE II)。

1.2.2 血清指标检测

AECOPD患者入院后24 h内抽取空腹静脉血5 mL, 稳定期COPD患者和健康志愿者于入组当天抽取空腹静脉血5 mL, 在高速离心机中按照半径10 cm、转速3 000 r/min、时间10 min离心, 分离血清, 采用酶联免疫吸附法检测血清中Notch1、Caspase-3、ROS的水平。人Notch1试剂盒(批号: EK1364)购自杭州联科生物技术股份有限公司, 人Caspase-3试剂盒(批号: ZC-32471)购自上海茁彩生物科技有限公司, 人ROS试剂盒(批号: A098751)自上海抚生实业有限公司。

1.2.3 治疗预后的判断

参照指南^[4]及文献^[5], 对AECOPD患者进行规范化治疗, 评估治疗效果并分为有效亚组($n = 66$)和无效亚组($n = 30$)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计学处理, 计数资料

用 $n(\%)$ 描述,用卡方检验;计量资料符合正态分布、用 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,三组间比较采用ANOVA单因素分析、两两比较采用SNK检验,两组间比较采用 t 检验。采用Prism6.0软件进行受试者工作特征(ROC)曲线的制图和分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清Notch1、Caspase-3、ROS水平的比较
三者受试者血清Notch1、Caspase-3、ROS水平的比较:AECOPD组>稳定期COPD组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 各组血清Notch1、Caspase-3、ROS水平的比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of serum levels of Notch1, Caspase-3 and ROS in each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Notch1 (ng/mL)	Caspase-3 (ng/mL)	ROS (U/mL)
AECOPD组	96	1.29±0.42 ^{ab}	6.74±1.22 ^{ab}	22.96±5.83 ^{ab}
稳定期COPD组	60	0.87±0.15 ^a	4.45±0.86 ^a	11.05±3.32 ^a
对照组	60	0.54±0.07	1.51±0.32	7.71±1.19
F 值		124.725	564.790	273.323
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与稳定期COPD组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 AECOPD组中不同病情严重程度亚组血清Notch1、Caspase-3、ROS水平的比较

AECOPD组中不同病情严重程度亚组血清Notch1、Caspase-3、ROS水平的比较,重度亚组>中度亚组>轻度亚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 AECOPD组中不同病情严重程度亚组血清Notch1、Caspase-3、ROS水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of Notch1, Caspase-3 and ROS in different disease severity subgroups of AECOPD group ($\bar{x}\pm s$)

AECOPD 亚组	n	Notch1 (ng/mL)	Caspase-3 (ng/mL)	ROS (U/mL)
重度亚组	20	1.50±0.44 ^{ab}	7.44±1.35 ^{ab}	26.79±5.68 ^{ab}
中度亚组	42	1.31±0.40 ^a	6.85±0.98 ^a	23.05±5.11 ^a
轻度亚组	34	1.14±0.33	6.18±0.84	20.59±4.69
F 值		43.595	31.586	53.182
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度亚组比较,^a $P<0.05$;与中度亚组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 AECOPD组患者血清Notch1、Caspase-3、ROS水平与APACHE II评分的相关性

AECOPD组患者的APACHE II评分为(19.28±2.69)。经Pearson检验,AECOPD组患者血清

Notch1、Caspase-3、ROS水平与APACHE II评分呈正相关($r=0.412, 0.383, 0.377, P<0.05$)。

2.4 AECOPD组中不同治疗结局亚组血清Notch1、Caspase-3、ROS水平的比较

AECOPD组中无效亚组的血清Notch1、Caspase-3、ROS水平高于有效亚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 AECOPD组中不同治疗结局亚组血清Notch1、Caspase-3、ROS水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum levels of Notch1, Caspase-3 and ROS in different treatment outcome subgroups in AECOPD group ($\bar{x}\pm s$)

AECOPD 亚组	n	Notch1 (ng/mL)	Caspase-3 (ng/mL)	ROS (U/mL)
无效亚组	30	1.55±0.39	7.15±0.96	27.45±5.18
有效亚组	66	1.17±0.37	6.55±1.28	20.92±4.91
t 值		4.586	2.289	5.937
P 值		<0.001	0.024	<0.001

2.5 血清Notch1、Caspase-3、ROS水平对AECOPD患者治疗预后的预测作用

经ROC曲线分析及Delong检验,血清Notch1、Caspase-3、ROS水平对AECOPD患者治疗预后具有预测作用,联合预测的AUC大于单独预测($Z=5.856, 7.322, 4.552, P<0.05$)。见表4、图1。

表4 血清Notch1、Caspase-3、ROS水平对AECOPD患者治疗结局的预测作用

Table 4 Predictive effects of serum Notch1, Caspase-3 and ROS levels on treatment outcomes in AECOPD patients

指标	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P 值
Notch1	0.754	0.654~0.855	71.21	70.00	<0.001
Caspase-3	0.626	0.515~0.738	46.97	83.33	0.048
ROS	0.846	0.764~0.927	75.76	83.33	<0.001
联合	0.976	0.956~0.996	91.78	92.31	<0.001

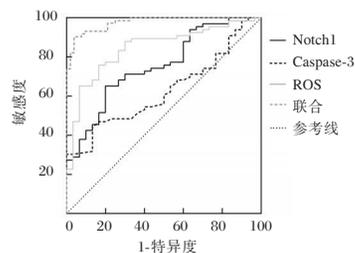


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

AECOPD是COPD发生发展过程中病情急性加重的阶段,多由感染诱发,如不及时处置和治

疗,会出现呼吸衰竭、严重者甚至死亡。在临床实践中,对 AECOPD 进行及时正确的处置依赖于准确的评估病情严重程度及治疗预后。随着近年来对 COPD 分子生物学研究的不断深入,除炎症反应外,氧化应激、细胞凋亡等生物学环节在 COPD 发生发展中的作用被越来越多研究证实^[6-7]。相关临床研究也报道了氧化应激标志物、细胞凋亡标志物在 COPD 中的应用价值^[8-9]。本研究以 Notch1 信号通路调控氧化应激和细胞凋亡为切入点,以 Notch1、Caspase-3、ROS 为血清标志物展开分析,结果显示:AECOPD 患者和稳定期 COPD 患者的血清 Notch1、Caspase-3、ROS 水平均较健康志愿者升高,并且 AECOPD 患者血清中以上三项血清指标的升高较稳定期 COPD 患者更显著。这一结果表明在 COPD 病情由稳定期发展至急性加重期的过程中,血清 Notch1、Caspase-3、ROS 增多,反映氧化应激、细胞凋亡的激活参与 COPD 病情由稳定期发展至急性加重期的过程,与既往相关研究的结果一致^[6-7];同时也提示 Notch1、Caspase-3、ROS 三项指标有望成为 AECOPD 的评估标志物。

Notch1 是 Notch 家族中研究最广泛的成员,其在体内分布广泛、生物学作用多样。在心血管系统、呼吸系统、肾脏系统中,Notch1 通过促炎、促凋亡、促氧化应激等生物学作用参与冠心病、COPD、慢性肾脏病等疾病的发生发展,能够加重心肌组织、肺泡上皮细胞、肾组织的病理损伤^[10-12]。COPD 相关的动物实验表明:COPD 大鼠肺组织中 Notch1 的表达水平增加,干扰 Notch1 表达使 COPD 大鼠的肺组织病理改变明显改善,同时抑制 ROS 生成和 Caspase-3 表达^[4]。这一结果提示 Notch1 可能通过促进 ROS 生成和 Caspase-3 表达的方式激活氧化应激和细胞凋亡,进而引起 COPD 的进展。本研究对 AECOPD 患者的血清指标进行亚组分析,结果显示:随着 AECOPD 病情加重,患者的血清 Notch1、Caspase-3、ROS 水平增加,这一结果与动物实验中 COPD 大鼠体内 Notch1、Caspase-3、ROS 增加的结果一致^[4];进一步对血清指标进行相关性分析,结果显示:AECOPD 患者的血清 Notch1、Caspase-3、ROS 水平与 APACHE II 评分呈正相关。以上结果表明 AECOPD 患者血清 Notch1、Caspase-3、ROS 水平增加与病情加重有关,可能的分子机制是 Notch1 增多是 Caspase-3 介导的细胞凋亡和 ROS 介导的氧化应

激发生激活,进而使肺组织病理改变加重并导致 AECOPD 病情加重。

AECOPD 的常见诱因是感染,所涉及的生物学环节除炎症反应外,还有氧化应激和细胞凋亡。ROS 是引起氧化应激的主要介质,能够与生物膜中的脂质、蛋白质发生氧化反应,进而引起细胞结构损伤;Caspase-3 是细胞凋亡的执行分子,上游缺血缺氧、感染刺激等不同凋亡信号均通过上调 Caspase-3 表达的方式引起细胞凋亡。ROS 和 Caspase-3 增多会导致局部组织的氧化应激和细胞凋亡过度激活,进而导致组织损伤^[13]。本研究将 Notch1 及受其调控的 Caspase-3、ROS 用于 AECOPD 治疗预后的预测,与治疗后有有效的患者比较,无效患者的血清 Notch1、Caspase-3、ROS 水平更高。经 ROC 曲线分析,血清 Notch1、Caspase-3、ROS 对 AECOPD 的治疗预后具有预测作用,并且三项血清指标联合预测具有更高的 AUC,其预测作用优于单一指标。

综上所述,AECOPD 患者血清 Notch1、Caspase-3、ROS 水平与病情加重有关,并且对治疗预后具有预测作用。

参考文献

- [1] Jacobsen PA, Kragholm KH, Torp-Pedersen C, et al. Employment Status, Readmission and Mortality After Acute Exacerbation of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 5(16): 2257-2265.
- [2] Montagnani A, Mathieu G, Pomero F, et al. Hospitalization and mortality for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an Italian population-based study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12):6899-6907.
- [3] 徐佳,丁凌,王海燕,等. Notch1 干扰对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织中细胞凋亡的影响及机制研究[J]. *浙江医学*, 2024, 46(10): 1017-1021.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [5] 高玲玲,张晓东,王丽兵,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者 ESR、PCT、IL-8 变化及其联合检测价值分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(1): 183-186, 190.
- [6] Raby KL, Michaeloudes C, Tonkin J, et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD [J]. *Front Immunol*, 2023, 13(14): 1201658.
- [7] Bollenbecker S, Heitman K, Czaya B, et al. Phosphate induces inflammation and exacerbates injury from cigarette smoke in the bronchial epithelium [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 4898.

(下转第 1969 页)

急性缺血性脑卒中患者LCR与病情、短期预后的关系

李文文¹ 蒋锋^{2*} 牟春英¹ 刘茹¹ 纪芳¹

[摘要] 目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者淋巴细胞/C反应蛋白比值(LCR)与病情、短期预后的关系。方法 选取2022年8月至2023年7月西安交通大学第一附属医院收治的102例AIS患者,根据美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)将其分为轻度组($n=34$)、中度组($n=52$)、重度组($n=16$),根据随访3个月的预后将其分为预后良好组($n=77$)和预后不良组($n=25$)。比较不同病情、不同短期预后AIS患者外周血淋巴细胞(LYM)、C反应蛋白(CRP)、LCR水平;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估外周血LYM、CRP、LCR对AIS患者短期预后的预测价值;采用多因素Logistic回归模型探讨AIS患者短期预后的影响因素。结果 外周血LYM、LCR水平:轻度组>中度组>重度组,外周血CRP水平:轻度组<中度组<重度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组外周血LYM、LCR水平低于预后良好组,外周血CRP水平高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。外周血LYM、CRP、LCR预测AIS患者短期预后的曲线下面积(AUC)分别为0.752、0.869、0.902。预后不良组年龄 ≥ 60 岁占比、糖尿病史占比、发病至入院时间、入院时NIHSS评分、病灶最大直径大于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄 ≥ 60 岁、发病至入院时间 ≥ 6 h、入院时NIHSS评分 ≥ 20 分、LCR水平降低是AIS患者短期预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。结论 外周血LCR水平降低与AIS患者病情加重、短期预后不良有关,并且对患者短期预后具有一定的预测价值。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;淋巴细胞/C反应蛋白比值

Relationship between LCR and disease and short-term prognosis in cases with acute ischemic stroke

LI Wenwen¹, JIANG Feng^{2*}, MOU Chunying¹, LIU Ru¹, JI Fang¹

(1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China, 710061; 2. Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710068)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between lymphocyte/C-reactive protein ratio (LCR) and disease condition and short-term prognosis in cases with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 102 AIS patients were admitted to our hospital from August 2022 to July 2023 and were selected as the subjects of this study. They were divided into three groups: mild group ($n=34$), moderate group ($n=52$) and severe group ($n=16$) based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Additionally, they were categorized into a good prognosis group ($n=77$) and a bad prognosis group ($n=25$) based on their 3-month follow-up prognosis. The levels of peripheral blood lymphocytes (LYM), C-reactive protein (CRP) and LCR in AIS patients with different conditions and short-term prognoses were compared. The predictive value of peripheral blood LYM, CRP, and LCR in AIS patients was evaluated using ROC analysis. Furthermore, factors affecting the short-term prognosis of AIS patients were investigated through binary logistic stepwise regression analysis. **Results** The levels of LYM and LCR in peripheral blood were as follows: mild group > moderate group > severe group. While the levels of CRP in peripheral blood were as follows: mild group < moderate

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究项目(2022JM-594)

作者单位:1. 西安交通大学第一附属医院神经内科,陕西,西安 710061

2. 陕西省人民医院神经内科,陕西,西安 710068

*通信作者:蒋锋, E-mail:jiangfdoc@163.com

group <severe group ($P<0.05$). The levels of peripheral blood LYM and LCR in the poor prognosis group were lower compared with the good prognosis group, and the levels of peripheral blood CRP were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of peripheral blood LYM, CRP, and LCR in predicting the short-term prognosis of AIS patients were 0.752, 0.869, and 0.902, respectively. The proportion of individuals aged ≥ 60 years in the poor prognosis group, the proportion of diabetes history, the time from onset to admission, the NIHSS score at admission, and the maximum lesion diameter in the poor prognosis group were higher compared with the good prognosis group ($P<0.05$). Age ≥ 60 years old, time from onset to admission ≥ 6 h, NIHSS score ≥ 20 at admission, and lower LCR level were identified as risk factors for prognosis in AIS cases ($P<0.05$). **Conclusion** The decrease in LCR levels in peripheral blood is associated with the aggravation of AIS patients and a poor short-term prognosis. It also has a certain predictive value for short-term prognosis.

[KEY WORDS] Acute ischemic stroke; Lymphocyte/C-reactive protein ratio

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 具有高发病率、高致残率、高致死率及高复发率的特点, 严重危害人类健康。脑缺血发生后, 改善脑部血流供应是治疗重点, 但血流改善后所引发的缺血再灌注损伤一直是临床治疗的难点^[1]。文献报道, 多种机制参与了缺血再灌注损伤, 如氧自由基、炎症反应、钙离子超载、NO及凋亡等, 其中炎症反应是AIS发生和发展的重要病理机制之一^[2]。既往文献报道显示, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)等炎症标记物在AIS诊断和预后评估中具有较高的应用价值^[3-4]。淋巴细胞/C反应蛋白比值(lymphocyte/C-reactive protein ratio, LCR)是在现有指标[淋巴细胞(lymphocyte, LYM)、CRP]的基础上进行简单计算和加工得到的新型炎症标记物, 可作为恶性肿瘤的预后预测因子^[5]。本研究主要探讨AIS患者LCR与病情、短期预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年8月至2023年7月西安交通大学第一附属医院收治的102例AIS患者, 根据美国国立卫生研究院脑卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)^[6]将其分为轻度组(NIHSS评分: <5 分, $n=34$)、中度组(NIHSS评分: $\geq 5\sim 20$ 分, $n=52$)、重度组(NIHSS评分: ≥ 20 分, $n=16$)。纳入标准: ①入组患者年龄区间介于18~83岁范围内; ②AIS^[7]符合相关诊断标准者, 发病至送入医院时间 <6 h; ③病历资料完整, 依从性良好; ④家属对本研究知情同意。排除标准: ①合并肿瘤相关疾病、精神障碍、重要脏器不全等其他疾病者; ②剔除AIS复发患者; ③其他影响外周血中

“LCR”浓度测定的因素(如合并感染性疾病、长期服用免疫抑制剂、营养不良等); ④随访中途脱落者。本院医学伦理委员已审核批准本次试验。

1.2 方法

1.2.1 外周血指标检测

采集AIS患者入院即刻的静脉血标本4 mL, 采用全自动血细胞分析仪(上海艇灿医疗器械有限公司, 型号:WD-3000)检测外周血LYM水平, 采用全自动生化分析仪(山东科迈德生物技术有限公司, 型号:DS-301)检测外周血CRP水平, 并计算二者比值(LCR), 计算公式如下: $LCR=LYM/CRP$ 。

1.2.2 短期预后评估及分组

采用改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)^[8]对AIS患者随访3个月后的预后进行评估, 将其分为预后良好组(mRS评分: <3 分, $n=77$)和预后不良组(mRS评分: $\geq 3\sim 6$ 分, $n=25$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据。呈正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述, 两组间比较行 t 检验, 三组及以上间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用SNK- q 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 描述, 行 χ^2 检验; 采用受试者工作特性(ROC)曲线评估外周血LYM、CRP、LCR对AIS患者短期预后的预测价值; 采用多因素Logistic回归分析探讨AIS患者短期预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情AIS患者外周血LYM、CRP、LCR水平比较

外周血LYM、LCR水平: 轻度组 $>$ 中度组 $>$ 重度组, 外周血CRP水平: 轻度组 $<$ 中度组 $<$ 重度组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 不同病情 AIS 患者外周血 LYM、CRP、LCR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of peripheral blood levels of LYM, CRP, and LCR in AIS patients with different conditions ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LYM($\times 10^9$)	CRP(mg/L)	LCR
轻度组	34	3.61 \pm 0.46	13.05 \pm 2.14	0.29 \pm 0.13
中度组	52	2.97 \pm 0.31 ^a	17.69 \pm 2.82 ^a	0.18 \pm 0.04 ^b
重度组	16	2.11 \pm 0.24 ^{ab}	24.55 \pm 3.16 ^{ab}	0.09 \pm 0.01 ^{ab}
F 值		97.860	102.362	38.11
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

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

2.2 不同短期预后 AIS 患者外周血 LYM、CRP、LCR 水平比较

预后不良组外周血 LYM、LCR 水平低于预后良好组,外周血 CRP 水平高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表2 不同短期预后 AIS 患者外周血 LYM、CRP、LCR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of peripheral blood LYM, CRP, and LCR levels in AIS patients with different short-term prognoses ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LYM($\times 10^9$)	CRP(mg/L)	LCR
预后良好组	77	3.46 \pm 0.67	15.82 \pm 2.49	0.23 \pm 0.10
预后不良组	25	1.78 \pm 0.15	21.53 \pm 3.11	0.12 \pm 0.05
t 值		12.397	9.353	5.277
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 外周血 LYM、CRP、LCR 对 AIS 患者短期预后的预测价值

外周血 LYM、CRP、LCR 预测 AIS 患者短期预后 AUC 分别为 0.752、0.869、0.902。见表 3。

表3 外周血 LYM、CRP、LCR 对 AIS 患者短期预后的预测价值

Table 3 The predictive value of peripheral blood LYM, CRP, and LCR for short-term prognosis in AIS patients

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度 (%)	灵敏度 (%)
LYM	0.752	0.701~0.805	2.62 $\times 10^9$	56.83	91.82
CRP	0.869	0.817~0.921	18.68 mg/L	67.21	91.82
LCR	0.902	0.849~0.955	0.18	86.93	84.77

2.4 AIS 患者短期预后的单因素分析

预后不良组年龄 ≥ 60 岁占比、糖尿病史占比、发病至入院时间、入院时 NIHSS 评分、病灶最大直径大于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表4 AIS 患者短期预后的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 4 Univariate analysis of short-term prognosis in AIS patients [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

维度	预后良好组 (n=77)	预后不良组 (n=25)	t/ χ^2 值	P 值
性别				
男	41(53.25)	12(48.00)	0.208	0.648
女	36(46.75)	13(52.00)		
年龄				
<60 岁	49(63.64)	10(40.00)	4.324	0.038
≥ 60 岁	28(36.36)	15(60.00)		
体质量指数(kg/m ²)	22.71 \pm 4.26	22.58 \pm 4.23	0.133	0.895
吸烟	37(48.05)	11(44.00)	0.124	0.724
饮酒	52(67.53)	18(72.00)	0.175	0.676
高血压史	37(48.05)	14(56.00)	0.477	0.490
糖尿病史	13(16.88)	9(36.00)	4.077	0.043
梗死部位				
皮质	31(40.26)	10(40.00)	0.443	0.801
皮质下	26(33.77)	7(28.00)		
脑干或小脑	20(25.97)	8(32.00)		
发病至入院时间(h)	3.54 \pm 0.47	4.34 \pm 0.82	6.057	<0.001
入院时 NIHSS 评分(分)	12.85 \pm 1.57	18.44 \pm 2.53	13.152	<0.001
病灶最大直径(cm)	3.27 \pm 0.44	4.92 \pm 0.61	14.741	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	4.83 \pm 0.67	4.97 \pm 0.69	0.901	0.370
甘油三酯(mmol/L)	1.59 \pm 0.21	1.63 \pm 0.23	0.808	0.421
HDL-C(mmol/L)	0.92 \pm 0.12	0.78 \pm 0.06	1.913	0.059
LDL-C(mmol/L)	4.22 \pm 0.71	4.51 \pm 0.74	1.756	0.082

2.5 AIS 患者短期预后的多因素回归分析

以 AIS 患者短期预后为因变量(预后良好=0;预后不良=1),以单因素分析有意义的指标、LYM、CRP、LCR 为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果显示,年龄 ≥ 60 岁、发病至入院时间 ≥ 6 h、入院时 NIHSS 评分 ≥ 20 分、LCR 水平降低是 AIS 患者短期预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

由于我国人口老龄化速度加快、居民不健康生活方式流行,导致 AIS 的发病率呈现逐年攀升态势,其防治工作任重道远。对于 AIS 患者而言,在黄金抢救时间内得到救治是挽救生命的关键所在。针对这一类型患者目前临床多借助影像学检查和某些量表来评估病情和预后情况,存在滞后性、非特异性等弊端,临床应用受到一定的限制^[9]。因此,寻找和发现与 AIS 患者病情与预后相关的生物标记物,具有重要的临床价值和意义。

LYM、CRP 是临床常规化验参数,前者是体积最小的一种白细胞,主要负责执行机体的特异性免疫功能,其检测值偏低意味着机体免疫力水平下降;后者是急性时相反应蛋白家族的重要一员,

表5 AIS患者短期预后的多因素 Logistic 回归分析
Table 5 Multivariate logistic regression analysis of short-term prognosis in AIS patients

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
年龄	<60岁=0; ≥60岁=1	0.636	0.169	14.163	1.889(1.356~2.631)	<0.001
糖尿病史	无=0; 有=1	0.424	0.232	3.340	1.528(0.970~2.408)	0.068
发病至入院时间	<6 h=0; ≥6 h=1	0.715	0.178	16.135	2.044(1.442~2.898)	<0.001
入院时NIHSS评分	<20分=0; ≥20分=1	0.926	0.211	19.260	2.524(1.669~3.817)	<0.001
病灶最大直径	<5 cm=0; ≥5 cm=1	0.385	0.212	3.298	1.470(0.970~2.227)	0.069
LYM	<2.62×10 ⁹ =0; ≥2.62×10 ⁹ =1	-0.402	0.231	3.029	0.669(0.425~1.052)	0.082
CRP	<18.68 mg/L=0; ≥18.68 mg/L=1	0.511	0.274	3.478	1.667(0.974~2.852)	0.062
LCR	<0.18=0; ≥0.18=1	-1.108	0.237	21.957	0.330(0.208~0.525)	<0.001

在病原菌入侵或组织损伤后,其水平会在短时间内高出正常值的几十倍,甚至几百倍^[10]。有研究发现,CRP在AIS患者中表达明显上升,并且与患者病情及梗死面积显著相关^[11]。LCR用LYM除以CRP表示,是一种能够评价机体炎症反应和免疫反应激活程度的新型标记物,这种新型标记物有许多优点,比如检验成本低、重复性好、特异度高等,在疾病诊断和预后评估中具有一定的优势。目前大多数与LCR相关的研究都集中在恶性肿瘤领域。程杨等^[12]人对胆囊癌患者术前LCR水平进行了检测,结果发现LCR≤0.275是胆囊癌患者术后复发的独立危险因素,并且可以作为预测患者术后复发的新型指标。Lu等^[13]研究显示,LCR水平降低是影响肝内胆管癌患者总生存率的独立危险因素。

本研究发现,轻、中、重度组外周血LCR水平逐渐降低;预后不良组外周血LCR水平低于预后良好组;LCR水平降低是AIS患者短期预后不良的独立危险因素。这说明外周血LCR水平降低可能与AIS患者病情进展、短期不良预后有关。分析原因:LCR水平降低提示LYM检测值偏低,而CRP检测值偏高。炎症反应是AIS的始动因素,在AIS发生、发展过程中,患者体内炎症反应逐渐增强,促进LYM凋亡,刺激CRP合成,故LYM水平明显降低,CRP水平明显升高。LYM对缺血的脑组织具有一定的保护作用,主要通过分泌各种抗炎细胞因子、组织因子来完成^[14]。当LYM水平降低时,意味着AIS患者存在免疫功能下降的情况,可进一步加重炎症反应,导致病情进展速度加快,不利于预后。外周血CRP水平持续升高可使单核细胞被异常激活,导致大量的组织因子生成并释放进入血液,对血管内皮细胞造成直接伤害,引起血栓形成,从而加重脑缺血的程度^[15]。由此可见,LCR在评估AIS患者病情和预后中有着重要的临床价值。本研究ROC曲线显示,外周血LYM、CRP预测AIS患者短期预后的AUC分别为0.752、0.869,

特异度分别为56.83%、67.21%;而二者比值(LCR)预测的AUC为0.902,特异度为86.93%。说明外周血LCR预测AIS患者短期预后的效能相较于单独使用外周血LYM或CRP预测更高,监测其水平变化可为临床治疗提供可靠的参考依据。

综上所述,外周血LCR水平降低与AIS患者病情加重、短期预后不良有关,并且对患者短期预后具有一定的预测价值。

参考文献

- [1] 赵晶,徐平.依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及对炎症因子的影响[J].江苏大学学报(医学版),2019,29(2):176-178.
- [2] 孟丽霞,郝海涛,申红梅.FGF23、ANGPTL4、Apelin-13与急性缺血性脑卒中患者病情及溶栓治疗短期预后的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(2):308-312.
- [3] 步霄,贾师捷,周叶,等.急性缺血性脑卒中患者血清CRP、TNF- α 、IL-1 β 、HIF-1 α 、NSE、SAA对神经功能损伤的诊断价值[J].广东医学,2021,42(1):90-95.
- [4] 张玉敏,周琪,顾全,等.血清脂蛋白a、中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性缺血性脑卒中患者短期预后的预测价值[J].中国老年学杂志,2021,41(5):933-936.
- [5] Lu LH, Wei W, Li SH, et al. The lymphocyte-C-reactive protein ratio as the optimal inflammation-based score in patients with hepatocellular carcinoma underwent TACE [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(4):5358-5368.
- [6] Yamal JM, Grotta JC. National Institutes of Health Stroke Scale as an Outcome Measure for Acute Stroke Trials [J]. Stroke, 2021, 52(1):142-143.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [8] 韩莉,冯方,金歌,等.血清NT-proBNP和Galectin-3水平对急性缺血性脑卒中患者预后的影响[J].保健医学研究与实践,2021,18(4):65-69.
- [9] 李元陶,宋晓冬,闫小宾,等.胶质纤维酸性蛋白、泛素羧基末端水解酶L1、白介素-6在急性缺血性脑卒中变化及对预后的关系[J].实用医院临床杂志,2023,20(1):93-96.

(下转第1969页)

湿润烧伤膏对老年烧伤整形术后患者创面愈合及PI3K/Akt/eNOS通路的影响

郑祥兵 阴俊 叶凌霄 陈诚 胡涛涛 邹勇* 刘兵

[摘要] **目的** 分析湿润烧伤膏对老年烧伤整形术后患者创面愈合及PI3K/Akt/eNOS通路的影响。**方法** 分析2022年3月到2023年7月在宜宾市第二人民医院就诊的116例老年烧伤整形术后患者,按照随机数字法分为干预组($n=58$)和对照组($n=58$),两组患者均采用生理盐水进行创面清洗,对照组在生理盐水清创的基础上给予凡士林油纱治疗,干预组在对照组的基础上加用湿润烧伤膏治疗。采用酶联免疫吸附法检测EGF、bFGF水平,并采用免疫印迹法检测PI3K、Akt、eNOS蛋白表达水平,比较两组患者临床疗效、创面愈合(创面愈合时间、创面愈合率、肉芽生长面积),并比较两组治疗前后疼痛指数(VAS评分)、肉芽组织PI3K/Akt/eNOS通路(PI3K、Akt、eNOS)蛋白水平表达和EGF、bFGF水平。**结果** 干预组的临床疗效、创面愈合率、肉芽生长面积均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而创面愈合时间少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者肉芽组织PI3K、Akt、eNOS蛋白、EGF、bFGF的水平均比治疗前升高,且干预组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的VAS评分均低于治疗前,且干预组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 湿润烧伤膏对老年烧伤整形术后患者的创面愈合效果较好,且能有效缓解疼痛,提高EGF、bFGF水平,可能是与调节PI3K/Akt/eNOS通路有关。

[关键词] 湿润烧伤膏;老年烧伤;创面愈合;PI3K/Akt/eNOS通路

Effects of MEBO on wound healing and PI3K/Akt/eNOS pathway in elderly patients after burn and plastic surgery

ZHENG Xiangbing, YIN Jun, YE Lingxiao, CHEN Cheng, HU Taotao, ZOU Yong*, LIU Bing

(Department of Burn and Plastic Surgery, The Second People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan, Chiuna, 644000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of MEBO on wound healing and PI3K/Akt/eNOS pathway in elderly patients after burn and plastic surgery. **Methods** 116 elderly patients with burn and plastic surgery treated at Yibin Second People's Hospital from March 2022 to July 2023 were analyzed and divided into the intervention group ($n=58$) and the control group ($n=58$) based on random number method. Both groups were treated with normal saline for wound cleaning, while the control group was treated with Vaseline oil gauze based on normal saline debridement. Intervention group was treated with MEBO based on the control group. EGF and bFGF levels were detected by ELISA, and PI3K, Akt and eNOS protein expression levels were detected by western blot. Clinical efficacy, wound healing (wound healing time, wound healing rate, and granulation growth area) of the two groups were compared. Pain index (VAS score), protein expression of PI3K/Akt/eNOS pathway (PI3K, Akt, eNOS) in granulation tissue, EGF and bFGF levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The clinical efficacy, wound healing rate and granulation growth area of the intervention group were higher than those of the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The wound healing time was less than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of PI3K, Akt, eNOS protein, EGF and bFGF in granulation tissue of 2 groups

基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(19PJ301)

作者单位:宜宾市第二人民医院烧伤整形外科,四川,宜宾 644000

*通信作者:邹勇, E-mail:zy18090968815@163.com

were higher than before treatment, and the intervention group was higher than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The VAS scores for both groups were lower than before treatment, and the intervention group was lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** MEBO can effectively relieve pain and improve EGF and bFGF levels in elderly patients after burn and plastic surgery. This may be related to the regulation of the PI3K/Akt/eNOS pathway.

[KEY WORDS] Moisture exposed burn ointment; Senile burn; Wound healing; PI3K/Akt/eNOS

烧伤可导致皮肤黏膜和深部组织的损伤,是外科中最常见的情况之一,对于深度烧伤患者,常进行手术治疗^[1]。其中,整形手术是一种通过外科手术手段来修复、重建或改变人体形态和功能的医学技术,包括重建技术和美容手术,其对烧伤的治疗作用较为显著,可有效修复伤口,改善患者的关节功能^[2]。然而,在烧伤整形术后,患者主要通过油纱布覆包扎盖患者创面,可减轻创面的渗出,但是此方法的保湿作用有限,容易导致创面与油纱布的粘连,在更换敷料的过程中可能会造成二次创伤和疼痛^[3]。湿润烧伤膏是一种中药制剂,不仅含有小檗碱、黄芩甙等活性成分,而且富含糖类、氨基酸等营养成分,可促进创面的愈合^[4]。血管生长是创面愈合的重要因素,磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3 kinases, PI3K)/蛋白激酶B (serine-threonine kinase, Akt)/内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)通路位于血管内皮细胞中,在血管内皮细胞的增殖与迁移、炎症因子的表达与释放中发挥着重要的作用^[5]。但是PI3K/Akt/eNOS通路对老年烧伤整形术后创面愈合的具体作用机制尚不明确,本研究旨在分析湿润烧伤膏对老年烧伤整形术后患者创面愈合及PI3K/Akt/eNOS通路的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年3月到2023年7月就诊于宜宾市第二人民医院老年烧伤整形术后116例患者进行分析,随机分为干预组($n=58$)和对照组($n=58$),两组患者的基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

纳入标准:①经临床诊断确诊为烧伤^[6];②进行整形手术者;③无遗传病和传染病者;④对本次研究知情同意者;⑤年龄 >60 岁。排除标准:①合并有严重的心、肝功能损坏者;②认知存在障碍者;③依从性差,中途退出研究者。本研究已通过伦理委员会审核(伦理编号:2023FA500-1)

表1 两组老年烧伤整形术后患者的基线资料比较

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

Table 1 Comparison of baseline data of elderly patients after burn and plastic surgery between the two groups

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

	干预组 ($n=58$)	对照组 ($n=58$)	t/χ^2 值	P值
性别				
男	30(51.72)	35(60.34)	0.875	0.350
女	28(48.28)	23(39.66)		
烧伤原因				
火焰烧伤	20(34.48)	17(29.31)	0.401	0.818
热液烫伤	27(46.55)	30(51.72)		
电烧伤	11(18.97)	11(18.97)		
年龄(岁)	66.29 \pm 3.23	66.78 \pm 3.51	0.782	0.436
创面面积(cm^2)	18.56 \pm 3.17	19.01 \pm 3.29	0.750	0.455
平均受伤至入院 时长(h)	9.07 \pm 1.20	9.27 \pm 1.26	0.875	0.383

1.2 治疗方法

所有患者均接受创面处理,包括清理创面分泌物和坏死组织,以及采用生理盐水清洗创面皮肤。

对照组:在常规治疗的基础上采用无菌凡士林油纱外敷进行包扎,压力适度。干预组:在对照组的基础上加用湿润烧伤膏,将药膏均匀涂抹于创面上,厚度1~2 mm,然后以单层凡士林油纱布覆盖创面,外以无菌纱布进行包扎。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[7]

统计两组患者治疗14 d后的临床疗效。其中,分为痊愈、显效、有效和无效,其中总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。痊愈:经过治疗后,其创面愈合率达到90%;显效:创面愈合率达到60%且小于90%,临床症状明显改善,表现为创面呈现出新鲜的肉芽组织,上皮覆盖良好,伤口面积显著减少,没有坏死组织和脓苔,周围的炎症反应带已经基本消退;有效:创面愈合率达到30%且小于60%,临床症状有所改善,表现为创面中的肉芽组织呈现轻度的水肿,已经开始上皮化,伤口面积有所减少,仍有少量坏死组

织或感染组织,创面周围有淡紫色的炎症反应带;无效:创面愈合率小于30%,创面未出现改善。

1.3.2 创面愈合程度^[7]

记录两组患者创面愈合时间和治疗14 d后的肉芽生长面积、创面愈合率。创面愈合率:于治疗后14 d对两组患者的创面进行拍照,采用Photoshop软件计算创面愈合率,创面愈合率=(创面总面积-残余创面面积)/创面总面积×100%。

1.3.3 疼痛指数^[8]

分别于治疗前、治疗后14 d后采用疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)对所有患者的疼痛指数进行评估,总分10分,得分与疼痛程度呈正相关关系。

1.3.4 肉芽组织PI3K/Akt/eNOS通路相关蛋白和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)水平

于治疗前、治疗14 d后取患者1 cm×1 cm×1 cm左右的创面肉芽组织,与冷冻生理盐水共放入0.5 mL的玻璃匀浆器中匀浆,离心5 min(6 000 r/min,离心半径为6 cm)后取上清液,于-70℃的冰箱中保存待用。采用酶联免疫吸附法检测两组患者的EGF、bFGF水平。采用免疫印迹法检测两组患者的PI3K、Akt、eNOS蛋白表达水平。

1.4 统计学方法

数据统计学软件为SPSS 21.0。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立t检验,同组内治疗前后比较采用配对t检验;计数资料以n(%)表示,两组间采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

干预组的临床总效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组临床疗效比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [n(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
干预组	58	8(13.79)	25(43.10)	20(34.48)	5(9.43)	53(91.38)
对照组	58	5(9.43)	23(39.66)	17(29.31)	13(22.41)	45(77.59)
χ^2 值						4.209
P值						0.040

2.2 两组创面愈合程度比较

干预组的创面愈合率、肉芽生长面积高于对照组,而创面愈合时间少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组创面愈合程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of wound healing degree between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	创面愈合率 (%)	创面愈合时间 (d)	肉芽生长面积 (cm ²)
干预组	58	89.26±3.17	28.75±1.26	3.61±0.62
对照组	58	80.75±3.32	35.81±2.27	2.87±0.53
t值		14.119	20.710	6.909
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 肉芽组织PI3K/Akt/eNOS通路、EGF、bFGF水平

两组患者肉芽组织PI3K、Akt、eNOS蛋白表达、EGF、bFGF的水平均比治疗前升高,且干预组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的VAS评分低于治疗前,且干预组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组患者治疗前后VAS评分比较

干预组治疗前的VAS评分为(3.65±0.57)分,对照组为(3.68±0.59)分,两组比较差异无统计学意义($t=0.279, P=0.781$)。干预组治疗后的VAS评分为(0.83±0.25)分,明显低于对照组的(1.37±0.33)分,差异具有统计学意义($t=9.934, P < 0.001$)。

表4 肉芽组织PI3K/Akt/eNOS通路、EGF、bFGF水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of PI3K/Akt/eNOS pathway, EGF and bFGF in granulation tissues ($\bar{x} \pm s$)

	治疗前		t值	P值	治疗后		t值	P值
	干预组(n=58)	对照组(n=58)			干预组(n=58)	对照组(n=58)		
PI3K蛋白表达	1.35±0.32	1.37±0.33	0.331	0.741	2.52±0.51 ^a	1.82±0.46 ^a	7.762	<0.001
Akt蛋白表达	1.52±0.35	1.56±0.37	0.598	0.551	2.89±0.55 ^a	2.31±0.50 ^a	5.943	<0.001
eNOS蛋白表达	1.46±0.33	1.48±0.35	0.317	0.752	3.17±0.46 ^a	2.68±0.39 ^a	6.188	<0.001
EGF(ng/L)	8.86±1.35	8.91±1.37	0.198	0.843	35.27±2.15 ^a	30.16±2.16 ^a	12.769	<0.001
bFGF(ng/L)	65.28±2.26	65.15±2.39	0.301	0.764	72.69±2.75 ^a	69.12±2.51 ^a	7.302	<0.001

注:与同组患者治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

烧伤是指由于遇到热、电流、化学物质等引起的皮肤损伤,表现为皮肤发红、疼痛等,其中,根据皮肤受损程度分为一度、二度及三度烧伤^[9]。烧伤整形后的关键在于创面愈合,但是由于创面上的坏死组织脱落及自然溶解速度较慢,容易引发水肿、感染和局部缺血,对创面的愈合造成不利的影 响,因此寻找有效改善患者创面愈合的治疗方法对烧伤患者的治疗十分重要^[10]。

本次研究结果提示湿润烧伤膏对老年烧伤整形术后患者的创面愈合效果显著,且能降低疼痛指数。湿润烧伤膏是烧伤、皮肤溃疡等疾病的治疗方法之一,可减轻创面的炎症反应、稳定细胞的内环境、提高表皮生长细胞的增值分化能力,进而促进创面的修复,其可在创面创造一个湿润的膏态环境,有利于坏死组织毒素的水解并转移至膏层,在更换敷料可带走坏死组织产生的毒素,从而促进创面的愈合^[11]。其次,湿润烧伤膏也可通过调节肉芽组织中的 VEGF 等因子浓度,促进血管内皮细胞、表皮细胞和成纤维细胞的生长和转移,而进一步缩短创面愈合时间。此外,湿润烧伤膏的主要成分组成为黄连、黄柏、黄芩、地龙和罂粟壳,具有清热解毒、止痛和促进生肌的功效。其中,黄连味苦性寒,具有清热燥湿、泻火解毒的功效;黄柏^[12]中的黄酮类、生物碱等活性成分具有有效的抗炎作用,可抑制多种细菌的生长;黄芩^[13]中的有效成分黄芩苷具有抗炎、免疫调节等作用,可通过激活 PI3K/Akt 通路而起到抗氧化和血管修复作用;地龙可清热定惊、通络,可用于关节痹痛、肢体麻木等;罂粟壳中含有吗啡、可待因、罂粟碱等成分,可对烧伤整形术后患者起到止痛镇静的作用,为创面的修复创造稳定的内环境。上述诸药联合使用,具有有效的收敛止痛、防腐生肌的作用。

此外,创面的愈合是一个十分复杂的过程,是由多种细胞、基因和细胞因子相互作用的结果^[14]。EGF 可促进上表皮细胞的增值和分化,同时促进成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的合成,有利于肉芽组织的形成,还可降低创面愈合后瘢痕的形成^[15]。bFGF 是一种有丝分裂因子,不仅可明显促进细胞的增值分化、组织修复,而且还能降低炎症因子的释放和促进抗炎因子的表达,在创面的修

复过程中发挥了重要的作用^[16]。PI3K/Akt/eNOS 通路在伤口的愈合过程中发挥了重要作用,PI3K/Akt 信号激活后,Akt 可以磷酸化并激活 eNOS,进而促进成纤维细胞、血管内皮细胞、角质形成细胞向创面迁移^[17]。eNOS 在血管内皮细胞中被激活后,可进一步促进一氧化氮的生成,NO 具有扩张血管、抑制血小板聚集、促进血管生长等作用,可对创面的愈合过程产生积极的影响^[18]。既往研究发现^[19],湿润烧伤膏可通过调控 PI3K/Akt/eNOS 信号通路进而促进大鼠的创面修复。本次研究结果提示湿润烧伤膏可通过上调 EGF、bFGF 表达,调节 PI3K/Akt/eNOS 通路可改善老年整形术后创面愈合的效果。因此,本研究通过临床研究证实了湿润烧伤膏对 PI3K/Akt/eNOS 通路的影响,为湿润烧伤膏通过 PI3K/Akt/eNOS 通路促进创面愈合提供更丰富的理论支持。

综上所述,湿润烧伤膏对老年烧伤整形术后患者的创面愈合效果较好,且能有效缓解疼痛,提高 EGF、bFGF 水平,可能是与调节 PI3K/Akt/eNOS 通路有关。但是本次研究的样本量较少,且仅限于单一研究中心,今后可通过扩大样本量和研究中心来进行进一步的研究。

参考文献

- [1] Sun J, Su S, Jiao S, et al. A prospective analysis of the efficacy of phase II autologous skin grafting on deep second-degree burns on the dorsum of the hand[J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27, 27(5):238.
- [2] 何英. 早期整形手术在深 II 度烧伤患者治疗中的作用[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(5):2382-2387.
- [3] 尚念胜,崔炳环,王成,等. 水凝胶敷料在深 II 度烧伤创面磨削痂术后应用效果的前瞻性随机对照研究[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(11):1085-1089.
- [4] 麻华胆,黄庆,郑爱甜,等. MEBO 对糖尿病大鼠创面自噬信号因子 Beclin1、LC3、p62 的调控作用[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(2):356-365.
- [5] 江华,毛玉娟,杨锐,等. 当归挥发油对自发性高血压大鼠血管内皮相关信号通路 PI3K/Akt/eNOS 的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(4):794-796.
- [6] 孙聪北,米继华,鲁维丽,等. 老年严重烧伤患者的特点及护理对策[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(2):225.
- [7] 肖长栓,刘娅平,孙奎,等. 复方黄柏液涂剂对深 II 度烧伤创面的干预作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(16):102-110.
- [8] 殷东京,沈国良. 自体富血小板凝胶结合封闭负压引流对深 II 度烧伤患者创面愈合进程及 EGF、bFGF 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(8):87-92.

- [9] 肖盼,张宇琼.烧伤患者创面感染情况及影响因素分析[J].华南预防医学, 2023,49(10):1229-1232+1238.
- [10] 戴泽宇,郑健生.微动力负压引流对烧伤患者创面愈合及LDH、CK及CK-MB水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志, 2024,16(6):1011-1014.
- [11] 姜艳,巩奇明,韦骋,等.湿润烧伤膏对脂多糖致大鼠皮肤成纤维细胞损伤的改善作用及其机制研究[J].中国药房, 2021,32(6):702-708.
- [12] 康永,李婵,刘桂芳,等.顾步汤联合复方黄柏液对糖尿病足干性坏疽介入术后创面改善的影响[J].南京中医药大学学报, 2023,39(2):124-130.
- [13] Zhao H, Li C, Li L, et al. Baicalin alleviates bleomycin induced pulmonary fibrosis and fibroblast proliferation in rats via the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2020,21(6):2321-34.
- [14] Ahmadi TS, Mousavi Gargari SL, Talei D. Anti-flagellin IgY antibodies protect against Pseudomonas aeruginosa infection in both acute pneumonia and burn wound murine models in a nontype-specific mode [J]. Mol Immunol, 2021, 136(8):118-127.
- [15] 周丽艳,高露文.大黄素对大鼠烫伤创面模型皮肤表皮细胞增殖作用研究[J].中华中医药学刊, 2019,37(11):2806-2809+2832-2833.
- [16] Ali S, Ishteyaque S, Khan F, et al. Accelerative Wound-Healing Effect of Aqueous Anthocephalus Cadamba Leaf Extract in a Diabetic Rat Model [J]. Int J Low Extrem Wounds, 2023,22(2):409-417.
- [17] 李利青,唐乾利,姜艳,等.湿润暴露疗法/湿润烧伤膏调控PI3K/Akt/eNOS信号通路促进创面修复的机制研究[J].时珍国医国药, 2021,32(05):1054-1058.
- [18] Luczak A, Madej M, Kasprzyk A, et al. Role of the eNOS uncoupling and the Nitric Oxide Metabolic Pathway in the Pathogenesis of Autoimmune Rheumatic Diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020,14(3):141.
- [19] 李利青,林也,葛斌,等.湿润暴露疗法/湿润烧伤膏干预PI3K-Akt-mTOR信号通路促进体表慢性难愈合创面修复的实验研究[J].中国中西医结合杂志, 2019,39(5):583-590.

(上接第1960页)

- [8] Yamamura K, Nojiri M, Nishiki K, et al. Serum Derivatives of Reactive Oxygen Metabolites are Associated with Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Affected by a p53 Gene Polymorphism [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 13(17): 1589-1600.
- [9] Zhang Q, Yue Y, Zheng R. Clusterin as a serum biomarker candidate contributes to the lung fibroblasts activation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(9):1076-1086.
- [10] Ni XQ, Zhang YR, Jia LX, et al. Inhibition of Notch1-mediated inflammation by intermedin protects against abdominal aortic aneurysm via PI3K/Akt signaling pathway [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(4):5164-5184.
- [11] Zong DD, Liu XM, Li JH, et al. Resveratrol attenuates cigarette smoke induced endothelial apoptosis by activating Notch1 signaling mediated autophagy [J]. Respir Res, 2021, 22(1): 22.
- [12] El-Shoura EAM, Abdelzaher LA, Ahmed AAN, et al. Renoprotective effect of nicorandil and pentoxifylline against potassium dichromate-induced acute renal injury via modulation p38MAPK/Nrf2/HO-1 and Notch1/TLR4/NF-kappaB signaling pathways [J]. J Trace Elem Med Biol, 2024, 19(85): 127474.
- [13] Kansal H, Chopra V, Garg K, et al. Role of thioredoxin in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a promising future target [J]. Respir Res, 2023, 24(1):295.

(上接第1964页)

- [10] 贾珊珊,王晓川,张基勋,等.炎症标志物对临床深部胸骨切口感染的早期辅助诊断价值[J].感染、炎症、修复, 2022,23(2):79-84.
- [11] 方茹,丁忠,郭城. CRP、LP(a)及ApoE在急性缺血性脑卒中的表达及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志, 2023,15(8):1418-1421.
- [12] 程杨,陈小彬,魏志鸿,等.术前淋巴细胞与C反应蛋白比值在预测胆囊癌术后复发中的应用及其临床价值[J].中国普通外科杂志, 2023,32(2):190-199.
- [13] Lu LH, Zhong C, Wei W, et al. Lymphocyte-C-reactive protein ratio as a novel prognostic index in intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicentre cohort study [J]. Liver Int, 2021, 41(2):378-387.
- [14] 张洁,黄云苑,宋凤卿,等.血小板参数和中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性缺血性脑卒中患者早期诊断及溶栓患者短期预后的评估[J].中国急救医学, 2021,41(11):949-953.
- [15] 唐璇,张根平,陈先锋,等. CT灌注成像及血清CRP、ET-1水平与急性缺血性脑卒中患者病情程度及预后的相关性分析[J].中国CT和MRI杂志, 2024,22(6):21-23.

胎盘早剥血清 ET-1、miR-517c 表达及其临床价值

孙晓琳* 张平 韩卫华

[摘要] 目的 检测胎盘早剥孕妇血清内皮素 1(ET-1)、微小 RNA-517c(miR-517c)的表达情况,并探讨二者的临床价值。方法 选取 2016 年 6 月至 2019 年 6 月于邯郸市中心医院产检疑为胎盘早剥的 173 例孕妇作为观察组,进一步经病理检查分为胎盘早剥组($n=104$)和未发生胎盘早剥组($n=69$),进一步将胎盘早剥组患者分为轻度($n=66$),重度($n=38$),同时选取 150 名正常妊娠孕妇作为对照组。采用 qRT-PCR 法测定血清 miR-517c 表达水平;采用 ELISA 法检测血清 ET-1 表达水平;分析不同临床病理特征胎盘早剥孕妇血清 ET-1、miR-517c 的表达水平;采用 ROC 曲线分析 ET-1、miR-517c 对胎盘早剥的诊断价值。结果 观察组孕妇血清 ET-1、miR-517c 表达水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);重度早剥组 ET-1、miR-517c 表达水平均高于轻度早剥组,产后出血占比高于轻度早剥组,差异有统计学意义($P<0.05$);严重程度为重型以及未发生 DIC 和 PPT 的孕妇 ET-1 高表达和 miR-517c 高表达比例显著高于轻型以及发生 DIC 和 PPT 的孕妇,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 ET-1 表达水平诊断胎盘早剥的 AUC 为 0.643,敏感度为 0.548,特异性为 0.768;血清 miR-517c 表达水平诊断胎盘早剥的 AUC 为 0.765,敏感度为 0.683,特异性为 0.783;二者联合诊断的 AUC 为 0.783,敏感度为 0.625,特异性为 0.870。结论 胎盘早剥患者血清 ET-1、miR-517c 均呈高表达,二者对胎盘早剥具有一定的诊断价值。

[关键词] 胎盘早剥;内皮素 1;微小 RNA-517c;妊娠结局

Serum ET-1 and miR-517c expression in placental abruption and its clinical value

SUN Xiaolin*, ZHANG Ping, HAN Weihua

(Department of Obstetrics, Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China, 056000)

[ABSTRACT] **Objective** To detect the expressions of endothelin-1 (ET-1) and microRNA-517c (miR-517c) in the serum of pregnant women with placental abruption, and to explore the clinical value of both. **Methods** From June 2016 to June 2019, 173 pregnant women suspected of having placental abruption after undergoing tests at in Handan Central Hospital were chosen for the observation group. Pathological examination showed that 104 cases had placental abruption in the placental abruption group, while 69 cases without placental abruption were placed in the group without placental abruption. Among the placental abruption group, 66 cases were classified as mild and 38 cases as severe. Additionally, 150 normal pregnant women were selected as the control group. The expression level of miR-517c in serum was measured using qRT-PCR, and the expression of ET-1 in serum was detected by ELISA. The expression levels of ET-1 and miR-517c in the serum of pregnant women with placental abruption of different clinical pathological features were analyzed. The ROC curve was used to analyze the diagnostic value of ET-1 and miR-517c in placental abruption. **Results** The levels of ET-1 and miR-517c in the serum of pregnant women in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of ET-1 and miR-517c in the severe early exfoliation group were higher than those in the mild early exfoliation group, and the proportion of postpartum hemorrhage in the severe early exfoliation group was higher than that in the mild early exfoliation group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). In pregnant women with high expression of ET-1 and miR-517c, the proportion of severe cases and

基金项目:河北省 2020 年度医学科学研究计划项目(20200460)

作者单位:邯郸市中心医院产科,河北,邯郸 056000

*通信作者:韩卫华, E-mail: 592879154@qq.com

those without DIC and PPT was significantly higher than that of mild cases and those with DIC and PPT ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of the expression level of ET-1 in serum in the diagnosis of placental abruption was 0.643, with a sensitivity of 0.548, and a specificity of 0.768. The AUC of the expression level of *miR-517c* in serum in the diagnosis of placental abruption was 0.765, with a sensitivity of 0.683, and a specificity of 0.783. The AUC of the combination was 0.783, with a sensitivity of 0.625, and a specificity of 0.870. **Conclusion** Serum ET-1 and *miR-517c* were highly expressed in patients with placental abruption. Both markers have diagnostic value for detecting placental abruption.

[KEY WORDS] Placental abruption; Endothelin 1; MicroRNA-517c; Pregnancy outcome

胎盘早剥是指胎儿娩出前胎盘与子宫附件过早分离,主要表现为阴道出血和腹痛,以及各种异常的胎心率模式,会导致产妇失血和贫血,严重影响胎儿和孕妇生命安全^[1-2]。研究显示,*miRNA*参与胎盘早剥的发生^[3]。Miura等^[4]发现,大胎盘早剥(胎盘早剥率 $\geq 50\%$)组血浆 *miR-517c* 水平显著高于小胎盘早剥($< 50\%$)组,血浆 *miR-517c* 可能是胎盘早剥的潜在生物学标志。内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)是血管内皮细胞产生的一种强大的缩血管物质,可通过不同分泌途径对血管产生一定收缩作用^[5]。研究显示,ET-1可影响胎盘滋养层细胞迁移和侵袭,促进胎盘组织氧化应激及炎症反应,导致患儿不良妊娠^[6]。但目前二者与胎盘早剥患者妊娠结局的关系尚不十分清楚,因此本文旨在探讨二者与孕妇胎盘早剥的关联,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年6月至2019年6月于邯郸市中心医院产检疑似诊断为胎盘早剥的173例孕妇作为观察组,平均年龄(28.68 \pm 4.11)岁。观察组孕妇均行病理检查,将符合胎盘早剥相关诊断标准^[7]者纳入胎盘早剥组($n=104$),其余纳入未发生胎盘早剥组($n=69$)。其中胎盘早剥组根据严重程度^[8]分为轻度早剥组(阴道流血,胎盘剥离面不超过胎盘的1/3)66例,重度早剥组(胎盘剥离面超过胎盘的1/3,同时有较大的胎盘后血肿)38例。纳入标准:①孕周 > 20 周;排除标准:①严重的肝肾功能障碍者;②合并恶性肿瘤者;③治疗中出现过敏反应者。同时选取150名正常妊娠孕妇作为对照组,平均年龄(28.73 \pm 2.65)岁。本研究受试者均知情同意,并自愿签署知情同意书,且本研究已经医院伦理委员会批准。

1.2 试剂与仪器

RNA提取试剂盒和RNA逆转录试剂盒购自上海睿安生物公司;7500型荧光定量PCR仪购自

美国ABI公司;CP100NX型离心机购自日本Hitachi公司;Varioskan LUX酶标仪购自美国赛默飞公司;ET-1 ELISA试剂盒购自武汉菲恩生物公司。

1.3 方法

1.3.1 样品采集及保存

抽取受试者空腹外周静脉血5 mL,以3 000 r/min离心10 min(离心半径为10 cm)后获取血清,保存于 -80°C 中。

1.3.2 qRT-PCR法检测血清 *miR-517c* 水平

使用RNA提取试剂盒提取血清总RNA,使用分光光度计检测总RNA的浓度和纯度,取吸光度(A260 nm/A280 nm)值在1.8-2.0之间,浓度 $> 25 \text{ ng}/\mu\text{L}$ 的样本进行逆转录反应,并通过逆转录试剂盒逆转录为cDNA,进一步使用PCR仪检测 *miR-517c* 表达情况,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算基因的相对表达量。PCR反应体系:PCR Master Mix 4 μL ,上游引物0.5 μL ,下游引物0.5 μL ,cDNA模板2 μL ,加双蒸水至20 μL ;扩增条件:97.5 $^{\circ}\text{C}$ 8 min;97.5 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 20 s,72.5 $^{\circ}\text{C}$ 10 s,共40个循环。引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列

Table 1 qRT-PCR primer sequence

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
<i>miR-517c</i>	CAAAGCGCTCCCC	GAGCAGGCTGGAGAA
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.3.3 ELISA法测定血清ET-1表达水平

使用ELISA法检测血清ET-1表达水平,将标准品进行梯度浓度稀释,建立浓度与吸光度的标准曲线,然后按照试剂盒说明书检测ET-1表达水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,多组间行方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用ROC曲线分析两血清指标对胎盘早剥的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组孕妇血清 ET-1、miR-517c 表达水平

胎盘早剥组血清 ET-1、miR-517c 水平高于未发生胎盘早剥组及对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组孕妇血清 ET-1、miR-517c 的表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ET-1	miR-517c
对照组	150	0.74±0.16	0.54±0.19
未发生胎盘早剥组	69	0.89±0.27	0.69±0.22
胎盘早剥组	104	1.03±0.30 ^{ab}	0.99±0.32 ^{ab}
F 值		46.277	104.078
P 值		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$,与未发生胎盘早剥组相比,^b $P < 0.05$ 。

2.2 轻度早剥组、重度早剥组血清 ET-1、miR-517c 表达水平及不良妊娠结局比较

重度早剥组 ET-1、miR-517c 表达水平均高于轻度早剥组,重度早剥组产后出血例数占比高于轻度早剥组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 不同临床病理特征胎盘早剥孕妇血清 ET-1、miR-517c 的表达水平

以胎盘早剥组孕妇血清 ET-1 表达平均值分为 ET-1 高表达组 50 例,低表达组 54 例;以胎盘早剥孕妇血清 miR-517c 表达平均值分为 miR-517c 高表达组 57 例,低表达组 47 例。不同孕周胎盘早剥患者血清 ET-1、miR-517c 表达水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),严重程度为重型以及未发生 DIC 和 PPT 的孕妇 ET-1 高表达和 miR-517c

表 3 两组血清 ET-1、miR-517c 表达水平及不良妊娠结局比较 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

Table 3 Comparison of serum ET-1 and miR-517c expression levels and adverse pregnancy outcomes between 2 groups [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

组别	轻度早剥组 (n=66)	重度早剥组 (n=38)	t/ χ^2 值	P 值
ET-1	0.93±0.24	1.21±0.31	5.140	<0.001
miR-517c	0.81±0.19	1.30±0.27	10.821	<0.001
产后出血	6(9.09)	9(23.68)	4.161	0.041
胎盘卒中	4(6.06)	2(5.26)	0.000	1.000
死胎	0(0.00)	3(7.89)	2.917	0.088
新生儿死亡	2(3.03)	3(7.89)	1.247	0.264
新生儿窒息	6(9.09)	7(18.42)	1.919	0.166

高表达比例显著高于轻型以及发生 DIC 和 PPT 的孕妇,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 ET-1 与 miR-517c 对胎盘早剥的预测价值

ROC 曲线结果显示,血清 ET-1 表达水平诊断胎盘早剥的 AUC 为 0.643,敏感度为 0.548,特异性为 0.768,95%CI 为 0.560~0.726,截断值为 1.025;血清 miR-517c 表达水平诊断胎盘早剥的 AUC 为 0.765,敏感度为 0.683,特异性为 0.783,95%CI 为 0.695~0.835,截断值为 0.883。二者联合诊断的 AUC 达到 0.783,敏感度为 0.625,特异性为 0.870。见图 1。

3 讨论

胎盘早剥是指正常植入的胎盘部分或完全与子宫内壁过早分离,是一种严重的妊娠期并发症,可导致孕妇妊娠后半期发生危及生命的出血并危及婴儿的生命^[9-10]。典型的胎盘早剥检查不难诊

表 4 不同临床病理特征胎盘早剥孕妇血清 ET-1、miR-517c 的表达水平 [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

Table 4 Expression levels of ET-1 and miR-517c in serum of pregnant women with placental abruption with different clinical pathological features [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

临床病理特征	n	ET-1				miR-517c			
		低表达(n=54)	高表达(n=50)	χ^2 值	P 值	低表达(n=47)	高表达(n=57)	χ^2 值	P 值
孕周									
≤36 周	48	28(58.33)	20(41.67)	1.467	0.226	26(54.17)	22(45.83)	2.899	0.089
>37 周	56	26(46.43)	30(53.57)			21(37.50)	35(62.50)		
严重程度									
轻型	66	43(65.15)	23(34.85)	12.662	<0.001	39(59.09)	27(40.91)	14.087	<0.001
重型	38	11(28.95)	27(71.05)			8(21.05)	30(78.95)		
DIC									
发生	11	10(90.91)	1(9.09)	5.845	0.016	9(81.82)	2(18.18)	5.111	0.024
未发生	93	44(47.31)	49(52.69)			38(40.86)	55(59.14)		
PPH									
发生	22	19(86.36)	3(13.64)	11.566	0.001	16(72.73)	6(27.27)	8.541	0.003
未发生	82	35(42.68)	47(57.32)			31(37.80)	51(62.20)		

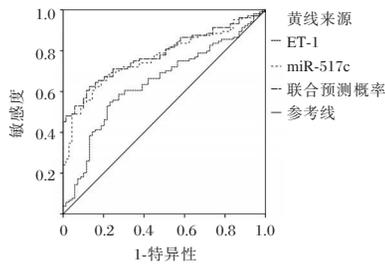


图1 ET-1与miR-517c对胎盘早剥的预测价值
Figure 1 Predictive value of ET-1 and miR-517c for placental abruption

断,但由于部分胎盘早剥产妇的临床表现不典型,常可能漏诊或误诊^[11]。本研究分析了ET-1、miR-517c的表达水平,探究二者与胎盘早剥的关联,并进一步分析其作为临床预测指标的可行性。

ET-1是一种血管内皮细胞激活和(或)损伤的标记物,可以调控滋养细胞的分化和增殖^[12-14]。与此同时,ET-1还是一种血管收缩肽,其分布在胎盘的血管内皮,能够影响内皮血管和平滑肌功能,参与胎儿胎盘血管收缩过程,进而参与子痫前期等妊娠疾病的发生及发展过程^[15-16]。miR-517c近来也被证实与妊娠疾病的发生有关。Anton等^[17]发现,原发性绒毛外滋养层细胞中,过表达miR-517c能减少滋养细胞的侵袭。本研究结果显示,胎盘早剥孕妇血清ET-1和miR-517c水平明显升高,且重度组高于轻度组,提示ET-1和miR-517c与孕妇胎盘早剥发生有关,并参与疾病的进展。进一步研究发现,严重程度为重型以及未发生DIC和PPT的孕妇ET-1高表达和miR-517c高表达比例显著高于轻型以及发生DIC和PPT的孕妇,提示ET-1和miR-517c参与疾病的发展过程。推测胎盘早剥患者高水平ET-1可能通过调控滋养层细胞分化增殖促进胎盘血管极速收缩,进而导致内皮细胞损伤,最终继发胎盘早剥;胎盘早剥患者引发的胎内窘迫缺氧可能导致miR-517c水平上调,miR-517c可能与胎盘剥离率有关。

本研究ROC曲线分析发现,血清ET-1和miR-517c均对胎盘早剥患者有一定的诊断价值,且二者联合诊断价值高于二者单独诊断,提示二者联合提高了对胎盘早剥的诊断效能,二者可作为临床评估胎盘早剥发生的潜在指标。

综上所述,胎盘早剥患者血清ET-1和miR-517c均呈高表达,二者对胎盘早剥具有一定的诊断价值。

参考文献

- [1] Tweddell SM, Bahr TM, Henry E, et al. Placental abruption and neonatal anemia[J]. J Perinatol, 2023, 43(6): 782-786.
- [2] 吴旻,殷茵,张佩,等. 144例胎盘早剥型早产的回顾性分析[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(9): 73-80.
- [3] 丛晶,王顺,张多加,等. 微小RNA在女性生殖中的研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(8): 1063-1066.
- [4] Miura K, Higashijima A, Murakami Y, et al. Circulating levels of pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs in pregnant women with placental abruption [J]. Reprod Sci, 2017, 24(1): 148-155.
- [5] 朱大伟,刘阳,黄洁,等. 532例子痫前期患者妊娠结局探讨[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(11): 931-935.
- [6] Khaing A, Swe AT, Aung CL, et al. Expression of Endothelin-1 and Endothelial Nitric Oxide Synthase in Normal and Preeclamptic Placentae [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2022, 44(2): 125-132.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎盘早剥的临床诊断与处理规范(第1版)[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(12): 957-958.
- [8] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 42-230.
- [9] 肖景华,李亚妮,徐叶红. 胎盘早剥早期筛查诊断的研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(1): 37-41.
- [10] Brandt JS, Ananth CV. Placental abruption at near-term and term gestations: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management [J]. Am J Obstet Gynecol, 2023, 228(5S): S1313-S1329.
- [11] Nkwabong E, Tchomguie Moussi OS, Fouedjio J. Risk factors for placental abruption [J]. Trop Doct, 2023, 53(1): 37-40.
- [12] 郝丽兵,贾彦如,叶焕英. 不同分娩方式对脐动脉血心房钠尿肽-一氧化氮血管内皮素-1的影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(10): 1603-1605.
- [13] 张奕颖,毛峥嵘,罗莎,等. 急性脑梗死rt-PA溶栓时NO/ET-1、L-Arg、PCT与神经功能关系及预测血管再通效能[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10): 1761-1764+1769.
- [14] Simsek F, Turunc E, Keskin-Arslan E, et al. Molecular mechanisms involved in pre-eclampsia through expressional regulation of endothelin-1 [J]. Placenta, 2022, 124(1): 55-61.
- [15] Liu S, Li W, Zhang J, et al. Clinical value of flow-mediated dilatation of brachial artery in hypertensive disorders complicating pregnancy [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2022, 82(3): 265-274.
- [16] Modest AM, Johnson KM, Aluko A, et al. Elevated serum progesterone during in vitro fertilization treatment and the risk of ischemic placental disease [J]. Pregnancy Hypertens, 2021, 24(1): 7-12.
- [17] Lauren A, Olarerin-George AO, Hogenesch JB, et al. Placental expression of miR-517a/b and miR-517c contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia [J]. Plos One, 2015, 10(3): e0122707.

血清 sICAM-3、ET-1 与 sEndoglin 水平联合检测在主动脉夹层术后复发风险评估中的价值

刘阳¹ 孙欢欢¹ 袁涛¹ 师龙¹ 郭涛² 高翔^{1*}

[摘要] **目的** 分析血清可溶性细胞间粘附分子-3(sICAM-3)、内皮素 1(ET-1)与可溶性内皮抑素(sEndoglin, sEng)水平联合检测在主动脉夹层术后复发风险评估中的价值。**方法** 回顾性纳入自 2018 年 3 月至 2023 年 5 月于河北医科大学第二医院行 Stanford B 型主动脉夹层术患者 102 例,依据随访结果将 102 例患者分为复发组 16 例、未复发组 86 例。比较两组一般资料、sICAM-3、ET-1 及 sEng 水平变化;分析影响主动脉夹层术后复发的危险因素,绘制 ROC 曲线评估 sICAM-3、ET-1 及 sEng 单独及联合检测对主动脉夹层术后复发风险的预测价值。**结果** 复发组、未复发组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史、马凡综合征占比比较,差异无统计学意义($P>0.05$);复发组年龄 ≥ 60 岁、合并马凡综合征、分支受累数目 >6 条占比均高于无复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。复发组 sICAM-3、ET-1 与 sEng 水平均明显高于无复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经 logistic 多因素分析显示:年龄 ≥ 60 岁、合并马凡综合征、分支受累数目 >6 条、sICAM-3、ET-1 与 sEng 水平均上升是影响主动脉夹层术后复发的危险因素($P<0.05$)。依据 ROC 曲线可知,sICAM-3、ET-1 与 sEng 联合预测主动脉夹层术后复发风险的敏感度和特异度分别为 89.60%、88.30%,AUC 为 0.872,高于 sICAM-3、ET-1 与 sEng 单独检测($P<0.05$)。**结论** sICAM-3、ET-1 与 sEng 水平在术后复发的 Stanford B 型主动脉夹层患者中呈高表达,通过术前监测上述指标变化可有效评估 Stanford B 型主动脉夹层术后复发风险,为制定个体化治疗方案提供有力依据。

[关键词] 主动脉夹层术;可溶性细胞间粘附分子 3;内皮素 1;可溶性内皮抑素

Value of combined detection of serum sICAM-3, ET-1 and sEndoglin levels in the risk assessment of recurrence after aortic dissection

LIU Yang¹, SUN Huanhuan¹, YUAN Tao¹, SHI Long¹, GUO Tao², GAO Xiang^{1*}

(1. Department of Vascular Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000; 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze soluble intercellular adhesion molecule-3 (sICAM-3), endothelin-1 (ET-1) and endothelin (Soluble Endoglin, soluble endoglin, soluble endoglin, soluble intercellular adhesion molecule-3 (SICAM-3) in serum and to evaluate the value of combined tests of sEndoglin (sEng) levels in the risk assessment of recurrence after aortic dissection. **Methods** A total of 102 patients who underwent Stanford Type B aortic dissection at the Second Hospital of Hebei Medical University from March 2018 to May 2023 were retrospectively included. These patients were divided into a recurrence group (16 cases) and a non-recurrence group (86 cases). The general data, sICAM-3, ET-1 and sEng levels were compared between the two groups. The risk factors for postoperative recurrence of aortic dissection were analyzed, and an ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of sICAM-3, ET-1, and sEng alone and in combination on the risk of postoperative recurrence of aortic dissection. **Results** Comparison of age, gender, history of smoking, history

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20230533)

作者单位:1. 河北医科大学第二医院血管外科,河北,石家庄 050000

2. 河北省胸科医院口腔颌面外科,河北,石家庄 050000

*通信作者:高翔, E-mail: gaoxiang@hebmh.edu.cn

of drinking, history of diabetes, history of hypertension and Marfan syndrome between the recurrence group and non-recurrence group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The proportion of individuals in the recurrence group ≥ 60 years old, combined Marfan syndrome and branch involvement >6 was higher than that in the non-recurrence group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of sICAM-3, ET-1, and sEng in the recurrence group were significantly higher than those in the non-recurrence group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Logistic multivariate analysis showed that age ≥ 60 years old, Marfan syndrome, the number of branches involved >6 , sICAM-3, ET-1, and sEng levels were all increased risk factors for postoperative recurrence of aortic dissection ($P<0.05$). According to the ROC curve, the sensitivity and specificity of sICAM-3, ET-1, and sEng in predicting the risk of recurrence after aortic dissection were 89.60% and 88.30%, respectively. The AUC was 0.872, which was higher than that of sICAM-3, ET-1, and sEng alone ($P<0.05$). **Conclusion** sICAM-3, ET-1 and sEng levels are highly expressed in Stanford type B aortic dissection patients with postoperative recurrence. Preoperative monitoring of the changes of these indicators can effectively evaluate the recurrence risk of Stanford type B aortic dissection and provide a strong basis for formulating individualized treatment plans.

[KEY WORDS] Aortic dissection; sICAM-3; ET-1; sEng

主动脉夹层是一种血管疾病,临床据 Stanford 分型划分为 A 型与 B 型,Stanford B 型夹层患者常表现为突发性胸背部疼痛,疼痛可能沿主动脉走行方向放射至腹部、腰部或下肢^[1]。现临床对于 Stanford B 型主动脉夹层常采取非手术及手术治疗两方面,但临床发现手术治疗术后常存在一定的复发风险,可能面对术后逆撕和远端再发夹层等严重并发症。因此,对于 Stanford B 型主动脉夹层术后复发风险进行评估和预防极其重要^[2]。高水平可溶性细胞间粘附分子-3(Soluble Intercellular Adhesion Molecule-3, sICAM-3)可能反映血管炎症加剧和内皮功能受损^[3]。研究表明,血清内皮素 1(Endothelin-1, ET-1)水平在主动脉夹层患者中呈上升趋势^[4]。可溶性内皮抑素(Soluble Endoglin, sEng)则主要表达于内皮细胞和血管平滑肌细胞上,本文旨在研究血清 sICAM-3、ET-1 与 sEng 水平联合检测在主动脉夹层术后复发风险评估中的价值,以期对疾病早期诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入自 2018 年 3 月到 2023 年 5 月于河北医科大学第二医院行主动脉夹层术患者 142 例,纳入标准:①经 MRI、血管彩超影像学等检查确诊为 Stanford B 型主动脉夹层^[5];②符合 Stanford B 型主动脉夹层手术指征,无手术、用药禁忌症;③无精神、心理障碍;④首次行相关手术;排除标准:①伴有严重心、肾等器官功能障碍;②凝血功能异常;③存在心肌梗塞;④伴有急性肺梗塞。

经纳入、排除标准剔除 40 例病例,最终纳入 102 例病例。102 例行主动脉夹层术患者中,其中男 53 例,女 49 例,平均年龄(59.74 ± 7.69)岁,平均身体质量指数(BMI)(25.26 ± 2.11) kg/m^2 。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 实验室相关检查

所有患者于术前 3 d 抽取静脉血 3 mL,进行离心($3\ 500\ \text{r}/\text{min}$,离心半径 9 cm,15 min),分离血清,置于冰箱 -70°C 。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测 sICAM-3、sEng 水平,采用放射免疫方法测定 ET-1 水平。sICAM-3、sEng 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司,ET-1 试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司。

1.2.2 随访

所有患者出院后均进行为期 1 年的定期随访,随访频率为 3 个月一次,随访截止时间至 2024 年 5 月,在随访过程中,采用 MRI、血管彩超等影像学检查方法,发现患者主动脉壁存在异常回声(内膜片不连续、真假腔重新出现及血流信号在内膜撕裂口处的异常流动)或异常血流信号(血流速度异常增高、血流方向改变或血液在假腔内流动等明确征象)则认定为主动脉夹层术后复发^[6],102 例患者中,复发 16 例纳入复发组、未复发 86 例纳入未复发组。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清 sICAM-3、ET-1 与 sEng 水平

对主动脉夹层术后复发风险的预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史占比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);复发组年龄 ≥ 60 岁、合并马凡综合征、分支受累数目 > 6 条均高于无复发组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较 [n(%)]

项目	复发组 (n=16)	无复发组 (n=86)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			4.316	0.037
≥ 60	10(62.50)	30(34.88)		
< 60	6(37.50)	56(65.12)		
性别			2.813	0.093
男	12(75.00)	45(52.33)		
女	4(25.00)	41(47.67)		
吸烟史	11(68.75)	58(67.44)	0.010	0.918
饮酒史	10(62.50)	51(59.30)	0.057	0.810
糖尿病史	7(43.75)	38(44.18)	0.001	0.974
高血压史	10(62.50)	51(59.30)	0.057	0.810
马凡综合征	9(56.23)	20(23.26)	7.217	0.007
分支受累数目(条)			16.776	< 0.001
< 6	4(25.00)	66(76.74)		
> 6	12(75.00)	20(23.26)		

2.2 两组 sICAM-3、ET-1 与 sEng 水平比较

复发组 sICAM-3、ET-1 与 sEng 水平均明显高于无复发组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 影响主动脉夹层术后复发的危险因素

经 logistic 多因素分析显示:年龄 ≥ 60 岁、合并马凡综合征、分支受累数目 > 6 条、sICAM-3、ET-1 与 sEng 水平均上升是影响主动脉夹层术后复发的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

2.4 sICAM-3、ET-1 与 sEng 对主动脉夹层术后复发风险的预测价值

依据 ROC 曲线可知,sICAM-3、ET-1 与 sEng

表2 两组 sICAM-3、ET-1 与 sEng 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of sICAM-3, ET-1 and sEng levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sICAM-3($\mu\text{g/L}$)	ET-1($\mu\text{g/L}$)	sEng($\mu\text{g/L}$)
无复发组	86	56.49 \pm 6.21	41.25 \pm 6.25	10.89 \pm 3.79
复发组	16	74.21 \pm 7.09	65.14 \pm 7.47	14.29 \pm 4.11
t 值		10.249	13.608	3.253
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

联合预测主动脉夹层术后复发风险的敏感度和特异度分别为 89.60%、88.30%,AUC 为 0.872,高于单独检测($P < 0.05$)。见表4、图1。

表4 sICAM-3、ET-1 与 sEng 对主动脉夹层术后复发风险的预测价值

Table 4 The predictive value of sICAM-3, ET-1 and sEng on the risk of postoperative recurrence of aortic dissection

预测因子	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P 值
sICAM-3	70.80	78.70	0.732	0.660~0.805	< 0.001
ET-1	73.60	81.30	0.748	0.677~0.819	< 0.001
sEng	68.60	76.80	0.710	0.637~0.782	< 0.001
联合	89.60	88.30	0.872	0.814~0.930	< 0.001

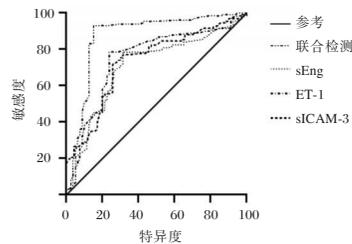


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

研究表明,sICAM-3 参与细胞间的粘附过程,其水平变化反映主动脉夹层术后炎症反应程度和内皮功能改变^[7]。本研究中,复发组 sICAM-3 水平均高于无复发组,sICAM-3 水平上升是影响主动脉夹层术后复发的危险因素。分析原因在于:Stanford B 型主动脉夹层术后患者常存在持续炎症反应,导

表3 主动脉夹层术后复发的危险因素

Table 3 Risk factors for postoperative recurrence of aortic dissection

因素	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
年龄	$< 60=0, \geq 60=1$	1.674	0.265	6.147	5.333(3.172~8.965)	0.012
马凡综合征	无=0,有=1	1.827	0.354	7.335	6.215(3.105~12.439)	< 0.001
分支受累数目	< 6 条=0, > 6 条=1	1.660	0.633	6.833	5.259(1.520~18.186)	0.010
sICAM-3	实测值	1.583	0.565	7.632	4.869(1.608~14.737)	< 0.001
ET-1	实测值	1.674	0.611	7.857	5.333(1.610~17.664)	< 0.001
sEng	实测值	1.620	0.596	7.863	5.053(1.571~16.251)	< 0.001

致血管壁损伤、病变,削弱血管壁结构强度,增加再次内膜撕裂和夹层形成可能性,提高了术后复发风险,而sICAM-3水平升高常反映体内炎症反应增强。其次,内皮功能异常也是主动脉夹层发病及术后复发不可忽视的风险因素,内皮细胞功能障碍可导致血管壁不稳定,降低其抵抗外界压力的能力;sICAM-3水平变化可间接反映内皮功能改变,而内皮功能异常状态可进一步加剧血管壁不稳定性,增加Stanford B型主动脉夹层术后复发风险^[8-9]。

在心血管疾病中,ET-1水平变化往往与疾病严重程度和进展有关^[10]。研究报道,主动脉夹层术后患者体内ET-1水平升高,高水平ET-1可促进血管壁进一步收缩和硬化,增加血管壁脆性和不稳定性,从而提高复发风险^[11]。魏康康^[12]学者研究中,观察到颅内动脉瘤夹闭术后复发患者ET-1水平高于非复发组患者,ET-1与术后复发存在一定联系。本研究中,复发组ET-1水平明显高于无复发组,ET-1水平上升是影响Stanford B型主动脉夹层术后复发的危险因素,提示ET-1可能参与了主动脉夹层术后复发的发生、发展。

动物实验揭示sEng具有潜在诱导机体氧化应激反应的能力,在这一过程中,sEng刺激机体释放大量内皮损伤因子,进一步加剧内皮细胞损伤,导致血管内部形成血栓,增加血管通透性^[13]。本研究中,复发组sEng水平明显高于无复发组,sEng水平上升是影响主动脉夹层术后复发的危险因素。分析原因可能是:sEng通过结合ET-1来降低其生物活性,在Stanford B型主动脉夹层术后,sEng水平升高且未能充分中和ET-1,导致ET-1过度累积,进而引发血管收缩、细胞增殖和迁移等病理过程,促进主动脉夹层复发^[14-15]。近年来,随着医学研究深入,术后复发生物标志物成为诸多学者关注的焦点。而预测过程中联合多指标综合分析具有重大意义,可提升预测结果准确性和可靠性^[16]。本研究ROC曲线结果说明sICAM-3、ET-1与sEng联合检测可更全面评估主动脉夹层术后复发风险,联合检测敏感度、特异度、准确性更高。

综上所述,sICAM-3、ET-1与sEng水平在术后复发的Stanford B型主动脉夹层患者中呈高表达,通过术前监测上述指标变化可有效评估Stanford B型主动脉夹层术后复发风险,为制定个体化治疗方案提供有力依据。

参考文献

- [1] 赵锐,吴进林,丘俊涛,等. 主动脉夹层多中心注册数据库概况[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8):604-607.
- [2] 张仁杰,王宁,齐杰,等. 血浆ET-1、TNF- α 、sICAM-1浓度与PCI治疗后患者心肌损伤的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2020, 26(3):262-267.
- [3] Eastwood KA, Hunter AJ, Patterson CC, et al. The role of biomarkers in predicting pre-eclampsia in high-risk women: [J]. *Ann Clin Biochem*, 2020, 57(2): 128-137.
- [4] 武延朋,张永,裴敬仲. 低分子肝素钙局部注射对断指再植患者D-D、ET-1及凝血功能的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12):2133-2136, 2140.
- [5] 高永山,张振明,金凤仙,等. 胸主动脉腔内修复治疗Stanford B型主动脉夹层的学习曲线分析[J]. 中国微创外科杂志, 2020, 20(12): 1067-1072.
- [6] 谢茜,严丹阳,付翔杰,等. 急性A型主动脉夹层术后肺炎风险预测模型构建与评价[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(7): 788-795.
- [7] 刘莹,曾辉,姜磊,等. CT血管造影、血清sICAM-1检测在颅内动脉瘤及术后复查中的意义[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(7):9-11.
- [8] 苗雨,段月庭. GeneXpert联合基因芯片在涂阴MTB诊断中的价值及患者血清sTREM-1、PCT水平及意义[J]. 医学分子生物学杂志, 2022, 19(5): 409-414.
- [9] Lang PP, Bai J, Zhang YL, et al. Blockade of intercellular adhesion molecule-1 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction [J]. *Laborat Invest*, 2020, 100(3):378-386.
- [10] An L, Gao L, Ning, Min Wu, Feng Dong, FeifeiNi, Xiushi Wu, Yiyi Jing, QingGao, Yanhong. Correlation between decreased plasma miR-29a and vascular endothelial injury induced by hyperlipidemia[J]. *Herz*, 2023, 48(4):301-308.
- [11] Kocabas R. Effect of Vitamin D on YKL-40: Rat Hypercholesterolemia Model[J]. *Korean circul J*, 2023, 53(2):92-102.
- [12] 魏康康. ET-1、sICAM-1及TBIL水平与颅内动脉瘤夹闭术后复发的相关性分析[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(3):31-34.
- [13] 曾庆奇,王建六,刘婧,等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间住院医师和专科医师心理健康调查研究[J]. 中华医学教育探索杂志, 2022, 21(12):1756-1760.
- [14] Catar RA, Wischniewski O, Chen L, et al. Non-HLA antibodies targeting angiotensin II Type 1 receptor and endothelin-1 Type A receptors induce endothelial injury via β 2-arrestin link to mTOR pathway [J]. *Kidney international*, 2022, 101(3):498-509.
- [15] 苑强涛,姜鹏,何磊. 比索洛尔不同用药剂量对老年慢性心力衰竭患者心肌重构和血管内皮功能及T淋巴细胞亚群的影响[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(4):217-220.
- [16] Ank A, Elik E, Evik Z, et al. The relation of serum endocan and soluble endoglin levels with metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33(8):1013-1018.

右美托咪定联合依托咪酯靶控输注对胃癌根治术患者应激激素及T淋巴细胞亚群的影响

刘雪印^{1*} 周威¹ 方秋香²

[摘要] 目的 分析右美托咪定(Dex)联合依托咪酯(ET)靶控输注对胃癌根治术(ROCS)患者应激激素及T淋巴细胞亚群的影响。方法 将98例ROCS患者根据随机数字表法分为A组(诱导麻醉中用靶控输注ET,49例)和B组(A组的基础上联合Dex,49例),观察至术后72 h。比较两组应激激素、T淋巴细胞亚群、简易智力状态检查量表(MMSE)评分、认知功能障碍发生率、术中麻醉药物用量及术后苏醒情况。结果 两组入室时、麻醉诱导后、拔管时心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)先升高后降低,且B组麻醉诱导后、拔管时低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组术后24 h血清皮质醇(Cor)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、去甲肾上腺素(NE)、外周血CD8⁺高于入室时,但B组低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$),外周血CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺低于入室时,但B组高于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组入室时及术后24、72 h MMSE评分先降低后升高,且B组术后24、72 h MMSE评分高于A组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后观察期间,B组认知功能障碍发生率低于A组,术中丙泊酚、舒芬太尼用量、术后拔管呛咳、躁动发生率低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 Dex联合依托咪酯靶控输注可有效稳定ROCS患者血流动力学,减少术中麻醉药物用量,缓解机体应激,有助于免疫功能的维持并改善术后认知功能,安全性高。

[关键词] ROCS; 右美托咪定; 依托咪酯; 应激激素; T淋巴细胞亚群

Effects of target - controlled infusion of dexmedetomidine combined with etomidate on stress hormones and T lymphocyte subsets in patients undergoing radical gastrectomy

LIU Xueyin^{1*}, ZHOU Wei¹, FANG Qiuxiang²

(1. Department of Anesthesiology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, China, 473005; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang, Henan, China, 473005)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of dexmedetomidine (Dex) combined with etomidate (ET) target-controlled infusion on stress hormones and T lymphocyte subsets in patients undergoing radical gastrectomy (ROCS). **Methods** 98 patients who underwent radical gastrectomy were divided into group A (target-controlled infusion of etomidate during induction anesthesia, 49 cases) and the group B (combined Dex based on the group A, 49 cases) by random number table method. All patients were observed until 72 h after operation. The levels of stress hormones, T lymphocyte subsets, mini-mental state examination (MMSE) scores, the incidence of cognitive dysfunction, the dosage of anesthetic drugs during operation and postoperative recovery were compared between the two groups. **Results** The heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of both groups increased first and then decreased at the time of entering the room, after anesthesia induction and extubation. The group B were lower than those of the group A after anesthesia induction and extubation ($P<0.05$). The levels of serum cortisol (Cor), adrenocorticotropic hormone (ACTH), norepinephrine (NE) and peripheral blood CD8⁺ at 24 h after operation in the two groups were higher than those

基金项目:南阳市科技发展计划项目(23KJGG098)

作者单位:1.南阳市中心医院麻醉科,河南,南阳 473005

2.南阳市第二人民医院妇产科,河南,南阳 473005

*通信作者:刘雪印, E-mail:liuxueyin12345678@163.com

at admission, but those in the group B were lower than those in the group A ($P<0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were lower than those at admission, but those in the group B were higher than those in the group A ($P<0.05$). The scores of MMSE of the two groups decreased first and then increased at the time of admission and at 24 and 72 h after operation showed. The scores of MMSE of the group B at 24 and 72 h after operation were higher than those of the group A ($P<0.05$). During the postoperative observation, the incidence of cognitive dysfunction, the dosage of propofol and sufentanil, and the incidence of cough and restlessness after extubation was lower than in the group A ($P<0.05$). **Conclusion** Dex combined with etomidate target-controlled infusion can effectively stabilize the hemodynamics of patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer. This combination reduces the dosage of anesthetic drugs during the operation, relieves the stress on the body, helps maintain immune function, improves postoperative cognitive function, and is highly safe.

[KEY WORDS] Radical gastrectomy; Dex; ET; Stress hormone; T lymphocyte subsets

胃癌是临床常见的恶性肿瘤之一,胃癌根治术(Radical gastrectomy, ROCS)创伤小、术后恢复快,对延长患者生存时间具有重要意义,但术后持续性应激反应不利于其术后恢复^[1-2]。相较静脉注射或静脉滴注,靶控输注给药可更加精准控制药物剂量,并维持患者血流动力学稳定^[3]。依托咪酯(Etomidate, ET)用药后起效快而停药后患者苏醒快,是麻醉诱导的常用药物,但其在缓解机体应激方面效果不佳^[4]。右美托咪定(Dexmedetomidine, Dex)有较好的镇静、镇痛和抗交感作用,其与其他麻醉药物联合应用在手术麻醉中有较好的协同作用^[5]。本研究分析Dex联合ET靶控输注对ROCS患者应激激素及T淋巴细胞亚群的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南阳市中心医院2022年2月至2023年8月收治的ROCS患者98例,以随机数字表法分为A组(49例)和B组(49例)。A组:年龄51~73(62.41±2.77)岁;病理分型:息肉型19例,溃疡型15例,浸润型10例,表浅型5例;男28例,女21例。B组年龄(61.98±2.95)岁;病理分型:息肉型17例,溃疡型16例,浸润型12例,表浅型4例;男26例,女23例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),可比。本研究获南阳市中心医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:①胃癌诊断符合《中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)》^[6]中的相关标准;②采用腹腔镜ROCS治疗;③病理分期I~II期、美国标准协会(American Standards Association, ASA)分级I~II级;④既往未接受相关治疗;⑤对本研究知情

同意等。排除标准:①局部穿刺点感染,严重凝血功能障碍不适宜行神经阻滞;②合并其他恶性肿瘤;③既往胃部手术史;④胃肿瘤穿孔或出血;⑤对本研究所用药物过敏;⑥伴严重脏器功能不全、免疫功能异常、内分泌功能异常;⑦脊柱严重畸形等。

1.3 麻醉方法

A组在诱导麻醉中采用靶控输注ET注射液(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H20020511, 10 mL:20 mg)。术前常规禁食禁饮,术前30 min肌肉注射0.5 mg硫酸阿托品注射液(安徽长江药业有限公司,国药准字H34021900, 1 mL:0.5 mg),患者入室后常规监测生命体征,建立静脉通路,补充醋酸钠林格注射液(福建品腾药业有限公司,国药准字H20233013, 500 mL)3 mL/kg;麻醉诱导:静脉注射枸橼酸芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20003688, 10 mL:0.5 mg)1.0 mg/kg、多拉司琼注射液(辽宁海思科制药有限公司,国药准字H20110067, 1 mL:12.5 mg)8 mg,同时靶控输注ET注射液维持血浆浓度0.3 mg/kg。

B组在A组的基础上联合Dex注射液(国药集团工业有限公司廊坊分公司,国药准字H20203335, 2 mL:0.2 mg), 4 mg/mL以1 μg/kg缓慢静注。后两组麻醉维持:丙泊酚乳状注射液(西安力邦制药有限公司,国药准字H20123318, 50 mL:1.0g)1.5~2.5 mg/kg持续静脉泵注,吸入2.0%吸入用七氟烷(河北一品制药股份有限公司,国药准字H20173156, 250 mL),后间断追加枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20054171, 1 mL:50 mg)和注射用罗库溴铵(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20093186, 5 mL:50 mg)。所有患者观察至术后72 h。

1.4 观察指标

1.4.1 血流动力学

入室时、麻醉诱导后、拔管时,采用 Bene View T8 多功能监护仪(深圳迈瑞生物医疗电子公司)检测心率(Heart rate, HR)、收缩压(Systolic blood pressure, SBP)、舒张压(Diastolic pressure, DBP)。

1.4.2 应激激素

入室时及术后 24 h 采血 5 mL,以离心半径 10 cm, 3 500 r/min 离心 10 min 取血清,采用化学发光法(上海纪宁生物科技有限公司)检测血清皮质醇(Cortisol, Cor)、促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotropin, ACTH)水平;采用酶联免疫吸附试验(合肥莱尔生物科技有限公司)检测血清去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)水平。

1.4.3 T 淋巴细胞亚群

入室时及术后 24 h,血液采集及血清处理同 1.4.2,采用 BF-730 B4 流式细胞仪(桂林优利特医疗电子有限公司)检测外周血 CD3⁺、CD4⁺,计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.4.4 认知功能

入室时及术后 24、72 h,采用简易智力状态检查量表(Mini-mental state examination scale, MMSE, 30 分)^[7]评估认知功能,得分越低认知功能越差;得分低于 23 分可判定存在认知功能障碍。

1.4.5 麻醉药物用量及苏醒情况

统计两组术中丙泊酚、舒芬太尼用量及术后可唤醒时间、拔管呛咳、躁动发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据,服从正态分布的连续变量用($\bar{x} \pm s$)的形式表达,组间比较行独立样本 *t* 检验、组内比较行配对 *t* 检验,多时间点比较用重复测量方差分析,两两进一步比较用 *LSD-t* 检验;计数资料通过 *n*(%)表示,用 χ^2 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血流动力学

两组入室时、麻醉诱导后、拔管时 HR、SBP、DBP 先升高后降低,且 B 组麻醉诱导后、拔管时低于 A 组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 两组应激激素

两组术后 24 h 血清 Cor、ACTH、NE 高于入室时,但 B 组低于 A 组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 血流动力学($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Hemodynamic ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	<i>n</i>	HR (次/min)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
入室时	A 组	49	74.83±5.79	130.48±9.52	81.79±6.98
	B 组	49	74.40±5.57	129.95±9.41	81.40±6.51
	<i>t</i> 值		0.375	0.277	0.286
	<i>P</i> 值		0.709	0.782	0.775
麻醉诱导后	A 组	49	90.87±7.40 ^a	151.69±8.20 ^a	98.52±7.22 ^a
	B 组	49	86.84±5.36 ^a	147.32±7.95 ^a	94.55±6.94 ^a
	<i>t</i> 值		3.087	2.678	2.775
	<i>P</i> 值		0.003	0.009	0.007
拔管时	A 组	49	86.51±6.24 ^{ab}	143.42±7.66 ^{ab}	93.27±7.40 ^{ab}
	B 组	49	80.74±6.21 ^{ab}	136.58±9.03 ^{ab}	87.50±5.83 ^{ab}
	<i>t</i> 值		4.588	4.043	4.287
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与入室时比,^a*P*<0.05;与麻醉诱导后比,^b*P*<0.05。

表 2 应激激素($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Stress hormones ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	<i>n</i>	Cor (ng/L)	ACTH (g/L)	NE (ng/mL)
入室时	A 组	49	286.84±25.20	48.69±7.33	248.50±28.56
	B 组	49	287.31±27.11	49.51±7.94	249.41±29.33
	<i>t</i> 值		0.089	0.531	0.156
	<i>P</i> 值		0.929	0.597	0.877
术后 24 h	A 组	49	365.84±33.29 ^a	77.58±9.52 ^a	379.63±34.22 ^a
	B 组	49	324.96±29.68 ^a	60.58±8.22 ^a	332.41±29.37 ^a
	<i>t</i> 值		6.416	9.461	7.330
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与入室时比,^a*P*<0.05。

2.3 T 淋巴细胞亚群

两组术后 24 h 外周血 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺低于入室时,但 B 组高于 A 组,差异有统计学意义(*P*<0.05);外周血 CD8⁺高于入室时,但 B 组低于 A 组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 T 淋巴细胞亚群($\bar{x} \pm s$)

Table 3 T lymphocyte subsets ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
入室时	A 组	49	49.32±5.87	34.95±5.38	22.76±3.21	1.54±0.33
	B 组	49	48.89±5.62	34.58±5.52	22.11±3.44	1.56±0.37
	<i>t</i> 值		0.370	0.336	0.967	0.282
	<i>P</i> 值		0.712	0.738	0.336	0.778
术后 24 h	A 组	49	37.31±4.07 ^a	27.50±3.29 ^a	28.88±3.65 ^a	0.95±0.26 ^a
	B 组	49	42.19±4.56 ^a	31.22±4.71 ^a	26.04±4.02 ^a	1.20±0.29 ^a
	<i>t</i> 值		5.589	4.532	3.661	4.493
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与入室时比,^a*P*<0.05。

2.4 认知功能

两组入室时及术后 24、72 h MMSE 评分呈先降低后升高趋势,B 组术后 24、72 h MMSE 评分高于 A 组,差异有统计学意义(*P*<0.05);术后观察期

间, B组认知功能障碍发生率低于A组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 认知功能 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 4 Cognitive function $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组别	n	MMSE 评分(分)			认知功能障碍发生率[n(%)]
		入室时	术后 24 h	术后 72 h	
A组	49	28.72±0.29	23.96±0.47 ^a	25.97±0.52 ^{ac}	11(22.45)
B组	49	28.51±0.22	25.88±0.51 ^a	28.31±0.30 ^{ac}	3(6.12)
t/ χ^2 值		1.731	19.379	27.285	5.333
P值		0.087	<0.001	<0.001	0.021

注:与入室时比,^a $P < 0.05$;与术后24 h比,^c $P < 0.05$ 。

2.5 麻醉药物用量及苏醒情况

B组术中丙泊酚、舒芬太尼用量低于A组, 术后拔管呛咳、躁动发生率低于A组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 麻醉药物用量及苏醒情况 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 5 Anesthetic dosage and recovery $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组别	n	丙泊酚用量(mg)	舒芬太尼用量(μ g)	可唤醒时间(min)	拔管呛咳	躁动
A组	49	787.30±89.52	113.79±22.41	7.79±1.35	9(18.37)	8(16.33)
B组	49	664.19±85.61	92.88±15.03	7.95±1.73	2(4.08)	1(2.04)
t/ χ^2 值		6.957	5.424	0.510	5.018	4.404 ^d
P值		<0.001	<0.001	0.611	0.025	0.036

注:^d为校正 χ^2 。

3 讨论

ROCS术中二氧化碳气腹的建立、对脏器的牵拉等会引起患者机体应激, 并对血流动力学、免疫功能等产生影响, 不利于患者术后恢复。ET是临床常用麻醉诱导药物, 可快速进入血供丰富的器官和脑部发挥麻醉作用, 但其对术后应激抑制效果欠佳, 需联合其他麻醉药物使用^[8]。

ROCS可引起下丘脑、垂体、肾上腺皮质及交感-肾上腺素髓质轴兴奋, 导致应激激素合成增加、血流动力学波动^[9]。而Dex可通过与 α_2 肾上腺素能受体结合而激活交感神经末梢突触前和中枢神经突出后的 α_2 受体, 对患者交感神经兴奋产生抑制作用, 同时抑制儿茶酚胺释放, 进而对机体应激产生抑制作用。因此, Dex联合ET靶控输注可有效缓解患者血流动力学波动, 减轻术后应激反应^[10]。故而B组麻醉诱导后、拔管时HR、SBP、DBP及术后24 h血清Cor、ACTH、NE低于A组。

机体应激可对患者机体免疫功能产生抑制作用, 不利于患者术后恢复, 还可能对患者术后认知功

能和苏醒质量产生影响^[11]。本研究中, 比之A组, B组外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及术后MMSE评分较高, 外周血CD8⁺、术中丙泊酚、舒芬太尼用量及术后认知功能障碍、拔管呛咳、躁动发生率较低。说明Dex联合ET靶控输注可降低患者术中麻醉药物的使用及术后认知功能障碍发生的风险, 改善其免疫功能, 同时提高其苏醒质量。儿茶酚胺的释放可促进机体免疫抑制, 加强机体炎症反应, 同时增加机体内环境紊乱。而Dex可作用于交感神经, 抑制儿茶酚胺释放, 抑制机体炎症反应, 还可影响机体固有免疫细胞(如树突状细胞、自然杀伤细胞等)功能而对机体免疫功能产生调节作用; 同时也可稳定患者内环境, 缓解其对患者心脑血管的损伤, 减少术中麻醉药物的使用, 提高苏醒质量^[12-13]。此外, Dex可提高脑组织摄氧能力, 并激活磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶信号通路, 减少兴奋性氨基酸释放, 降低机体应激引起的神经细胞凋亡, 进而降低患者认知功能障碍发生的风险^[14-15]。

综上, Dex联合ET靶控输注可有效稳定ROCS患者血流动力学, 减少术中麻醉药物用量, 缓解机体应激, 有助于免疫功能的维持并改善术后认知功能, 安全性高。

参考文献

- [1] 刘滢, 田玉龙, 张兴起, 等. 围手术期益生菌治疗对新辅助化疗联合胃癌根治术后近期临床结局影响的前瞻性研究[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(3): 375-384.
- [2] Huang DD, Yu DY, Wang WB, et al. Global leadership initiative in malnutrition (GLIM) criteria using hand-grip strength adequately predicts postoperative complications and long-term survival in patients underwent radical gastrectomy for gastric cancer[J]. Eur J Clin Nutr, 2022, 76(9): 1323-1331.
- [3] 杨晓艳, 朱志华, 张力强, 等. 瑞芬太尼与舒芬太尼靶控输注对老年患者行腹腔镜胃癌根治术麻醉恢复质量的影响[J]. 中国内镜杂志, 2020, 26(2): 48-54.
- [4] Lu X, Yu Y, Wang Y, et al. Effect of Propofol or Etomidate as General Anaesthesia Induction on Gastric Cancer: A Retrospective Cohort Study with 10 Years' Follow-Up[J]. Cancer Manag Res, 2022, 14: 2399-2407.
- [5] Tian X. Influences of Etomidate Combined with Propofol on Cognitive Function, Inflammation and Immunity in Patients Undergoing Gastric Cancer Surgery[J]. CellMol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(4): 81-85.
- [6] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(16): 1169-1189.

肝细胞癌中高 OATP1B3 表达增强索拉菲尼疗效的机制研究

林毅豪^{1,2,3} 胡育海^{1,2,3} 郑洲³ 张翔^{1*}

[摘要] **目的** 探究肝细胞癌中高 OATP1B3 表达对索拉菲尼疗效的增强效果及相关机制。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月福建医科大学附属第一医院收治的 48 例肝癌患者的病理组织样本为研究材料,观察 OATP1B3 在肝癌组织和距肿瘤边缘 2 cm 的癌旁组织中的表达情况、OATP1B3 表达对服用索拉菲尼患者生存期的影响。并通过转染肿瘤细胞,探究 OATP1B3 高表达对转染的 Hep-1 细胞的影响、与 OATP1B3 表达有关的相关信号通路分析以及索拉菲尼处理 OATP1B3 高表达肿瘤细胞的生物行为影响。**结果** 48 例肝癌患者的癌组织中的 OATP1B3 的 mRNA 表达、蛋白表达水平和免疫组化评分低于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。转染 OATP1B3 的 Hep-1 细胞增殖能力、迁移和侵袭能力均低于阴性对照细胞,差异有统计学意义($P<0.05$)。转染 OATP1B3 的 Hep-1 细胞中 N-cadherin、Vimentin、 β -catenin、Bcl2 干细胞样中 CD33、OCT4、NANOG 和 SOX-2 的表达均下调,E-cadherin、BAX、C-caspase3 表达上调,且细胞凋亡率高于阴性对照细胞。经索拉菲尼处理后,OATP1B3 高表达的肿瘤细胞生长和活性均下降;服用索拉菲尼的肝癌患者中,高 OATP1B3 表达的患者生存期显著延长;且以 OATP1B3 表达水平可作为预测服用索拉菲尼患者生存期的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 肝细胞癌组织中的 OATP1B3 高表达状态可有效增强索拉菲尼的疗效,抑制癌症发展,为相关治疗方案优化提供了一定的理论依据。

[关键词] 肝细胞癌; OATP1B3 基因; 索拉菲尼; 机制研究

Mechanism study of high OATP1B3 expression in hepatocellular carcinoma to enhance the efficacy of Sorafenib

LIN Yihao^{1,2,3}, HU Yuhai^{1,2,3}, ZHENG Zhou³, ZHANG Xiang^{1*}

(1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, China, 350005; 2. Institute of Abdominal Surgery, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, China, 350005; 3. National Regional Medical Center, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, China, 350005)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the enhancement effect of high OATP1B3 expression in hepatocellular carcinoma (HCC) on sorafenib and its related mechanisms. **Methods** The study selected 48 liver cancer patients admitted to the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University from January 2016 to December 2018 as research subjects. The aim was to observe the expression of OATP1B3 in liver cancer tissue and adjacent tissues 2 cm from the tumor edge, and to investigate the impact of OATP1B3 expression on the survival of patients receiving sorafenib treatment. High expression of OATP1B3 in transfected Hep-1 cells was examined, along with an analysis of the relevant signaling pathways involved in the expression of OATP1B3, and biological behavior effects of sorafenib on OATP1B3 high expression tumor cells were explored through transfection of tumor cells. **Results** The mRNA expression, protein expression level and immunohistochemical

基金项目:福建省自然科学基金资助项目(2020J05252)

作者单位:1. 福建医科大学附属第一医院肝胆胰外科,福建,福州 350005

2. 福建医科大学附属第一医院腹部外科研究所,福建,福州 350005

3. 福建医科大学附属第一医院国家区域医疗中心,福建,福州 350005

*通信作者:张翔, E-mail:seva1101@163.com

score of OATP1B3 in cancer tissues of 48 patients with liver cancer were lower than those in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The proliferation, migration and invasion abilities of Hep-1 cells transfected with OATP1B3 were lower than those of negative control cells, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In Hep-1 cells transfected with OATP1B3, the expressions of N-cadherin, Vimentin, β -catenin, CD33, OCT4, NANOG and SOX-2 in Bcl2 stem cell-like cells were down-regulated, while the expressions of E-cadherin, BAX and C-caspase3 were up-regulated. The apoptosis rate was higher than that of negative control cells. After treatment with sorafenib, the growth and activity of tumor cells with high OATP1B3 expression were decreased. In HCC patients treated with sorafenib, the survival time of patients with high OATP1B3 expression was significantly prolonged. The expression level of OATP1B3 could be used as an independent risk factor for predicting the survival time of patients taking sorafenib ($P < 0.05$). **Conclusion** The high expression of OATP1B3 in hepatocellular carcinoma tissues can effectively enhance the efficacy of sorafenib and inhibit the development of cancer. This provides a theoretical basis for optimizing related treatment regimens.

[KEY WORDS] Hepatocellular carcinoma; OATP1B3 gene; Sorafenib; Mechanism research

据流行病学^[1]报道显示,我国于2014年的肝癌在恶性肿瘤中发病率达到第四位。由于肝癌早期具有一定的隐匿性,多数患者就诊时通常已发展至中晚期,此时手术的疗效难以保证^[2]。索拉菲尼是目前治疗不可进行手术切除的肝癌患者首选靶向药物之一,对于患者的治疗起了巨大的作用。但有研究^[3]显示部分肝细胞癌患者对索拉菲尼存在一定的耐药性,从而影响治疗效果。有机阴离子转运多肽(Organic anion transporting polypeptide 1B3, OATP1B3)是有种特异性分布在肝细胞膜上的多肽分子,是索拉菲尼进入细胞胞内的有效转运途径^[4]。本研究拟通过探究OATP1B3在癌组织中的表达情况、相关分子机制、对肝癌细胞的生物行为影响以及对索拉菲尼药物疗效的影响,旨在为肝癌的治疗方案优化提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

选取2016年1月至2018年12月福建医科大学附属第一医院收治的48例肝癌患者的肝癌组织样本及距肿瘤边缘2 cm的癌旁组织为研究材料。纳入标准:①符合《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)》^[5]中所述诊断标准,并经临床检查确诊者;②进行手术切除前未曾接受放射治疗、化学和靶向治疗;③患者的临床资料和随访资料完整;④患者对本研究知情且同意。排除标准:①合并其他部位肿瘤;②合并其他类型肿瘤;③合并结缔组织疾病。48例患者中,肿瘤TNM分期I期12例,II期15例,III期14例,IV期7例。本研究所采用的人肝癌SK-Hep1细胞系购自美国型培养收藏。本研究通过本院伦理委员会批准。

1.2 方法

(1)分析肿瘤及癌旁组织中OATP1B3的表达情况,具体操作包括:①定量逆转录PCR:提取总RNA后,经逆转录合成cRNA进行定量检测。反应体系如下:95℃ 5 min, 95℃ 30 s, 55℃ 30 s, 72℃ 1 min,共30个循环后,72℃ 10 min,体系均为50 μ L。引物序列如下:正向引物序列:5'-TGTCTCCT-TATGGGAAGCTGGAAGTA-3',反向:5'-GATA-ATAAATGGCTCAGAGCTGTTTAAC-3'。以GAPDH为内参,引物序列如下:正向引物序列:5'-GATTCCACCCATGGCAAATTC-3',反向:5'-CT-GGAAGATGGTGATGGGATT-3'。并采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算得到SLCO1B3的mRNA表达量。②蛋白质印迹(Western blot)法:通过Western blot法检测肿瘤及癌旁组织中OATP1B3的蛋白表达情况,并使用ImageJ软件1.8.0版定量蛋白的相对表达水平。③免疫组化:将患者的样本组织用10%福尔马林固定约48 h,并用石蜡包埋进行免疫组化检测。(2)将Hep1细胞于6孔板(每孔浓度为 5×10^5 个细胞/mL)中培养2天后,使用脂质体3000在终浓度为50 nM的过表达质粒或阴性对照中转染肝癌细胞,使用脂质体3000在最终浓度为100 nM时转染siRNAs或si-NCs转染细胞。分析转染OATP1B3对Hep-1细胞活性的影响,具体操作包括:①定量逆转录PCR检测转染OATP1B3的Hep-1细胞OATP1B3表达情况。②CCK8实验、Transwell检测转染OATP1B3对Hep-1细胞的增殖、迁移侵袭能力影响。③采用细胞凋亡实验、Western blot法检测转染OATP1B3对Hep-1细胞凋亡和相关基因表达的影响。(3)采用平板克隆实验和四甲基偶氮唑蓝(Methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)法分析索

拉非尼对 OATP1B3 高表达肿瘤细胞生长的影响。采用不同浓度的索拉菲尼(0.1、1、10 和 100 μM) 在 96 孔板中处理细胞 72 小时,并采用 MTT 试剂盒检测活细胞数量,并计算半最大抑制浓度(半抑制浓度)以评估药物敏感性。(4)比较服用索拉菲尼的肝癌患者生存期与 OATP1B3 表达的关系。

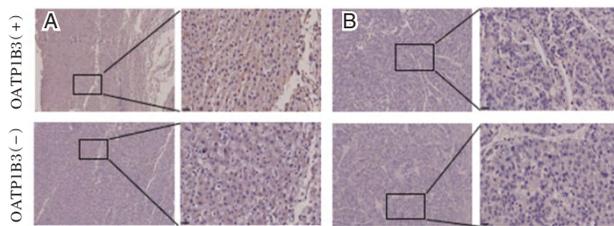
1.3 统计学方法

采用 GraphPad 软件 v.6 和 SPSS 软件 21.0 版进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验或单因素方差分析;采用 Kaplan-Meier 曲线分析生存率;计数资料用 $n(\%)$ 描述,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤及癌旁组织中 OATP1B3 的表达情况

癌组织中的 *SLCO1B3* 的 mRNA 表达和 OATP1B3 蛋白表达水平低于癌旁组织,差异有统计学意义($t=6.183, P < 0.05$)。免疫组化结果显示除 3 例为低表达外,癌旁组织的免疫组化评分基本位于 11-12 分之间(均值 11.6),呈高表达状态;而癌组织内存在 54.2% 呈高表达(均值 8.0 分)状态,45.8% 呈低表达(均值 4.7 分)状态。整体相较于癌旁组织呈低表达,差异有统计学意义($t=3.155, P < 0.05$)。同时,自行阅片过程发现高表达的恶性组织较低表达的恶性排列规则、组织完整、细胞异型性较小。见图 1。



注:A 为癌旁组织; B 为癌组织。

图 1 癌组织和癌旁组织的组织病理学特征(HE, ×200)

Figure 1 Histopathological features of cancerous and para-cancerous tissues (HE, ×200)

RT-PCR、Western Blot 验证结果均显示 OATP1B3 在 HCC-LM3、SK-Hep1、Hepg2 以及 MHCC-97H 系细胞中的表达明显低于正常肝细胞。

2.2 转染 OATP1B3 对 Hep-1 细胞活性的影响

转染 OATP1B3 的 Hep-1 细胞的 OATP1B3 表达水平高于阴性对照 Hep-1 细胞,差异有统计学意义

($t=4.097, P < 0.05$)。CCK-8 实验结果显示,高 OATP1B3 表达水平的细胞增殖能力要低于阴性对照 Hep-1 细胞($t=2.982, P < 0.05$)。见表 1、图 2。

表 1 高 OATP1B3 表达水平的细胞增殖能力分析

Table 1 Analysis of cell proliferation capacity with high OATP1B3 expression level

时间(h)	阴性对照		转染 OATP1B3	
	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
0	0.27	0.03	0.27	0.06
24	0.54	0.08	0.44	0.06
48	0.95	0.08	0.71	0.07
72	1.45	0.08	0.92	0.06
96	1.97	0.08	1.15	0.08

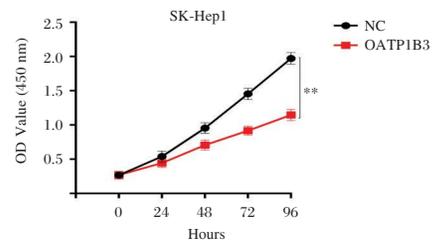


图 2 高 OATP1B3 表达水平的细胞增殖能力分析

Figure 2 Analysis of cell proliferation capacity with high OATP1B3 expression level

2.3 索拉菲尼对 OATP1B3 高表达肿瘤细胞生长的影响

在平板克隆实验中,转染了 Ctr、或 OATP1B3 并用二甲基亚砜或索拉菲尼处理的 Hep1 细胞集落形成,无论是空白培养基还是经索拉菲尼处理的瘤细胞中,高 OATP1B3 表达组肿瘤细胞生长均受限($P < 0.05$)。见图 3。

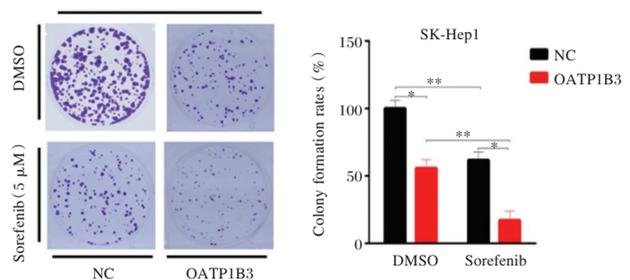


图 3 索拉菲尼对 OATP1B3 高表达肿瘤细胞生长的影响

Figure 3 Effects of Sorafenib on the growth of OATP1B3 high expression tumor cells

MTT 法结果显示,用 Sorafenib 处理转染的 Hep-1 细胞 48 h 后, OATP1B3 高表达的肿瘤细胞活性呈抑制状态。见表 2。

表2 索拉菲尼对 OATP1B3 高表达肿瘤细胞活性的影响
Table 2 Effects of Sorafenib on the activity of OATP1B3 highly expressed tumor cells

时间(h)	小干扰RNA 对照		OATP1B3 高表达	
	平均值	标准偏差	平均值	标准偏差
0	100.35	5.34	100.50	3.26
12	95.09	3.53	86.83	6.10
24	89.25	3.51	72.95	4.53
36	73.89	4.73	49.28	6.14
48	57.97	4.58	16.17	6.10

2.4 服用索拉菲尼患者生存期和独立危险因素与 OATP1B3 表达关系分析

在服用索拉菲尼的肝癌患者中,高 OATP1B3 表达的患者生存期显著延长;且以 OATP1B3 表达水平可作为预测服用索拉菲尼患者生存期的独立危险因素($P<0.05$)。见图 4。

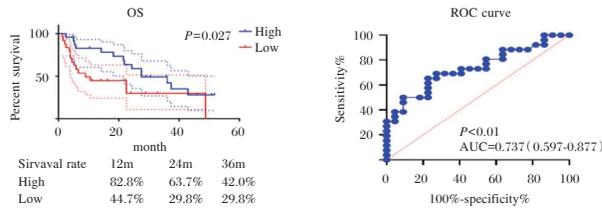


图 4 OATP1B3 表达与服用索拉菲尼患者生存期的关系 (左)及影响(右)

Figure 4 Relationship between OATP1B3 expression and survival of patients taking Sorafenib (left) and its effects (right)

3 讨论

肝癌的死亡率与发病率一直居高不下,严重危害了患者的生命健康,是全球第六大最常诊断的癌症和第三大癌症死亡原因^[6]。索拉菲尼是一种多激酶受体抑制剂的代表,可对多种激酶胞内段的 ATP 结合位点的起到竞争性抑制起的作用^[7]。但有研究^[8]显示索拉菲尼治疗部分肝细胞癌患者的疗效较低,这可能与肝癌细胞对索拉菲尼的吸收作用有关。OATP1B3 是溶质转运体超家族 *SLCO1B3* 基因的表达产物,主要分布于肝窦状隙基底侧肝细胞膜上,并可通过门脉回流吸收、转运等形式将细胞外的多种药物转运进肝细胞中进行清除,从而影响相关药物的治疗效果^[9-10]。如若能深入研究 OATP1B3 在索拉菲尼治疗肝细胞癌中影响的相关分子机制和路径,有利于对患者进行合适的筛选,从而提高用药的疗效,节约医疗资源。

本研究结果显示, OATP1B3 在癌组织的 mRNA 表达和蛋白质表达均低于癌旁组织,且免疫组化中 OATP1B3 高表达的恶性组织较低表达的恶性排列规则、组织完整、细胞异型性较小,这可能与癌旁组织尚未发生恶变,细胞分化完整,功能保持良好,未出现去分化现象有关。在本研究中,我们发现 OATP1B3 高表达还可减少肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭效果,且服用索拉菲尼的肝癌患者中,高 OATP1B3 表达的患者生存期显著延长。这可能是因为 OATP1B3 的表达升高强化了肝癌细胞对索拉菲尼的转运,使得其胞内浓度达到较高的水平,增强其疗效。Zhou Tengfei^[11]等的研究显示,激活 OATP1B3 的表达可提高肝癌细胞对索拉菲尼诱导的生长抑制和细胞凋亡敏感,与本研究观察到的现象较为一致。

有文献^[12]提出肝癌细胞对索拉菲尼敏感性可能与 *Wnt/β-catenin* 信号通路有关,而 OATP1B3 的表达又与 *Wnt/β-catenin* 信号转导之间有显著的关联^[13]。本研究采用 Western blot 检测发现在 OATP1B3 高表达的 Hep-1 细胞中 N-cadherin、Vimentin 以及 β -catenin 的表达均下调;免疫印迹法检测结果显示 OATP1B3 高表达 Hep-1 细胞的干细胞样中 CD33、OCT4、NANOG 和 SOX-2 细胞标记物表达水平均低于阴性对照 Hep-1 细胞,这进一步确定了 *Wnt/β-catenin* 信号通路与 OATP1B3 的表达存在一定的内在联系。*Wnt/β-catenin* 信号通路是化学预防癌症的重要靶点,其可通过激活下游多种靶基因从而诱导肝癌的发生^[14]。李锦红^[15]等的研究显示 *Wnt/β-catenin* 激活肝细胞癌的特定期别可能与 OATP1B3 的上调有关,但未深入研究其与 OATP1B3 表达的具体关系。

本研究结果还显示,采用索拉菲尼干预肿瘤细胞时,OATP1B3 高表达的肿瘤细胞的生长、活性受到的抑制均高于阴性对照肿瘤细胞;细胞凋亡实验表明 OATP1B3 高表达 Hep-1 细胞的凋亡率较高;Western blot 检测出细胞凋亡抑制的相关基因产物 Bcl2 在 OATP1B3 高表达 Hep-1 细胞中的表达下调,与郑玉洁^[16]等在人非小细胞肺癌中观察到的现象一致。同时,本研究结果还表明 OATP1B3 还可以作为预测服用索拉菲尼患者生存期的预测标志物,在未来 OATP1B3 还可能成为肝细胞癌治疗的一个潜在靶点。

综上所述,OATP1B3在癌组织的表达低于癌旁组织,OATP1B3表达水平较高的患者服用索拉菲尼的疗效更高,生存期更长。OATP1B3的高表达还可抑制肝癌细胞的细胞生长、活性、增殖、侵袭和迁移能力,并有利于促进肝癌细胞的凋亡,提高索拉菲尼的疗效。本研究虽然针对与OATP1B3相关的分子机制进行了探讨,但仅停留于初步探究,未能较为全面地进行分析,研究结果存在一定的局限,相关研究还需深入开展。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 冯程程,余秋丽,梁雪萌,等. 2015-2019年云南省居民肝癌死亡趋势及寿命损失分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2023, 27(1): 11-16+35.
- [3] Siqi C, Yaqing D, Yuan XG, et al. The current status of tumor microenvironment and cancer stem cells in sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma [J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 27(13): 1204513.
- [4] Jinhua W, Menghua Z. OATP1B1 Plays an Important Role in the Transport and Treatment Efficacy of Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Disease Markers*, 2021, Sep (26): 9711179.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学会分会肝癌学组,中国抗癌协会病理专业委员会,等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(5): 321-327.
- [6] 尚学敏,何爽,王静. 郑州地区健康体检者肝癌高危筛查结果分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(7): 864-866+870.
- [7] Kazuki M, Ryotaro S, Ryoko Y, et al. Efficacy of Ramucicromab Versus Sorafenib as Subsequent Treatment for Hepatocellular Carcinoma [J]. *Anticancer research*, 2021, 41(4): 2187-2192.
- [8] 李晓明,姚立鹏,程丽慧. 索拉菲尼对肝细胞癌凋亡和自噬相关蛋白表达的影响及耐药分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(1): 7-11.
- [9] 陈施翰,李昆,楚理家,等. 肝细胞癌组织中OATP1B3的表达及其作用的初步研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(22): 4223-4229.
- [10] Garrison DA, Talebi Z, Eisenmann ED, et al. Role of OATP1B1 and OATP1B3 in Drug-Drug Interactions Mediated by Tyrosine Kinase Inhibitors [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9): 856.
- [11] Tengfei Z, Shichao L, Daimin X, et al. m6A RNA methylation-mediated HNF3 γ reduction renders hepatocellular carcinoma dedifferentiation and sorafenib resistance [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5(1): 26.
- [12] Zhili L, Claude FDC, Woojun K, et al. RNA helicase DDX5 modulates sorafenib sensitivity in hepatocellular carcinoma via the Wnt/ β -catenin-ferroptosis axis [J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(11): 786.
- [13] 余细平,胡吉波,王俊丽,等. 钆塞酸二钠增强MRI肝胆期高信号肝脏占位性病变的研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2023, 31(11): 1222-1229.
- [14] Mai Y, Liao C, Wang S, et al. High glucose-induced NCAPD2 upregulation promotes malignant phenotypes and regulates EMT via the Wnt/ β -catenin signaling pathway in HCC [J]. *American journal of cancer research*, 2024, 14(4): 1685-1711.
- [15] 李锦红,闫苗苗,张炜. 增强MRI肝癌成像中转运蛋白OATP1B3表达及其临床亚类分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(3): 238-242+247.
- [16] 郑玉洁,李亚霁,吴兰香. Ct-OATP1B3对人非小细胞肺癌细胞增殖、周期、凋亡、侵袭的影响及其机制[J]. 基因组学与应用生物学, 2022, 41(Z1): 2039-2050.

(上接第1981页)

- [7] 高金勇,田凤娟,焦岩. 丙泊酚复合地佐辛麻醉在胃癌根治术中的应用价值[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(6): 470-472.
- [8] 李海英,白延斌. 依托咪酯与丙泊酚对老年胃癌根治术患者皮质醇、醛固酮及丙二醛水平的影响[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(1): 62-64.
- [9] 柴叶静. 右美托咪定对新辅助化疗消化道肿瘤患者肾功能的保护作用及机制[D]. 河北:河北医科大学, 2021.
- [10] 张雪逸. 小剂量右美托咪定硬膜外给药对于胃癌患者术后胃肠功能的影响[D]. 甘肃:兰州大学, 2021.
- [11] 袁伟,王瑞,姜伟,等. TEAS联合右美托咪定对腹腔镜胃癌根治术老年患者的肺保护作用[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(3): 431-435.
- [12] 张玉婷. 右美托咪定对胃癌根治术患者术后认知功能的影响[D]. 河南:河南科技大学, 2022.
- [13] 周华,蒋亚坤,张占军,等. 右美托咪定联合纳布啡在腹腔镜胃癌根治术患者中的应用效果[J]. 癌症进展, 2023, 21(3): 338-341.
- [14] 张志宁,李文娟,宋明晓,等. 舒芬太尼、右美托咪定对胃癌根治术患者围术期应激反应及镇痛效果影响[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(12): 1324-1327.
- [15] 石小龙,张应生,王彦伟,等. 右美托咪定对预防老年患者术后早期认知功能障碍的影响[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(5): 119-122.

孕中期GDM患者血清AFP、hCG、uE3对妊娠不良事件和胎儿生长发育的预测价值

徐晖¹ 洗妮^{2*}

[摘要] 目的 探究孕中期妊娠期糖尿病(GDM)患者血清甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)及游离雌三醇(uE₃)对妊娠不良事件和胎儿生长发育的预测价值。方法 选取2023年1月至2023年5月期间咸宁市中心医院产科收治的GDM患者117例,根据妊娠结局差异分为结局良好组($n=75$)与结局不良组($n=42$);根据胎儿生长发育情况分为正常发育组($n=89$)与异常发育组($n=28$)。收集并比较各组相关临床资料及实验室指标,采用多因素Logistic分析影响GDM患者妊娠不良事件和胎儿生长发育的危险因素,并以受试者工作特性曲线(ROC)分析孕中期血清AFP、hCG、uE₃对GDM患者妊娠不良事件和胎儿生长发育的预测效能。结果 多因素Logistic回归分析显示,孕前BMI ≥ 24 kg/m²、AFP、hCG水平升高以及uE₃水平降低均为GDM患者妊娠不良事件的独立危险因素($P<0.05$);孕前BMI ≥ 24 kg/m²、孕次 ≥ 1 次、AFP、hCG水平升高以及uE₃水平降低均为影响GDM患者胎儿生长发育的独立危险因素($P<0.05$)。AFP、hCG以及uE₃单独和联合检测GDM患者妊娠不良事件的ROC面积分别为0.719、0.759、0.717以及0.824,三者单独和联合检测GDM患者胎儿生长发育的ROC面积分别为0.756、0.747、0.713以及0.811($P<0.05$)。结论 孕中期血清AFP、hCG、uE₃水平均与GDM患者妊娠不良事件和胎儿生长发育密切相关,且三者联合检测对GDM妊娠不良事件和胎儿生长发育的预测价值更高。

[关键词] 妊娠期糖尿病;甲胎蛋白;游离雌三醇;人绒毛膜促性腺激素

Predictive value of serum AFP, hCG and uE3 in pregnancy adverse events and fetal growth in patients with GDM during the second trimester

XU Hui¹, XIAN Ni^{2*}

(1. Obstetrics Department, Hubei Xianning Central Hospital, Xianning, Hubei, China, 437100; 2. Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of the Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, China, 530000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of serum alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG) and free estriol (uE₃) in pregnancy adverse events and fetal growth in patients with second trimester gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 117 GDM patients admitted to the obstetrics Department of Xianning Central Hospital from January 2023 to May 2023 were selected and divided into a good outcome group ($n=75$) and a bad outcome group ($n=42$) based on the difference in pregnancy outcomes. According to the fetal growth and development, they were divided into a normal development group ($n=89$) and an abnormal development group ($n=28$). The relevant clinical data and laboratory indicators of each group were collected and compared. The risk factors affecting pregnancy adverse events and fetal growth and development in GDM patients were analyzed by multivariate logistic analysis, and the predictive efficacy of serum AFP, hCG and uE₃ in pregnancy adverse events and fetal growth and development in GDM patients was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Multivariate logistic regression

基金项目:广西壮族自治区中医药管理局项目(GXZYA20220085)

作者单位:1. 湖北咸宁市中心医院产科,湖北,咸宁437100

2. 广西中医药大学第一附属医院妇科,广西,南宁530000

*通信作者:洗妮, E-mail:xianni555@163.com

analysis showed that pre-pregnancy BMI ≥ 24 kg/m², increased AFP and hCG levels and decreased uE3 levels were independent risk factors for adverse pregnancy events in GDM patients ($P < 0.05$). Pre-pregnancy BMI ≥ 24 kg/m², pregnancy number ≥ 1 , increased AFP, hCG levels and decreased uE3 level were independent risk factors for fetal growth and development in GDM patients ($P < 0.05$). The ROC area of AFP, hCG and uE3 alone and in combination were 0.719, 0.759, 0.717 and 0.824 in GDM patients, respectively. The ROC area of fetal growth and development in GDM patients were 0.756, 0.747, 0.713 and 0.811 respectively ($P < 0.05$).

Conclusion Serum AFP, hCG and uE3 levels in the second trimester are closely associated with pregnancy adverse events and fetal growth and development in GDM patients, and the combined detection of the three has a higher predictive value for GDM pregnancy adverse events and fetal growth and development.

[KEY WORDS] GDM; AFP; uE3; hCG

妊娠期糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus, GDM)是糖尿病中的特殊类型,在产科较为常见,主要指于孕期首次发病或发现的机体糖代谢紊乱症状。研究显示^[1],合并GDM不但增加了孕妇远期心血管疾病及糖尿病的发病风险,还会导致新生儿低血糖、巨大儿、胎膜早破等诸多妊娠不良结局的发生,严重危害母婴生命健康。因此,临床早期科学、准确的预测和评估GDM患者胎儿发育情况以及妊娠不良事件发生风险,对母婴预后结局的改善意义显著。甲胎蛋白(Alpha-FetoProtein, AFP)是胎儿肝脏早期产生的一种酸性糖蛋白,可维持和调节母胎生理功能正常,保证妊娠的顺利进行^[2]。人绒毛膜促性腺激素(human Chorionic Gonadotropin, hCG)是由胎盘滋养层细胞分泌的一种糖蛋白,研究发现其在孕期间的水平变化可有效反映胎儿患唐氏综合征的危险程度^[3]。游离雌三醇(Unconjugated Estriol, uE3)是妊娠的高度特异性标记物,有研究发现uE3在胎儿发育畸形或胎盘功能不良的孕妇血清中出现明显的表达紊乱^[4]。本文特探究孕中期GDM患者血清AFP、hCG、uE3对妊娠不良事件和胎儿生长发育的预测价值,以期为高危GDM孕妇的早期筛查及防治提供科学、有效的指导。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2023年1月至2023年5月期间咸宁市中心医院产科收治的GDM患者117例。纳入标准:①年龄 >18 岁,且均于咸宁市中心医院行孕期产检并住院分娩;②GDM诊断参考《妊娠期高血糖诊治指南(2022)》^[5]中相关标准;③临床资料完整,诊疗数据详实;④自愿参与本研究;⑤无精神或认知功能障碍。排除标准:①不愿配合随访至妊娠结局者;②多胎妊娠者;③人工受孕、试管婴儿等非自然

受孕者;④孕前合并1、2型糖尿病者;⑤吸烟、酗酒者。本研究已通过伦理委员会审批(伦审GXZYA2022-045-01)

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

由本组研究人员借助医院内网电子病历管理系统收集患者相关资料。主要包括年龄、孕前体质量指数(Body Mass Index, BMI)、产次、孕次、孕周、血清AFP、hCG及uE₃。

1.2.2 检测方法

采集参试患者孕中期(15~20⁺周)空腹外周静脉血6 mL,离心处理(转速:3 000 rpm,时间10 min,离心半径为10 cm)后收集上清,对应标记并转移至-80℃冰箱储存备检。血清AFP、hCG及uE3水平均采用全自动生化分析仪及其配套试剂盒进行检测。西门子immulite 2000 XPi。

1.2.3 妊娠随访及分组标准^[6]

①通过查阅咸宁市中心医院出生缺陷上报系统相关信息,统计产科、计划生育科电子病历档案资料以及短信、电话等形式对参试患者进行妊娠结局随访,截止日期为产后3个月。②将产后出现以下情况1项及以上者记为妊娠结局不良,主要包括新生儿高胰岛素血症、低血糖症、窒息,胎儿窘迫、胎膜早破、早产等,并以此分为结局良好组($n=75$)与结局不良组($n=42$);将胎儿生长受限(Fetal Growth Restriction, FGR)、出生体重超出正常范围(2.5~4.0 kg)的巨大儿或低体重儿等记为发育异常,并以此分为正常发育组($n=89$)与异常发育组($n=28$)^[6]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,两组间行 t 检验;计数资料均以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用多因素Logistic分析影响GDM患者妊娠不良事件和胎儿生长发育的危险因素,并

以受试者工作特性曲线(ROC)分析孕中期血清 AFP、hCG、uE₃对 GDM 患者妊娠不良事件和胎儿生长发育的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结局良好组与结局不良组临床资料及实验室指标比较

结局良好组与结局不良组在年龄、孕前 BMI、孕中期血清 AFP、hCG、uE₃水平上的比较,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 1。

2.2 正常发育组与异常发育组临床资料及实验室指标比较

正常发育组与异常发育组在孕前 BMI、孕次、孕中期血清 AFP、hCG、uE₃水平上的比较,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

2.3 影响 GDM 患者妊娠不良事件和胎儿生长发育的危险因素

以 GDM 患者妊娠不良事件为因变量,多因素回归分析结果显示,孕前 BMI ≥ 24 kg/m²、AFP、hCG 水平升高以及 uE₃水平降低均为 GDM 患者妊娠不良事件的独立危险因素(均 $P<0.05$);以 GDM 患者胎儿生长发育为因变量,多因素回归分析结果显示,孕前 BMI ≥ 24 kg/m²、孕次 ≥ 1 次、AFP、hCG 水平升高以及 uE₃水平降低均为影响 GDM 患者胎儿生长发育的独立危险因素(均 $P<0.05$)。见表 3、4。

2.4 孕中期血清 AFP、hCG、uE₃对 GDM 患者妊娠不良事件和胎儿生长发育的预测效能

ROC 曲线显示,孕中期血清 AFP、hCG 以及 uE₃单独和联合检测 GDM 患者妊娠不良事件的 ROC 面积分别为 0.719、0.759、0.717 以及 0.824;三者单独和联合检测 GDM 患者胎儿生长发育的

表 1 结局良好组与结局不良组临床资料及实验室指标比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 Comparison of clinical data and laboratory indexes between good outcome group and poor outcome group [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

因素	n=117	结局良好组(n=75)	结局不良组(n=42)	χ^2/t 值	P值	
年龄(岁)	19~24	40	26(34.67)	11.954	0.003	
	25~30	47	37(49.33)			
	31~36	30	12(16.00)			
孕前 BMI(kg/m ²)	<24	52	24(32.00)	13.104	0.000	
	≥ 24	65	51(68.00)			
产次(次)	<2	108	70(93.33)	0.038	0.846	
	≥ 2	9	5(6.67)			
孕次(次)	0	61	43(57.33)	2.261	0.133	
	≥ 1	56	32(42.67)			
孕周(w)			38.17 \pm 1.31	38.25 \pm 1.35	0.313	0.755
AFP(ng/mL)			44.92 \pm 13.17	58.06 \pm 19.49	4.338	0.000
hCG(U/L)			31142.09 \pm 12140.36	43184.44 \pm 16904.31	4.455	0.000
uE ₃ (ng/mL)			1.48 \pm 0.39	1.20 \pm 0.32	3.963	0.000

表 2 正常发育组与异常发育组临床资料及实验室指标比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

Table 2 Comparison of clinical data and laboratory indexes between normal development group and abnormal development group [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

因素	n=117	正常发育组(n=89)	异常发育组(n=28)	χ^2/t 值	P值	
年龄(岁)	19~24	40	29(32.58)	2.120	0.347	
	25~30	47	39(43.82)			
	31~36	30	21(23.60)			
孕前 BMI(kg/m ²)	<24	52	45(50.56)	5.636	0.018	
	≥ 24	65	44(49.44)			
产次(次)	<2	108	85(95.51)	3.640	0.056	
	≥ 2	9	4(4.49)			
孕次(次)	0	61	52(58.43)	5.897	0.015	
	≥ 1	56	37(41.57)			
孕周(w)			38.19 \pm 1.42	38.22 \pm 1.38	0.098	0.922
AFP(ng/mL)			47.07 \pm 12.35	57.80 \pm 16.38	5.071	0.000
hCG(U/L)			32257.14 \pm 13120.30	45661.35 \pm 13548.22	5.028	0.000
uE ₃ (ng/mL)			1.46 \pm 0.48	1.12 \pm 0.35	3.465	0.001

表3 影响GDM患者妊娠不良事件的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of adverse pregnancy events in GDM patients

因素	赋值	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
孕前BMI(kg/m ²)	$\geq 24 = 1, < 24 = 0$	0.747	0.173	18.644	2.111	1.504~2.963	0.000
年龄(岁)	31~36=2, 25~30=1, 19~24=0	0.822	0.437	3.538	2.275	0.966~5.358	0.060
AFP(ng/mL)	连续变量	0.658	0.126	27.272	1.931	1.508~2.472	0.000
hCG(U/L)	连续变量	0.715	0.161	19.722	2.044	1.491~2.803	0.000
uE ₃ (ng/mL)	连续变量	0.693	0.172	16.233	2.000	1.427~2.801	0.000

表4 影响GDM患者胎儿生长发育的多因素分析

Table 4 Multiple factors affecting fetal growth and development in GDM patients

因素	赋值	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
孕前BMI(kg/m ²)	$\geq 24 = 1, < 24 = 0$	0.770	0.149	26.706	2.160	1.613~2.892	0.000
孕次(次)	$\geq 1 = 1, 0 = 0$	0.759	0.207	13.444	2.136	1.424~3.205	0.000
AFP(ng/mL)	连续变量	0.681	0.212	10.319	1.976	1.304~2.994	0.001
hCG(U/L)	连续变量	0.594	0.142	17.498	1.811	1.371~2.392	0.000
uE ₃ (ng/mL)	连续变量	0.741	0.157	22.276	2.098	1.542~2.854	0.000

ROC面积分别为0.756、0.747、0.713以及0.811；且各组联合检测的特异性及敏感度均优于单一指标检测(均 $P < 0.05$)。见表5、6,图1、2。

表5 孕中期血清AFP、hCG、uE3对GDM患者妊娠不良事件的预测效能

Table 5 Predictive efficacy of serum AFP, hCG and uE3 in pregnancy adverse events in GDM patients during the second trimester

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
AFP(ng/mL)	49.695	0.719	0.614~0.824	0.653	0.667	0.000
hCG(U/L)	38219.610	0.759	0.667~0.850	0.640	0.690	0.000
uE ₃ (ng/mL)	1.300	0.717	0.620~0.815	0.693	0.738	0.000
联合检测		0.824	0.732~0.917	0.840	0.762	0.000

表6 孕中期血清AFP、hCG、uE3对胎儿生长发育的预测效能

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
AFP(ng/mL)	51.850	0.756	0.646~0.866	0.674	0.607	0.000
hCG(U/L)	42454.370	0.747	0.653~0.841	0.663	0.643	0.000
uE ₃ (ng/mL)	1.230	0.713	0.614~0.811	0.652	0.607	0.001
联合检测		0.811	0.717~0.905	0.742	0.714	0.000

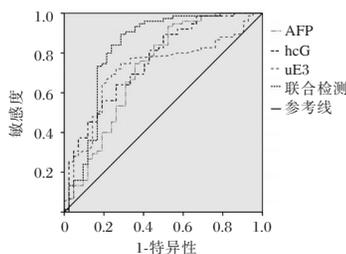


图1 GDM患者妊娠不良事件的ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis of adverse pregnancy events in GDM patients

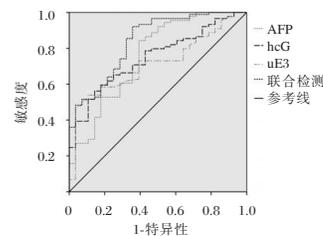


图2 GDM患者胎儿生长发育的ROC曲线分析

Figure 2 ROC curve analysis of fetal growth and development in GDM patients

3 讨论

随着经济水平的提高以及居民饮食结构的改变,我国GDM发病率也显著上升。同时,有研究表明^[7],GDM患者的不良妊娠结局发生风险较正常妊娠妇女上升约2~5倍,严重影响母婴近期预后及远期生命健康。因此,针对GDM孕妇胎儿发育情况及妊娠结局的早期预测和评估尤为关键。

AFP是胚胎发育初期最常见的血清蛋白,可参与运输、储存以及免疫调控等多种生理活动过程。研究显示^[8],血清AFP升高与子痫前期、胎盘粘连、开放性神经管缺损等母体或胎盘不良结局密切相关。本研究也认为AFP升高是GDM患者妊娠不良事件独立危险因素,分析原因为,孕中期AFP升高可能与子宫结构异常或胎儿神经管缺损有关,子宫结构异常会影响子宫肌层血管走向,导致胎盘绒毛异常侵入,进而增加胎盘通透性,引起胎儿血清AFP向羊水中渗入;而神经管缺损患儿则可能因脑发育异常导致AFP从胎儿血清大量漏出。hCG是临床常用于判断是否怀孕以及评估胎儿发育情况的重要生化指

标。有研究表明^[9],hCG对子痫前期、早产等异常妊娠结局预测的敏感度及特异性均较高。本研究亦证实孕中期hCG高表达与GDM患者不良妊娠事件密切相关,其原因可能为,高浓度hCG破坏了妊娠早期胎盘血管床,抑制子宫血管生成及胎盘血流循环,进而影响子宫血流的稳定供应,增大了胎儿宫内缺氧、胎儿宫内窘迫等妊娠不良事件发生风险。uE₃是妊娠期间的高度特异性标记物,主要由胎儿肾上腺、肝脏和胎盘共同合成。研究发现^[10],胎盘功能异常的孕妇血清中uE₃水平显著低表达;且中孕早期母血低uE₃水平可能是子痫前期伴小于胎龄儿的重要表象。本研究结论亦认为,uE₃水平异常降低与GDM患者妊娠不良事件显著相关,其原因可能与子痫前期患者胎内肾上腺皮质发育不良或胎盘功能异常进而降低了uE3前体的合成有关。

而胎儿生长发育异常常与诸多GDM妊娠不良事件息息相关,二者通常相互影响且形成恶性循环,进而促进孕产妇妊娠不良结局的发生。Bartkute等^[11]研究也表明,AFP异常升高组出现胎儿结构异常、低体重儿以及巨大儿等情况的发生率均显著高于AFP正常组;而hCG在FGR和先兆子痫伴FGR患者的胎盘中显著高表达^[12]。陈风云等^[13]、Boonpiam等^[14]研究也证实,低uE3水平可能是FGR和低出生体重儿的独立危险因素。上述研究均于本研究结果类似。其原因可能是AFP、hCG升高以及uE3降低通常与患儿神经管缺损、胎盘通透性增加以及胎盘血流循环异常有关,这些症状均一定程度增加了宫内缺氧、缺血等的发生风险,影响了胎儿正常发育,进而促进了胎儿窘迫、畸形发育以及FGR产生。同时,本研究ROC曲线分析结果显示,孕中期血清AFP、hCG、uE3对GDM患者妊娠不良事件、胎儿生长发育异常均具有预测效能,且联合检测价值更优。本研究还显示,孕前BMI ≥ 24 kg/m²也可影响GDM患者妊娠不良事件或胎儿生长发育。研究显示^[15],孕前肥胖的GDM患者发生子痫前期等妊娠并发症的几率更高,从而增加不良妊娠结局和胎儿异常发育等风险。此外,既往孕次的增加也与巨大儿的发生风险显著相关^[16]。故临床筛选和诊治高危GDM孕妇时,也可将该类指标纳入考量范围。

综上,孕中期血清AFP、hCG、uE3水平均与GDM妊娠不良事件和胎儿生长发育密切相关,且三者联合检测对GDM妊娠不良事件和胎儿生长发育的预测价值更高。

参考文献

- [1] 王丽娜,樊咏丽,李罡,等.妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局发生现状调查[J].华南预防医学,2023,49(7):884-886+890.
- [2] Luo P, Wu S, Yu Y, et al. Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 599-603.
- [3] Herghelegiu CG, Veduta A, Stefan MF, et al. Hyperglycosylated-hCG: Its Role in Trophoblast Invasion and Intrauterine Growth Restriction [J]. *Cells*, 2023, 12(12): 1647.
- [4] Wyness SP, Snow TM, Villanueva M, et al. Impact of Unconjugated estriol (uE3) assay interference on prenatal screening tests [J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 536: 1-5.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组.妊娠期高血糖诊治指南(2022),中华妇产科杂志,2022(1)57:第1期.
- [6] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:74-75.
- [7] 叶远飞,李亚林,汪丹丹.妊娠期糖尿病孕妇孕期血糖代谢情况与新生儿血糖、肾功能及胆红素代谢的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(3):578-581.
- [8] Hu JL, Zhang YJ, Zhang JM, et al. Pregnancy outcomes of women with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(1): 73-78.
- [9] Guo X, Wang F, Li J, et al. Prediction performance of serum placental growth factor (PLGF) human chorionic gonadotropin β (β -hCG) and PAPP-A levels in early pregnancy for pregnancy outcomes [J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(7): 1877-1882.
- [10] 李凤秋,杨孜,张爱青,等.中孕早期子痫前期游离脂肪酸与 β -人绒毛膜促性腺激素游离雌三醇及甲胎蛋白关联性分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(4):335-340.
- [11] Bartkute K, Balsyte D, Wisser J, et al. Pregnancy outcomes regarding maternal serum AFP value in second trimester screening [J]. *J Perinat Med*, 2017, 45(7): 817-820.
- [12] Kiyokoba R, Uchiyumi T, Yagi M, et al. Mitochondrial dysfunction-induced high hCG associated with development of fetal growth restriction and pre-eclampsia with fetal growth restriction [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 4056.
- [13] 陈风云,李仲均,黄素然,等.四维彩色多普勒超声联合唐氏筛查诊断胎儿生长受限的临床价值[J].中国现代医学杂志,2022,32(22):44-48.
- [14] Boonpiam R, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Quad test for fetal aneuploidy screening as a predictor of small-for-gestational age fetuses: a population-based study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 621.
- [15] Hoorsan H, Alavi Majd H, Chaichian S, et al. Maternal Anthropometric Characteristics and Adverse Pregnancy Outcomes in Iranian Women: A Confirmation Analysis [J]. *Arch Iran Med*, 2018, 21(2): 61-66.
- [16] 李秀,罗璨,李妍,等.既往孕次对初产孕妇妊娠结局影响的队列研究[J].华中科技大学学报(医学版),2021,50(4):516-521.

血清PCT、IFN- γ 及CRP与重症肺炎患儿病情程度及预后的相关性

夏明倩¹ 李晨曦¹ 蒋婷婷¹ 刘晓萌² 楚永涛¹ 张雯静³ 毕晶^{1*}

[摘要] 目的 探讨血清降钙素原(PCT)、 γ -干扰素(IFN- γ)及C反应蛋白(CRP)与重症肺炎(SP)患儿病情程度及预后的相关性。方法 选取2021年12月至2022年12月首都医科大学附属北京儿童医院保定医院收治的151例SP患儿为重症肺炎组,选取同期住院的150例普通肺炎患者作为普通肺炎组,另选147名在医院门诊体检的体检正常儿童作为对照组;对比三组血清PCT、IFN- γ 及CRP水平,对比SP患儿不同预后情况血清PCT、IFN- γ 及CRP水平,采用Pearson相关分析血清PCT、IFN- γ 及CRP水平及肺炎严重指数(PSI)的相关性,分析PCT、IFN- γ 及CRP单一及三者联合检测对SP患儿预后的预测价值。结果 三组PCT、IFN- γ 及CRP水平比较:重症肺炎组>普通肺炎组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经随访发现,预后良好组41例,预后不良组110例。预后不良组血清PCT、IFN- γ 及CRP水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示:血清PCT、IFN- γ 及CRP水平与PSI评分表达呈正相关($P<0.05$)。依据ROC曲线可知,PCT、IFN- γ 及CRP联合检测SP患儿预后的敏感度、特异度分别为89.62%、85.68%,AUC=0.890,明显高于三指标单独检测($P<0.05$)。结论 血清PCT、IFN- γ 及CRP水平与SP患儿病情严重程度及预后状态呈现显著相关性,可通过检测上述生物标志物水平评估患儿病情严重程度及预测预后,为临床治疗方案制定提供有力的科学支撑和参考依据。

[关键词] 降钙素原; γ -干扰素; C反应蛋白; 重症肺炎

The correlation between serum procalcitonin, gamma interferon, and C-reactive protein levels and the severity and prognosis of children with severe pneumonia

XIA Mingqian¹, LI Chenxi¹, JIANG Tingting¹, LIU Xiaomeng², CHU Yongtao¹, ZHANG Wenjing³, BI Jing^{1*}

(1. Department of Infectious Disease, Baoding Hospital of Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Hebei Key Laboratory of Infectious Diseases Pathogenesis and Precise Diagnosis and Treatment, Baoding, Hebei, China, 071000; 2. Department of Respiratory, Baoding Hospital of Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Hebei Key Laboratory of Infectious Diseases Pathogenesis and Precise Diagnosis and Treatment, Baoding, Hebei, China, 071000; 3. Department of Cardiology, Baoding Hospital of Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Baoding, Hebei, China, 071000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation of serum procalcitonin (PCT), gamma-interferon (IFN- γ) and C-reactive protein (CRP) with the severity of illness and prognosis of children with severe pneumonia (SP). **Methods** A total of 151 children with SP were admitted to Baoding Hospital of Beijing Children's Hospital, Capital Medical University from December 2021 to December 2022. They were selected as the severe pneumonia group. Additionally, 150 patients with common pneumonia who were hospitalized during the

基金项目:福堂儿童科学基金项目(FTCSF-2018-01);保定市科技计划项目(2241ZF081)

作者单位:1.首都医科大学附属北京儿童医院保定医院感染科,河北省儿童感染性疾病发病机制及精准诊治研究重点实验室,河北,保定 071000

2.首都医科大学附属北京儿童医院保定医院呼吸内科,河北省儿童感染性疾病发病机制及精准诊治研究重点实验室,河北,保定 071000

3.首都医科大学附属北京儿童医院保定医院心脏内科,河北,保定 071000

*通信作者:毕晶, E-mail: 1459976111@qq.com

same period were selected as the common pneumonia group, and 147 normal children who underwent physical examination in the outpatient department of the hospital were selected as the control group. The levels of serum PCT, IFN- γ , and CRP in the three groups were compared, and the levels of serum PCT, IFN- γ , and CRP in different prognosis of children with SP were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum PCT, IFN- γ , and CRP levels and pneumonia severity index (PSI). The predictive value of single and combined detection of PCT, IFN- γ , and CRP on the prognosis of children with SP was analyzed. **Results** The levels of PCT, IFN- γ and CRP in the three groups were compared as follows: severe pneumonia group >common pneumonia group >control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The follow-up showed that 41 cases had a good prognosis, and 110 cases had a poor prognosis. The levels of serum PCT, IFN- γ , and CRP in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum PCT, IFN- γ , and CRP levels were positively correlated with the expression of PSI scores ($P<0.05$). According to the ROC curve, the sensitivity and specificity of combined detection of PCT, IFN- γ , and CRP in the prognosis of children with SP were 89.62% and 85.68%, respectively, and AUC=0.890, which was significantly higher than that of the three indicators alone ($P<0.05$). **Conclusion** Serum PCT, IFN- γ , and CRP levels are significantly correlated with the severity and prognosis of SP children. These biomarkers can be detected to assess the severity of the disease and predict the prognosis of children, providing strong scientific support and references for formulating clinical treatment plans.

[KEY WORDS] Calcitoninogen; Gamma-interferon; C-reactive protein; Severe pneumonia

重症肺炎 (Severe Pneumonia, SP) 患儿病情往往发展迅速,若未得到及时有效、科学的治疗,极可能引发机体内水、酸碱平衡紊乱,进而诱发中毒性休克、多器官功能衰竭综合征等严重并发症^[1]。据最新统计数据显示,SP已成为我国5岁以下儿童因危重症导致死亡的主要原因之一,其占比高达21%^[2]。因此,早期诊断及准确评估小儿SP疾病严重程度和预后情况,对于制定有效的治疗方案具有重要意义。既往临床实践中,对于SP诊断和病情评估常依赖于病原微生物和炎症标志物的检测。然而当SP发生时,会导致患者机体反应能力下降,使得传统实验室感染诊断指标敏感性及特异性面临挑战,难以准确评估病情严重程度^[3]。有学者发现,降钙素原(Procalcitonin, PCT)可有效评估SP病情严重程度^[4]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在机体遭遇感染或组织损伤时,其水平显著上升。研究报道,干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)在机体炎症反应过程中扮演着至关重要的角色,其水平高低可能与肺炎严重程度有关^[5]。本文旨在探讨血清PCT、IFN- γ 及CRP与SP患儿病情程度及预后的相关性,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年12月至2022年12月首都医科大

学附属北京儿童医院保定医院收治的151例SP患儿为重症肺炎组,选取同期住院的150例普通肺炎患者作为普通肺炎组,另选147名在医院门诊体检的体检正常儿童作为对照组。其中重症肺炎组男89例,女62例;平均年龄(4.83 \pm 1.17)岁;疾病种类:病毒性肺炎85例,非病毒性肺炎66例;普通肺炎组男88例,女62例;平均年龄(4.56 \pm 1.06)岁;对照组男86例,女61例;平均年龄(4.74 \pm 1.21)岁。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试儿童监护人已签署知情同意书。

纳入标准:①重症肺炎组符合《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)》标准^[6],普通肺炎组符合普通肺炎标准^[7];②临床资料无缺乏;③无精神、心理障碍。排除标准:①存在活动性肺结核、恶性肿瘤或气胸等特定肺部疾病;②重要部位功能异常;③其他部位原发性感染;④存在严重器官功能障碍。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测方法

抽取肺炎患儿入院治疗前、体检儿童体检当日空腹静脉血5 mL,静置1 h后行离心(4 000 r/min,离心半径10 cm,15 min),离心完成后采取上清液,采用荧光免疫层析法测定血清PCT水平,采用胶体金法测定CRP水平,采用酶联免疫吸附法测定IFN- γ 水平,试剂盒均来自北京旷博生物技术股份有限公司。

1.2.2 预后判定

通过电话、门诊等方式对患儿随访6个月,评估SP患儿预后情况^[8],将其分为预后良好组(病情明显好转、未再次入院等)、预后不良组(病情出现恶化、再次入院或死亡)。

1.2.3 肺炎严重指数(Pneumonia Severity Index, PSI)判定

PSI涵盖患儿性别、年龄、体温、是否存在合并症及血清PCT、IFN- γ 及CRP水平等实验室相关指标,得分越高提示肺炎越严重^[9]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用Pearson相关分析血清PCT、IFN- γ 及CRP水平及PSI的相关性;绘制ROC分析PCT、IFN- γ 及CRP单一及三者联合检测对SP患儿预后的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清PCT、IFN- γ 及CRP水平比较

三组PCT、IFN- γ 及CRP水平比较:重症肺炎组>普通肺炎组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 三组血清PCT、IFN- γ 及CRP水平比较 $(\bar{x}\pm s)$
Table 1 Comparison of serum PCT, IFN- γ and CRP levels among the three groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	CRP(mg/L)	IFN- γ (μ g/L)	PCT(ng/mL)
对照组	147	7.30 \pm 1.88	2.02 \pm 0.84	1.08 \pm 0.18
普通肺炎组	150	28.10 \pm 4.91 ^a	20.92 \pm 2.57 ^a	5.64 \pm 1.12 ^a
重症肺炎组	151	49.54 \pm 5.52 ^{ab}	31.62 \pm 3.35 ^{ab}	7.92 \pm 3.59 ^{ab}
F 值		3408.25	5363.15	3289.00
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与普通肺炎组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 不同SP预后血清PCT、IFN- γ 及CRP水平比较

经随访发现,预后良好组41例,预后不良组110例。预后不良组血清PCT、IFN- γ 及CRP水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 血清PCT、IFN- γ 及CRP水平及PSI的相关性分析

Pearson相关分析结果显示:血清PCT、IFN- γ 及CRP水平与PSI评分表达呈正相关($r_{PCT}=0.698$ 、 $r_{IFN-\gamma}=0.622$ 、 $r_{CRP}=0.712$, $P<0.05$)。

表2 不同SP预后血清PCT、IFN- γ 及CRP水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of serum PCT, IFN- γ and CRP levels with different SP prognoses $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	CRP(mg/L)	IFN- γ (μ g/L)	PCT(ng/mL)
预后良好组	41	43.28 \pm 5.19	25.49 \pm 3.42	6.88 \pm 0.67
预后不良组	110	51.87 \pm 6.83	33.90 \pm 4.96	8.32 \pm 1.68
t 值		43.873	11.561	3.858
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清PCT、IFN- γ 及CRP水平对SP患儿预后的预测价值

依据ROC曲线可知,PCT、IFN- γ 及CRP联合检测SP患儿预后的敏感度、特异度分别为89.62%、85.68%, $AUC=0.890$ (95% CI: 0.837~0.944),明显高于三指标单独检测($P<0.05$)。见表3及图1。

表3 血清PCT、IFN- γ 及CRP水平对SP患儿预后的预测价值

Table 3 Predictive value of serum PCT, IFN- γ and CRP levels on the prognosis of children with SP

预测因子	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
IFN- γ	0.718	0.646~0.790	71.63	60.65	<0.001
CRP	0.752	0.682~0.822	73.47	63.27	<0.001
PCT	0.775	0.708~0.843	79.52	68.44	<0.001
三者联合检测	0.890	0.837~0.944	89.62	85.68	<0.001

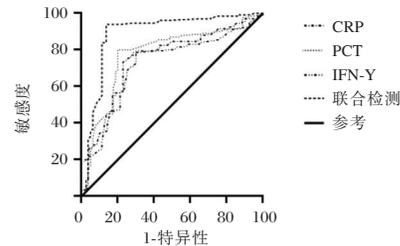


图1 PCT、IFN- γ 及CRP对SP患儿预后的预测ROC曲线图
Figure 1 ROC curve of PCT, IFN- γ and CRP in predicting the prognosis of SP children

3 讨论

PCT是一种独特的降钙素前体物质,主要源自肺与小肠神经内分泌细胞,其不会进一步转化为降钙素,且其水平变化不受到体内其他激素水平直接影响^[10]。健康个体血清PCT水平较低,通常难以检测出来;在严重感染情况下,PCT在患者体内水平会上升,这一特性使其成为诊断细菌感染性疾病的有力工具^[11]。研究表明,PCT在全身性炎症反应的诊断中具有显著参考价值,其水平变化与感染程度和病情预后之间呈现出紧密相关

性^[12]。IFN- γ 是一种关键的促炎细胞因子,在免疫系统多个层面上发挥作用,不仅涉及获得性免疫调节,还参与固有免疫应答。张义堂^[13]等研究结果显示,SP患儿血清IFN- γ 水平明显高于正常健康儿童和普通肺炎儿童,且IFN- γ 水平越高,病情越严重。CRP是一种急性蛋白,在机体遭遇感染或组织受损时迅速升高,其主要作用是通过激活补体系统及增强吞噬细胞活性,对病原微生物进行清除,并对受损、坏死及凋亡组织细胞进行及时处理。在医疗实践中,CRP被广泛用作评估严重感染及创伤损害程度与预后的重要指标^[14]。

本次研究结果说明PCT、IFN- γ 及CRP水平可一定程度上评估SP患儿病情严重程度、预后。PSI评分是国际公认的评估体系,该评分综合考量患儿多种因素,不仅在衡量疾病严重程度上展现出极高的精确性,更在预测预后方面展现出了重要价值^[15]。本次研究进一步经Pearson相关分析得出,PCT、IFN- γ 及CRP水平与PSI呈正相关。推测其原因为,CRP水平高低可提示机体内炎症反应剧烈程度,当SP患儿遭遇严重肺部感染时,体内炎症反应显著增强,从而导致CRP水平升高;而PCT在面临感染,尤其是细菌感染威胁时,也呈现上升趋势;IFN- γ 是一种由活化的T细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)产生的细胞因子,具有多种免疫调节功能,在感染或炎症过程中,IFN- γ 水平随之上升,参与调节免疫细胞的活化和增殖,促进炎症反应发生、发展。虽然IFN- γ 本身并不能直接反映感染严重程度,但其水平变化可间接反映机体对感染的免疫应答状态。在本研究中,IFN- γ 水平与PSI呈正相关,提示在SP患儿中,随着病情加重和免疫反应增强,IFN- γ 产生和释放也相应增加。进一步ROC曲线可知,PCT、IFN- γ 及CRP联合检测SP患儿预后的AUC高于三指标单独检测,表明三指标联合检测可为SP患儿预后评估提供更全面、准确的依据。

综上所述,血清PCT、IFN- γ 及CRP水平与SP患儿病情严重程度及预后状态呈现显著相关性,可通过检测上述生物标志物水平评估患儿病情严重程度及预后,为临床治疗提供有力的科学支撑和参考依据。

参考文献

[1] 杨梅,陈碧莲,李传昶.新型冠状病毒肺炎疫情下《老年医

学》线上教学的探索[J].中华医学教育探索杂志,2020,19(6):682-686.

- [2] 邓德凤,徐军茹.支气管肺泡灌洗术联合谷氨酰胺治疗对难治性肺炎支原体肺炎患儿支气管黏膜和胃肠功能的影响[J].感染、炎症、修复,2022,23(3):154-157.
- [3] Huang N, Chen J, Wei Y, et al. Multi-marker approach using C-reactive protein, procalcitonin, neutrophil CD64 index for the prognosis of sepsis in intensive care unit: a retrospective cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2022,22(1):1-8.
- [4] 刘露.肺部超声定量评分对于预测重症肺炎患者病情的价值研究[J].保健医学研究与实践,2023,20(5):73-76.
- [5] 罗云.细菌感染性肺炎患儿血清PCT、hs-CRP、WBC、IL-6、Hb与病情严重程度的相关性分析[J].武警医学,2022,33(4):277-280+286.
- [6] 中华人民共和国国家健康委员会,国家中医药局.儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J].中华临床感染病杂志,2019,12(1):6-13.
- [7] 吴强,汪春节,时庆康.儿童普通肺炎进展为重症肺炎影像学列线图模型的建立[J].现代科学仪器,2024,41(1):135-140.
- [8] 张利娟,谢丹,陈海华,等.D-二聚体对新型冠状病毒肺炎患者危重程度及预后的评估价值[J].重庆医学,2021,50(1):118-121.
- [9] 张康,姬文帅,孔欣欣,等.序贯性脏器功能衰竭评分和CURB-65评分及肺炎严重指数评分对重症肺炎患者28天死亡的预测效能比较研究[J].中国全科医学,2023,26(18):2217-2222+2226.
- [10] 苑萌,卢晶,韩宝华,等.麻黄水提取物对肺炎克雷伯菌所致重症肺炎幼龄大鼠细胞因子、间质纤维化以及NF- κ B活化的影响[J].医学分子生物学杂志,2021,18(1):32-39.
- [11] 高珊珊,张珂,张玉苓,等.血清PCT,hs-CRP,IFN- γ ,IL-10水平和产褥期感染的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(4):577-580.
- [12] Naramura T, Imamura H, Yoshimatsu H, et al. The Predictive Value of Procalcitonin and High-Sensitivity C-Reactive Protein for Early Bacterial Infections in Preterm Neonates.[J]. Neonatology, 2021, 118(1):28-36.
- [13] 张义堂,王中晓,张伟东,等.儿童重症支原体肺炎患者血清IL-2、IL-10、IFN- γ 表达情况及意义[J].安徽医学,2021,42(11):1292-1296.
- [14] Tatsuoka T, Okuyama T, Takeshita E, et al. Early detection of infectious complications using C-reactive protein and the procalcitonin levels after laparoscopic colorectal resection: a prospective cohort study[J]. Surgery today, 2021, 51(3):397-403.
- [15] 黄美霞,郑燕,潘丹峰,等.血浆D-二聚体水平与儿童肺炎支原体肺炎疾病严重程度及预后的相关性研究[J].四川大学学报:医学版,2022,53(1):160-165.

老年股骨颈骨折髋关节置换术患者血清 Hcy、25(OH)D 水平变化及与认知功能的关系

罗伟东* 古瑜锴 丘宇晖 蔡惟楚 李昌繁

[摘要] **目的** 探讨老年股骨颈骨折髋关节置换术患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、25-羟基维生素 D[25(OH)D]水平与认知功能的关系。**方法** 将2020年1月至2023年1月广州中医药大学第一附属医院收治并择期行髋关节置换术的120例老年股骨颈骨折患者作为研究对象,根据术后是否发生认知功能障碍分为认知功能障碍组($n=33$)和认知功能正常组($n=87$)。比较两组血清 Hcy、25(OH)D 水平,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 Hcy、25(OH)D 对老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍的诊断价值,采用多因素 logistic 回归分析影响患者术后认知功能障碍的相关因素。**结果** 认知功能障碍组血清 Hcy 水平高于认知功能正常组,25(OH)D 水平低于认知功能正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 Hcy、25(OH)D 及二者联合诊断老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍的曲线下面积分别为 0.841、0.865、0.918。多因素分析显示,年龄 ≥ 72.65 岁及血清 CRP ≥ 23.25 mg/L、HIF-1 α ≥ 655.41 ng/mL、Hcy ≥ 15.44 μ mol/L、25(OH)D < 43.52 nmol/L 均为老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍的危险因素($P<0.05$)。**结论** 老年股骨颈骨折髋关节置换术患者血清 Hcy 水平升高,25(OH)D 水平降低,二者与患者术后认知功能障碍相关,是术后认知功能障碍的独立危险因素。

[关键词] 股骨颈骨折;髋关节置换术;同型半胱氨酸;25-羟基维生素 D

Changes of serum Hcy and 25(OH)D levels and their relationship with cognitive function in elderly patients with femoral neck fracture and hip replacement

LUO Weidong*, GU Yukai, QIU Yuhui, CAI Weichu, LI Changfan

(Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine/ Guangdong Clinical Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China, 510000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of serum homocysteine and 25(OH)D levels and their relationship with cognitive function in elderly patients with femoral neck fracture and hip replacement. **Methods** 120 elderly patients with femoral neck fracture from January 2020 to January 2023 underwent hip replacement were selected as the study objects. Based on whether cognitive dysfunction occurred or not after surgery, they were divided into cognitive dysfunction group ($n=33$) and normal cognitive function group ($n=87$). Serum Hcy and 25(OH)D levels were detected within 24 hours after admission. Serum Hcy and 25(OH)D levels were compared between the two groups. The diagnostic value of serum Hcy and 25(OH)D in patients with femoral neck fracture and hip replacement was explored by ROC. The related factors affecting postoperative cognitive dysfunction were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** The serum Hcy level in the cognitive dysfunction group was higher, and the 25(OH)D level was lower compared with the normal cognitive function group ($P<0.05$). ROC curve analysis shows that, the area under the curve of serum Hcy, 25(OH) D and 25(OH) D were 0.841, 0.865 and 0.918 respectively in the diagnosis of cognitive impairment in the elderly patients with femoral neck fracture after hip replacement. Age ≥ 72.65 old, CRP ≥ 23.25 mg/L, HIF-1 α ≥ 655.41 ng/mL, Hcy \geq

基金项目:广州市科技计划项目(202201020267)

作者单位:广州中医药大学第一附属医院/广东省中医临床研究院骨科,广东,广州 510000

*通信作者:罗伟东, E-mail: LWDong6688@163.com

15.44 $\mu\text{mol/L}$, 25(OH)D <43.52 nmol/L were risk factors for cognitive impairment in elderly patients with femoral neck fracture and hip replacement ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum Hcy levels increased while serum 25(OH)D levels decreased in elderly patients with femoral neck fracture and hip replacement. Both are closely related to postoperative cognitive dysfunction and are independent risk factors for postoperative cognitive dysfunction.

[KEY WORDS] Femoral neck fracture; Hip replacement; Homocysteine; 25-hydroxyvitamin D

髋关节置换术是临床治疗股骨颈骨折的最主要治疗方法,虽可有效重建关节功能,但部分患者术后容易发生认知功能障碍,特别老年患者的发生风险更为突出^[1]。认知功能障碍作为术后发生的一种可逆的和波动性的急性精神紊乱综合征,可影响术后恢复时间,严重时可增加死亡风险^[2]。相关研究报道显示,术后早期认知功能障碍发生率高达40%~50%^[3]。因而,早期诊断、预防和减少老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍发生成为临床重点研究方向。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,既往有研究报道,血清Hcy水平升高与缺血性脑卒中后认知功能障碍发生密切相关,可作为认知功能损伤发生的危险因素^[4]。25-羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]作为脂溶性维生素,主要维持正常生理功能,有研究报道,血清25(OH)D水平降低是脑梗死患者认知功能障碍的危险因素^[5]。本研究拟分析老年股骨颈骨折髋关节置换术患者血清Hcy、25(OH)D水平与认知功能的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2020年1月至2023年1月广州中医药大学第一附属医院收治并择期进行髋关节置换术的120例老年股骨颈骨折患者作为研究对象,男性78例,女性42例;年龄60~85岁,平均(72.65±1.44)岁。纳入标准:①符合股骨颈骨折诊断标准^[6],且经影像学检查股骨头以下、股骨颈基底部分以上部分骨的完整性和连续性中断;②符合髋关节置换术指征,且首次接受其治疗;③已获得患者家属知情同意;④年龄≥60岁;⑤术前简易的智能精神状态量表(mini mental state examination, MMSE)^[7]评分≥24分。排除标准:①伴有严重脏器功能障碍者;②伴有髋部神经病变等髋关节置换术禁忌证者;③合并其他病理性骨折者;④合并凝血功能障碍疾病者;⑤术前存在认知功能障碍者;⑥长期服用影响认知功能药物者;⑦本研究麻醉药物过敏

者;⑧伴有神经系统疾病以及精神病史者;⑨资料不完整者;⑩无法沟通者。本研究已获取本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

收集患者性别、年龄、体质指数、手术时间、术中出血量及术前白细胞计数、血小板计数、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high Density Lipoprotein-Cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low Density Lipoprotein-Cholesterol, LDL-C)、C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1 α)、术后24 h疼痛评分、术后MMSE评分。

1.2.2 血清Hcy、25(OH)D检测

入院24 h内采用肝素抗凝管抽取空腹外周静脉血2 mL, 3 000 r/min(离心半径5 cm)离心10 min后分离血清,采用酶循环法检测血清Hcy水平,采用酶联免疫吸附法检测血清25(OH)D水平,试剂盒及相关仪器均购自美国Promega公司。

1.2.3 认知功能评估及分组

髋关节置换患者术后7 d采用MMSE^[7]进行认知功能评估,该量表包括定向力(共计10分)、注意力和计算力(共计5分)、记忆力(共计3分)、语言能力(共计9分)、回忆能力(共计3分),总分30分,评分越低表示认知功能越差,其中术后MMSE得分降低值≥术前值1个标准差即表示存在认知功能障碍^[7]。根据术后是否发生认知功能障碍分为认知功能障碍组($n=33$)和认知功能正常组($n=87$)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0统计学软件分析数据。服从正态分布的连续变量采用($\bar{x} \pm s$)表示,行独立样本 t 检验;计数数据以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估血清Hcy、25(OH)D对老年患者认知功能障碍的诊断价值,采用多因素logistic回归分析影响患者术后认知功能障碍的危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组性别、体质量指数、手术时间、术中出血量及白细胞计数、血小板计数、TG、HDL-C、LDL-C比较差异无统计学意义($P>0.05$);认知功能障碍组年龄、术后24h疼痛评分及血清CRP、HIF-1 α 水平高于认知功能正常组,术后MMSE评分低于认知功能正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

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

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

指标	认知功能障碍组 ($n=33$)	认知功能正常组 ($n=87$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	74.25 \pm 2.03	69.95 \pm 1.01	15.418	<0.001
性别(例,%)				
男	23(69.70)	55(63.22)	0.441	0.506
女	10(30.30)	32(36.78)		
体质量指数(kg/m ²)	23.65 \pm 2.14	23.54 \pm 2.10	0.255	0.799
手术时间(min)	118.54 \pm 10.14	118.48 \pm 10.05	0.029	0.977
术中出血量(ml)	198.52 \pm 15.65	195.58 \pm 15.02	0.946	0.346
白细胞计数($\times 10^9$)	7.85 \pm 1.24	7.66 \pm 1.18	0.777	0.439
血小板计数($\times 10^9$)	200.18 \pm 16.66	199.80 \pm 15.89	0.115	0.908
TG(mmol/L)	1.58 \pm 0.41	1.55 \pm 0.38	0.378	0.706
HDL-C(mmol/L)	1.41 \pm 0.33	1.38 \pm 0.30	0.476	0.635
LDL-C(mmol/L)	2.78 \pm 0.54	2.75 \pm 0.52	0.279	0.781
CRP(mg/L)	33.14 \pm 6.25	15.85 \pm 4.14	17.602	<0.001
HIF-1 α (ng/ml)	845.52 \pm 100.14	411.42 \pm 56.58	29.872	<0.001
术后MMSE评分(分)	20.47 \pm 0.84	28.44 \pm 1.02	-40.005	<0.001
术后24h疼痛评分(分)	3.01 \pm 0.55	2.11 \pm 0.47	8.930	<0.001

2.2 两组血清Hcy、25(OH)D水平比较

认知功能障碍组血清Hcy水平高于认知功能正常组,25(OH)D水平低于认知功能正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组血清Hcy、25(OH)D水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 comparison of serum Hcy and 25(OH) D levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hcy(μ mol/L)	25(OH)D(nmol/L)
认知功能障碍组	33	20.33 \pm 2.26	35.85 \pm 5.66
认知功能正常组	87	11.47 \pm 1.07	52.47 \pm 7.49
t 值		29.089	-12.935
P 值		<0.001	<0.001

2.3 血清Hcy、25(OH)D对老年患者认知功能障碍的诊断价值

ROC曲线分析显示,血清Hcy、25(OH)D两者联合诊断老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍的曲线下面积为0.918。见表3、图1。

表3 血清Hcy、25(OH)D对老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍的诊断价值

Table 3 The value of serum Hcy and 25(OH) d in the diagnosis of cognitive impairment in elderly patients with femoral neck fracture undergoing hip replacement

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏度	特异度
Hcy	0.841	0.791~0.891	15.44 μ mol/L	0.911	0.606
25(OH)D	0.865	0.815~0.915	43.52 nmol/L	0.911	0.651
Hcy联合25(OH)D	0.918	0.868~0.968		0.878	0.872

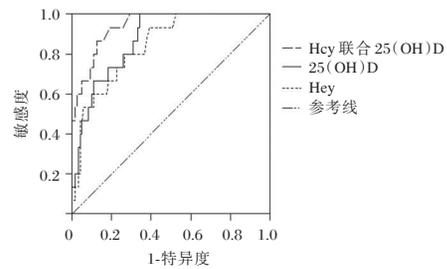


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

2.4 老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍发生的多因素分析

将患者术后是否发生认知功能障碍作为因变量设(1=是,0=否),将年龄及血清CRP、HIF-1 α 、Hcy、25(OH)D水平等指标为自变量进行多因素Logistic逐步回归分析,结果显示,年龄 ≥ 72.65 岁及血清CRP ≥ 23.25 mg/L、HIF-1 $\alpha \geq 655.41$ ng/mL、Hcy ≥ 15.44 μ mol/L、25(OH)D < 43.52 nmol/L均为老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍的危险因素($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

Hcy是甲硫氨酸代谢的中间产物,正常状态下其水平较低,但影响基化途径、转硫基途径、排出细胞外等代谢途径可导致血清中Hcy水平升高。高水平Hcy不仅对血管内皮细胞具有毒副作用,同时具有诱导氧化应激、慢性炎症、平滑肌细胞增殖、内皮功能障碍等作用^[8]。王梦佳等^[9]研究显示,血浆Hcy水平在非酒精性脂肪性肝病患者中显著升高。胡雪峰等^[10]研究显示,血浆Hcy水平在精神分裂症患者中升高,且与认知功能受损程度和心血管危险风险相关。

本研究结果显示,认知功能障碍组患者血清Hcy水平高于认知功能正常组,说明血清Hcy可能参与认知功能障碍发生,与以上研究结论一致。

表4 老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍发生的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of cognitive impairment in elderly patients with femoral neck fracture undergoing hip arthroplasty

自变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
年龄	<72.65岁=0, ≥72.65岁=1	0.665	0.174	14.606	1.944(1.383~2.735)	<0.001
CRP	<23.25 mg/L=0, ≥23.25 mg/L=1	0.774	0.201	14.828	2.168(1.462~3.215)	<0.001
HIF-1 α	<655.41 ng/ml=0, ≥655.41 ng/ml=1	0.968	0.211	21.047	2.633(1.741~3.981)	<0.001
Hcy	<15.44 μ mol/L=0, ≥15.44 μ mol/L=1	1.224	0.265	21.334	3.401(2.023~5.717)	<0.001
25(OH)D	<43.52 nmoL/L=1, ≥43.52 nmoL/L=0	1.447	0.329	19.344	4.250(2.230~8.100)	<0.001

ROC曲线分析显示,血清Hcy评估老年髋关节置换术患者认知功能障碍的曲线下面积为0.841,提示Hcy对患者术后认知功能障碍发生具有一定的诊断价值。进一步回归分析证实血清Hcy异常升高与老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍发生密切相关。虽认知功能障碍发病机制较为复杂,但可能与中枢神经系统损伤、炎症反应、氧化应激反应等因素有关^[11]。髋关节置换术过程中可导致机体出现炎症与应激反应,进而激活前额叶皮质和海马的激素受体,损伤海马神经元,最终导致认知功能损害。而Hcy作为反应性血管、神经损伤性氨基酸,其升高可引起炎症因子表达增加,发挥介导的细胞毒作用,加重组织及细胞的损伤,促使海马神经元凋亡,最终影响认识功能,增加认知功能障碍发生风险^[12]。

25(OH)D是类固醇衍生物,正常状况下通过抑制促炎因子参与乙酰胆碱合成,进而发挥有效保护神经细胞作用^[13]。韦晓洁等^[14]研究显示,血清25(OH)D水平降低是患者易损期不良预后的独立危险因素。闵妍等^[15]研究显示,血清25(OH)D水平在广泛性焦虑障碍患者中下降,且与其认知功能下降有关。

本研究发现,认知功能障碍组患者血清25(OH)D水平低于认知功能正常组,提示血清25(OH)D水平可能参与认知功能障碍发生。ROC曲线显示,血清25(OH)D评估老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍的曲线下面积为0.865,说明25(OH)D对患者术后认知功能障碍发生具有较高的诊断价值。进一步回归分析证实,血清25(OH)D水平异常降低参与患者术后认知功能障碍发生。25(OH)D参与细胞增殖、分化与抵抗氧化应激、免疫调节等作用。本研究血清25(OH)D水平降低,提示25(OH)D无法有效抑制促炎因子,导致机体炎症加重,进而损伤海马神经元,增加术后认知功能障碍发生风险。另外,本

研究发现,血清Hcy联合25(OH)D诊断老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍的曲线下面积为0.918,高于单一指标,说明二者联合应用更有助于诊断老年股骨颈骨折髋关节置换术患者认知功能障碍的发生,可为临床采取针对性干预提供更加有效的依据。

综上,老年股骨颈骨折髋关节置换术患者血清中的Hcy水平升高,25(OH)D水平降低,且二者与患者术后认知功能障碍密切相关,是术后发生认知功能障碍的独立危险因素。

参考文献

[1] 邓海泽,陈潮世.术前镇痛对老年人股骨颈骨折行髋关节置换术后早期认知功能障碍的影响[J].现代医学,2020,48(3):361-365.

[2] 张晖集,薛锐灵,易文敏,等.脑卒中后认知功能障碍的潜在预测手段相关研究进展[J].保健医学研究与实践,2023,20(10):143-147.

[3] 张目,何红慧.髋关节置换手术后认知功能障碍预测模型的构建[J].中国国境卫生检疫杂志,2021,44(S1):133-134.

[4] 关连颖,李书瑞,康凯宁,等.血清 Ghrelin、Obestatin、Hcy水平与老年缺血性脑卒中后并发认知功能障碍的相关性[J].国际检验医学杂志,2023,44(8):941-945

[5] 陈三丽.老年脑梗死患者25(OH)D水平与神经功能缺损程度和认知障碍的关系[J].临床与病理杂志,2021,41(12):2848-2854.

[6] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组,中国医师协会骨科医师分会创伤专家工作委员会.成人股骨颈骨折诊治指南[J].中华创伤骨科杂志,2018,20(11):921-928.

[7] Jia X, Wang Z, Huang F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study[J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1): 485.

[8] Chmurzynska A, Seremak-Mrozikiewicz A, Malinowska AM, et al. Associations between folate and choline intake, homocysteine metabolism, and genetic polymorphism of MTHFR, BHMT and PEMT in healthy pregnant Polish women[J]. Nutrition & dietetics, 2020, 77(3): 368-372.

(下转第2004页)

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 表达水平及其预后相关影响因素

唐萍¹ 史梦² 陈宗耀³ 曾海玲^{1*}

[摘要] **目的** 分析耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (NLRP3)、C-反应蛋白/白蛋白(CRP/ALB)、白介素-6(IL-6)表达水平及其预后相关影响因素。**方法** 2022年1月至2023年6月中江县人民医院、成都市第二人民医院、德阳市人民医院收治的294例耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者进行研究,根据预后情况分为预后不良组51例、预后良好组243例。通过单因素、多因素分析耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后的影响因素,比较不同预后患者NLRP3、CRP/ALB、IL-6表达水平,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析NLRP3、CRP/ALB、IL-6单独及联合检测对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后的预测价值。**结果** 预后不良组患者年龄、病情危重程度为重度、深静脉置管、糖尿病、多器官功能衰竭、使用血管活性药物、使用镇静药、使用强心类药物比例高于预后良好组($P<0.05$)。多因素 Logistic 分析结果显示病情危重程度为重度、深静脉置管、多器官功能衰竭、使用血管活性药物为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。与预后良好组比较,预后不良组血清NLRP3、CRP/ALB、IL-6水平更高($P<0.05$)。绘制ROC曲线分析NLRP3、CRP/ALB、IL-6指标联合检测对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染预后不良的预测价值最高,曲线下面积(AUC)为0.910,敏感性86.27%,特异性为87.24%。**结论** 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者存在预后不良风险,危险因素较多,联合检测NLRP3、CRP/ALB、IL-6对其预测价值较高。

[关键词] 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3;C-反应蛋白/白蛋白;白介素-6

Study on the expression levels of NLRP3, CRP/ALB, IL-6 and prognostic factors in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection

TANG Ping¹, SHI Meng², CHEN Zongyao³, ZENG Hailing^{1*}

(1. Zhongjiang County People's Hospital, Deyang, Sichuan, China, 618100; 2. Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 618100; 3. Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan, China, 618100)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expression levels of nucleotide-binding oligomeric domain-like receptor protein 3 (NLRP3), C-reactive protein/albumin (CRP/ALB) and interleukin-6 (IL-6) in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the factors related to prognosis. **Methods** A total of 294 patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection were admitted to Zhongjiang County People's Hospital, Chengdu Second People's Hospital, and Deyang People's Hospital from January 2022 to June 2023. They were divided into two groups based on their prognosis: the poor prognosis group (51 patients) and the good prognosis group (243 patients). The prognostic factors in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection were analyzed using both univariate and multivariate methods. Additionally, the expression levels of NLRP3, CRP/ALB, and IL-6 were compared between patients with different prognoses. Receiver

基金项目:德阳市科技计划项目(19ZDYF0039)

作者单位:1. 中江县人民医院检验科,四川,德阳 618100

2. 成都市第二人民医院检验科,四川,成都 610017

3. 德阳市人民医院检验科,四川,德阳 618000

*通信作者:曾海玲, E-mail: 875267625@qq.com

operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the predictive value of NLRP3, CRP/ALB and IL-6 individually and in combination for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. **Results** The proportion of patients in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group in terms of age, severity, deep venous catheter use, diabetes, multiple organ failure, use of vasoactive drugs, sedative drugs and cardiac drugs ($P<0.05$). Multivariate logistic analysis showed that severe disease severity, deep venous catheterization, multiple organ failure and use of vasoactive drugs were risk factors for poor prognosis in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection ($P<0.05$). Compared to the good prognosis group, the levels of serum NLRP3, CRP/ALB, and IL-6 in the poor prognosis group were higher ($P<0.05$). ROC curve analysis of NLRP3, CRP/ALB and IL-6 combined detection for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection had the highest predictive value for poor prognosis, with an area under the curve (AUC) of 0.910, sensitivity of 86.27% and specificity of 87.24%. **Conclusion** Patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections are at risk of a poor prognosis. There are many risk factors involved, and the combined detection of NLRP3, CRP/ALB, and IL-6 has a high predictive value.

[KEYWORDS] Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; NLRP3; CRP/ALB; IL-6

导致感染的肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素如亚胺培南、美罗培南和厄他培南中的任一种或多种药物耐药即为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染,发生该类感染的患者临床适用治疗药物有限,极大增加治疗难度,患者常预后不良^[1]。近年来,随着抗生素的普遍应用和滥用风险、检测水平的提升,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的检出率越来越高,其临床归转也成为研究的重点^[2]。导致耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者死亡的因素众多,目前相关研究^[3]对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染预后探究尚未形成指南、共识,增加了客观评价的难度,也难以对患者进行针对性治疗。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(Nucleotide-bound oligomerized domain-like receptor protein 3, NLRP3)、C-反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein/albumin, CRP/ALB)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)在诱发炎症级联反应的感染性疾病的诊断及预后判断中均具有重要意义^[4-6],可能对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后具有预测价值。本研究将进一步分析耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者NLRP3、CRP/ALB、IL-6表达水平及其预后相关影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2023年6月中江县人民医院、成都市第二人民医院、德阳市人民医院收治的294例耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者进行研究,根据预后情况(28 d死亡为预后不良)分为预后不良组51例、预后良好组243例。纳入标准:符合

《医院感染诊断标准(试行)》^[7]中诊断标准,并经病原菌检测为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染阳性者;患者和(或)家属对本研究知情同意者;年龄大于18岁者;造血功能及凝血功能正常者等。排除标准:放弃治疗者;合并其他感染者;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌培养结果为阳性,但无相关临床症状者;合并恶性肿瘤者;长期应用糖皮质激素者;肝肾功能障碍者等。本研究经医院伦理委员会同意批准。

1.2 方法

1.2.1 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后的单因素分析

通过电子病历系统收集研究对象临床资料,包括年龄、性别、体质量指数、病情危重程度、深静脉置管、机械通气、导尿情况、糖尿病、高血压、冠心病、高脂血症、多器官功能衰竭、连续肾脏代替治疗、使用血管活性药物、使用镇静药、使用强心类药物。其中,病情危重程度根据急性生理和慢性健康状况II评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)^[8]评分确定,APACHE II总分0~71分,轻中度为 ≤ 14 分、重度为 > 14 分。

1.2.2 NLRP3、CRP/ALB、IL-6表达水平

确诊感染后,采集两组空腹静脉血3 mL,离心处理,离心半径10 cm,转速3 000 r/min,离心10 min后取上层血清,采用免疫散射比浊法检测血清CRP水平(武汉康珠生物技术有限公司),通过溴甲酚绿法检测血清ALB水平(辽宁迪浩生物科技有限公司),并计算CRP/ALB;采用酶联免疫吸附试验检测血清NLRP3水平(美国B&D公司);通过磁微粒化学发光法检测血清IL-6水平(湖南智科生物科技有限公司)水平。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 26.0 软件进行处理。计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组比较采用 t 检验。通过多因素 Logistic 回归分析法分析耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后不良的危险因素。ROC 曲线,分析相关指标单独及联合检测对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后的单因素分析

294 例耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后不良 51 例,发生率为 17.35%。预后不良组患者年龄、病情危重程度为重度、深静脉置管、糖尿病、多器官功能衰竭、使用血管活性药物、使用镇静药、使用强心类药物比例高于预后良好组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后的多因素分析

将单因素分析具有统计学意义的指标作为自变量,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后情况作为因变量。多因素 Logistic 分析结果显示病情危重程度为重度、深静脉置管、多器官功能衰竭、使用血管活性药物为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 表达水平

与预后良好组比较,预后不良组血清 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 水平更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 单独及联合检测对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后不良的预测价值

将预后不良纳入阳性,预后良好纳入阴性,绘制 ROC 曲线分析 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 联合检测 AUC 为 0.910 高于单一检测($P < 0.05$)。见表 4,图 1。

3 讨论

肺炎克雷伯菌为临床多见的感染致病菌,随着碳青霉烯类药物的应用增加,碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染的发病率呈上升趋势,可导致血流、尿路、呼吸道、皮肤和其他部位的感染,而由该病原

表 1 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后的单因素分析 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 1 Single factor analysis of prognosis in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

变量	预后不良组 (n=51 例)	预后良好组 (n=243 例)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	79.86±4.41	63.94±4.26	24.116	0.000
性别			0.205	0.650
男	33(64.71)	149(61.32)		
女	18(35.29)	94(38.68)		
BMI(kg/m ²)	24.03±1.35	23.84±1.74	0.734	0.463
病情危重程度			30.416	0.000
轻中度	12(23.53)	159(65.43)		
重度	39(76.47)	84(34.57)		
深静脉置管			28.568	0.000
有	34(66.67)	67(27.57)		
无	17(33.33)	176(72.43)		
机械通气			1.846	0.174
有	33(64.71)	132(54.32)		
无	18(35.29)	111(45.68)		
导尿			0.229	0.632
有	43(84.31)	198(81.48)		
无	8(15.69)	45(18.52)		
糖尿病			8.015	0.005
有	13(25.49)	26(10.70)		
无	38(74.51)	217(89.30)		
高血压			2.117	0.146
有	15(29.41)	49(20.16)		
无	36(70.59)	194(79.84)		
冠心病			0.178	0.673
有	6(11.76)	34(13.99)		
无	45(88.24)	209(86.01)		
高脂血症			0.075	0.785
有	7(13.73)	37(15.23)		
无	44(86.27)	206(84.77)		
多器官功能衰竭			43.815	0.000
有	22(43.14)	19(7.82)		
无	29(56.86)	224(92.18)		
连续肾脏代替治疗			0.251	0.617
有	6(11.76)	23(9.47)		
无	45(88.24)	220(90.53)		
使用血管活性药物			38.554	0.000
有	42(82.35)	85(34.98)		
无	9(17.65)	158(65.02)		
使用镇静药			4.696	0.030
有	29(56.86)	98(40.33)		
无	22(43.14)	145(59.67)		
使用强心类药物			13.340	0.000
有	24(47.06)	54(22.22)		
无	27(52.94)	189(77.78)		

菌导致的感染患者死亡大幅提高^[9]。本研究结果与既往研究^[10]结果类似。因此,及时识别碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染患者预后不良的危险因素,具有重要意义,可为临床干预措施的制订提供依据,从而避免病情进一步恶化,改善患者预后。

表2 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of prognosis of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection patients

变量	赋值情况	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	原值输入	0.447	0.414	1.166	1.564	0.694-3.519	0.280
病情危重程度	轻中度=0, 重度=1	0.735	0.249	8.713	2.085	1.280-3.397	0.003
深静脉置管	无=0, 有=1	0.612	0.278	4.846	1.844	1.069-3.179	0.028
糖尿病	无=0, 有=1	0.477	0.393	1.473	1.611	0.745-3.480	0.225
多器官功能衰竭	无=0, 有=1	0.666	0.209	10.154	1.946	1.292-2.931	0.001
使用血管活性药物	无=0, 有=1	0.654	0.304	4.628	1.923	1.059-3.489	0.031
使用镇静药	无=0, 有=1	0.495	0.322	2.363	1.640	0.872-3.083	0.124
使用强心类药物	无=0, 有=1	0.418	0.386	1.173	1.519	0.712-3.236	0.279
常量		-12.813	3.493	13.456			0.000

表3 两组 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Expression levels of NLRP3, CRP/ALB and IL-6 in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	预后不良组 (n=51 例)	预后良好组 (n=243 例)	t 值	P 值
NLRP3 (pg/mL)	129.66±11.72	112.75±12.10	9.122	0.000
CRP/ALB	2.93±0.85	1.96±0.64	9.254	0.000
IL-6 (pg/mL)	136.08±14.62	121.13±12.11	7.719	0.000

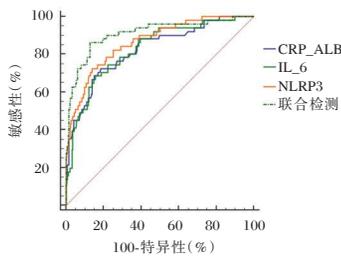


图1 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve

本研究中,多因素 Logistic 分析结果显示病情危重程度为重度、深静脉置管、多器官功能衰竭、使用血管活性药物为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后不良的危险因素。分析其原因为,病情危重程度为重度评价依据为 APACHE II 评分,基于客观生理指标及患者特征对危重症患者病情进行评估,既往研究^[11]显示其在多种危重症临床归转中均有良好的应用,病情危重患者预后不良可能性更高。深静脉置管的操作破坏粘膜正

常的生理防御机制,机体防御能力降低,且深静脉置管后耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染病情控制难度更高,可导致机体内部与外界相通,在机体免疫功能低下时为病原菌大量增殖创造了有利条件,促进了病情进展^[12]。多器官功能衰竭的发生与耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染程度及既往病情进展密切相关,发生多器官功能衰竭的患者生命体征稳定性更差,预后不良可能性大幅提高。当前使用血管活性药物在危重症患者抢救中应用广泛,接受治疗的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者可能发生感染性休克、严重低血压等,血管功能、微循环受限严重,增加预后不良风险。

NLRP3 是宿主防御感染先天性免疫系统的模式识别受体,在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者损伤组织及各类免疫细胞中广泛表达,还可促进血小板刺激因子、黏附分子、补体系统等活化,加重机体炎症反应,增加感染后组织损伤,影响患者康复后^[13]。CRP/ALB 为新型感染性疾病预后判断指标,近年来研究^[14]表明,CRP/ALB 与肿瘤、危重病等多种疾病预后有关,与本研究其可作为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后判断指标相互印证。血清 IL-6 则为成纤维细胞和活化的 T 细胞共同产生的促炎性因子,可介导耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染后组织损伤的免疫应答,并调节机体炎性反应,进而诱导炎症级联反

表4 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 单独及联合检测对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后不良的预测价值

Table 4 Prediction value of NLRP3, CRP/ALB, IL-6 alone and combined detection for poor prognosis of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection patients

方法	AUC	标准误	敏感性 (%)	特异性 (%)	95% CI 值	截断值	P 值
NLRP3	0.866	0.028	72.55	86.01	0.821-0.902	>124.80 pg/mL	0.000
CRP/ALB	0.825	0.034	71.46	81.48	0.777-0.867	>2.54	0.000
IL-6	0.828	0.032	68.63	84.36	0.780-0.869	>133.09 pg/mL	0.000
联合检测	0.910	0.026	86.27	87.24	0.871-0.940		0.000

应,而耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染后炎症反应难以控制为预后不良的主要因素^[15]。本研究中,与预后良好组比较,预后不良组血清 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 水平更高,绘制 ROC 曲线分析 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 指标单独及联合检测对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染预后不良的预测价值,联合检测 AUC、敏感性、特异性均最高,提示联合检测 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 可客观评估耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后不良提供依据。

综上,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后不良的高危因素包括病情危重程度为重度、深静脉置管、多器官功能衰竭、使用血管活性药物,联合检测 NLRP3、CRP/ALB、IL-6 对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者预后不良的预测价值较高。但本研究为样本量有限,且纳入的患者均于我院接受治疗,可能影响结论准确性。

参考文献

[1] 岳能丽,王珏,宋为娟,等.手术患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染预后不良的危险因素分析[J].中国感染与化疗杂志,2023,23(1):8-13.

[2] Chen J, Ma H, Huang X, et al. Risk factors and mortality of carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae bloodstream infection in a tertiary-care hospital in china: an eight-year retrospective study [J]. Antim Resist Infect Control, 2022, 11(1): 161-161.

[3] 赵越,凌勇,叶龙,等.院内耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌尿路感染的危险因素分析及预后评价[J].中国实验诊断学,2022,26(12):1793-1796.

[4] 王雅宁,崔立业,陶越安.IL-6、PCT、CRP对老年肺部感

染患者预后评价的价值及最佳截断值分析[J].解放军医药杂志,2020,32(8):53-56+69.

[5] 汪玲玲,申潇竹,贾嵘,等.CRP/Alb、NLR及CD64%对老年肺部感染预后的意义[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2022,15(6):859-862.

[6] 崔大勇,王新,张博.血清及脑脊液 NLRP3、PCT、CRP 水平对脑出血微创穿刺术后颅内感染的诊断价值[J].中国实验诊断学,2020,24(3):421-423.

[7] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.

[8] 谢铎文,潘景业.急性生理学及慢性健康状况评分系统:1978-2010[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(6):378-381.

[9] 刘小婷,杨欢,姚红,等.碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染死亡风险预测模型的建立及其对患者预后的预测价值研究[J].中国全科医学,2020,23(30):3789-3797.

[10] 王浩,张琰,肖汉,等.ICU肺炎克雷伯菌感染患者耐碳青霉烯类抗菌药物的危险因素及预后研究[J].河北医药,2023,45(10):1492-1495.

[11] 赵海洋,王苗苗,马帅,等.APACHE II评分、SAPS II评分和SOFA评分对心脏停搏复苏成功患者预后评估的临床研究[J].医学综述,2021,27(17):3531-3536.

[12] 郝东侠,王彦宏,王旭东.医院获得性耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌感染的特点、危险因素分析及预后[J].中国临床医生杂志,2019,47(5):522-525.

[13] 孙占玉,郭智霖,王上桥.血清PTX3和NLRP3联合检测在颅脑损伤术后颅内感染早期诊治中的应用研究[J].热带医学杂志,2022,22(6):837-841.

[14] 刘欣,曹雯雯,白冰.TNF- α 、NLRP3、CRP/ALB与老年碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染病情程度的关系及对预后的影响[J].实用医学杂志,2021,37(24):3174-3178.

[15] 张友华,蔡天斌,吕光宇.外周血CD64感染指数、IL-6与多药耐药鲍曼不动杆菌血流感染预后关系研究[J].中国病原生物学杂志,2023,18(5):561-565.

(上接第1999页)

[9] 王梦佳,郭延军.同型半胱氨酸与非酒精性脂肪性肝病的相关性及发病机制研究进展[J].医学综述,2023,29(15):3042-3046.

[10] 胡雪峰,张杰,文璐,等.老年男性精神分裂症患者同型半胱氨酸浓度与认知功能及心血管疾病风险的相关性[J].海南医学,2021,32(21):2748-2751.

[11] 刘坡,孔君花,刘攀攀.血清pNF-H、OXA、褪黑素与全麻髋关节置换术后认知功能的相关性分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(11):1938-1941,1945.

[12] 邱义玲(综述),张展星(审校).同型半胱氨酸对海马神经元损伤机制的研究进展[J].海南医学,2022,33(10):

1329-1332.

[13] 符剑花,韩燕媚,周冰,等.血清MMP-1、CTGF、25-OHD水平与产后盆底功能障碍患者康复效果的关系分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1532-1535+1540.

[14] 韦晓洁,孟淑蕊,沈维艳,等.射血分数保留型心力衰竭患者血清25-羟基维生素D水平与易损期预后的相关性分析[J].宁夏医科大学学报,2023,45(9):924-928.

[15] 闵妍,吴迪,陈怡环,等.广泛性焦虑障碍血清25-羟维生素D、维生素B12与认知功能和临床疗效的关系[J].现代生物医学进展,2023,5(22):4276-4279+4384.

布鲁氏菌胞内生存及免疫逃逸机制的研究进展

陈悦彤¹ 丁海涛^{2*}

[摘要] 布鲁氏菌病是由布鲁氏菌感染引起的一种具有多种临床表现的人畜共患病。布鲁氏菌是一种兼性胞内寄生菌,其不仅具有抵抗吞噬性杀菌作用的能力,而且能使宿主细胞形成有利于其生存和繁殖的微环境,并在宿主细胞内长期生存,最终形成慢性持续性感染。布鲁氏菌病发展为慢性疾病与布鲁氏菌在宿主细胞内长期存在和抵抗宿主免疫反应的能力有关。本文将对布鲁氏菌的胞内寄生机制以及免疫逃逸机制的最新研究进展进行综述,以期为布鲁氏菌的预防及治疗提供新思路。

[关键词] 布鲁氏菌;布鲁氏菌病;免疫逃逸;慢性感染;毒力因子

Advances in the study of intracellular survival and immune escape mechanisms of *Brucella*

CHEN Yuetong¹, DING Haitao^{2*}

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, China, 010059; 2. Clinical Laboratory, Inner Mongolia Peoples Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China 010017)

[ABSTRACT] Brucellosis is a zoonotic disease with multiple clinical manifestations caused by *Brucella* infection. *Brucella* is a parthenogenic intracellular parasite that can resist phagocytic bactericidal action, and create a microenvironment conducive to its survival, multiplication, and replication in host cells. It can persist for a long time within host cells, leading to chronic and persistent infection. The development of brucellosis into a chronic disease is linked to *Brucella*'s ability to resist the host's immune response. This paper reviews the latest research progress on *Brucella*'s intracellular parasitic mechanism and immune escape mechanism, aiming to provide new insights for the prevention and treatment of *Brucella*.

[KEY WORDS] *Brucella*; Brucellosis; Immune escape; Chronic infection; Virulence factor

布鲁氏菌病是由布鲁氏菌引起的传染病,在世界范围内广泛流行,在我国主要在北方地区如内蒙古、新疆等地流行,近年来开始向南方地区蔓延^[1]。一般情况下,人类是通过直接或者间接接触受感染的动物或者食用受污染的乳制品、畜产品而获得感染。布鲁氏菌属是微小、不动、生长缓慢、胞内寄生的革兰氏阴性球杆菌,感染人类后能高效地定植于巨噬细胞系的细胞(巨噬细胞、树突状细胞、滋养层细胞),并在肝、脾中大量复制。布鲁氏菌的胞内复制与其致病性直接相关,布鲁氏菌在宿主细胞内长期存在以及其免疫逃逸能力是布鲁氏菌病发展为慢性疾病的主要原因。

本文将综述布鲁氏菌的胞内寄生机制以及免疫逃逸机制的最新研究进展,以期为布鲁氏菌病的预防及治疗提供新思路。

1 布鲁氏菌的胞内生命周期

布鲁氏菌与细胞膜表面的脂筏相互作用,进入巨噬细胞,形成由吞噬囊泡包围的含布鲁氏菌液泡(*Brucella*-containing vacuole, BCV),BCV与早期小体相互作用获得早期标记物,使小体在膜结合液泡中成熟,形成酸化的内小体,此时BCV被称为内源性含液泡布鲁氏菌(*Endosomal brucella*-containing vacuole, eBCV)。随着BCV的

基金项目:内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202201054);内蒙古自治区人民医院院内基金(2022YN09)

作者单位:1. 内蒙古医科大学,内蒙古,呼和浩特 010059

2. 内蒙古自治区人民医院检验科,内蒙古,呼和浩特 010017

*通信作者:丁海涛, E-mail:htdnmy12@126.com

发展和成熟,IV型分泌系统(Type IV secretory system, T4SS)介导效应蛋白与内质网(endoplasmic reticulum, ER)出口位点之间的相互作用,并获得内质网和高尔基体来源的膜。在失去早期标记分子后,eBCV获得了溶酶体(Lysosomes, Lys)标记分子(如Rab7、Lamp-1等)。逃逸Lys降解的BCV到达ER,并以SAR1和RAB2依赖的方式与ER融合,此时,BCV被称为重复含液泡布鲁氏菌(Repetitive *brucella*-containing vacuole, rBCV)。感染后期,rBCV会转化为含液泡的自噬性布鲁氏菌(Autophagic *brucella*-containing vacuole, aBCV),aBCV不会继续成熟,生物体最终通过裂解和非裂解机制释放病原体,布鲁氏菌细胞内循环结束^[2]。

2 布鲁氏菌在细胞内的存活和复制

2.1 布鲁氏菌在细胞内的复制

内质网是布鲁氏菌复制增殖的重要膜源,ER衍生囊泡与含有布鲁氏菌的Lys囊泡融合形成rBCV,rBCV通过与分泌性ER衍生囊泡的持续融合促进布鲁氏菌的增殖^[3]。一旦布鲁氏菌在宿主细胞内达到他们的复制生态位,就会在不破坏宿主细胞完整性的情况下进行广泛复制。布鲁氏菌在细胞内繁殖分为稳定期和指数期。稳定期的生理状态有利于布鲁氏菌适应吞噬体内恶劣的生存条件,指数期则用于在适宜的环境条件下进行复制^[4]。研究发现,VirB操纵子在指数期高表达,但进入稳定期后受到抑制^[5]。布鲁氏菌能在调理素介导的吞噬作用下存活并在细胞内复制。有研究已证实布鲁氏菌在体外利用血红素铁多肽作为铁源,且布鲁氏菌在滋养层细胞内复制时,也需要血红素铁多肽参与^[6]。

2.2 布鲁氏菌的毒力因子

布鲁氏菌在宿主细胞内存活和繁殖主要是通过脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)、外膜蛋白(Outer membrane proteins, OMP)、T4SS、双组分调节系统和其他毒力因子的作用,这些因子是布鲁氏菌入侵宿主细胞并在细胞内存活和复制所必需的^[7]。

2.2.1 LPS

LPS是布鲁氏菌与宿主细胞脂筏相互作用的关键分子,也是布鲁氏菌毒力的主要决定因素。布鲁氏菌菌株自然表现为含有末端O-多糖的光滑LPS菌株和缺乏O-多糖的粗糙LPS菌株,在人类感染中发现的大多为光滑LPS菌株^[8]。光滑布鲁

氏菌通过O侧链和肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)的相互作用抑制宿主细胞凋亡,促进布鲁氏菌在宿主细胞中的存活和复制^[9]。通常LPS是先天免疫细胞识别的主要病原体相关模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP),也是使宿主产生高效的抗菌反应的重要因素。然而,布鲁氏菌LPS可避免这些机制,抑制补体介导的细菌裂解和宿主细胞凋亡,布鲁氏菌LPS不能明显激活补体替代途径,不诱导促炎反应,如血白细胞数无变化、没有多形核中性粒细胞聚集到感染部位、低水平的促炎因子和低细胞毒性^[10]。

2.2.2 T4SS

T4SS作为布鲁氏菌的毒力因子,可以影响布鲁氏菌的存活和复制,eBCV到rBCV的转换由T4SS驱动^[11]。T4SS由VirB操纵子编码,T4SS的形成取决于各种VirB蛋白的相互作用^[12]。在T4SS的作用下,布鲁氏菌转移到ER并产生eBCV,这种酸性环境有利于布鲁氏菌的生存,也促进VirB操纵子的表达。布鲁氏菌利用T4SS从膜间隙转运到宿主胞浆,从而调节宿主细胞信号转导,促进其在宿主细胞内的生存^[2]。最新研究表明,T4SS的效应因子在布鲁氏菌感染期间抑制宿主免疫反应和促进细胞内转运及生长方面起着至关重要的作用^[13]。如BspB与宿主细胞中COG复合物直接相互作用,这种多聚体蛋白复合物控制高尔基体和ER之间的囊泡转运,将高尔基体衍生囊泡定向到rBCV^[14]。此外,RicA可以与Rab2 GTP酶相互作用,这对布鲁氏菌细胞内转运至关重要^[11]。此外,其他T4SS效应因子在宿主-布鲁氏菌相互作用中也发挥着不同的作用,有研究发现BtpA和BtpB参与调节宿主免疫和能量代谢^[15]。关于T4SS的研究为在分子水平上了解布鲁氏菌细胞内循环的潜在机制开辟了途径。

2.2.3 双组分调节系统

BvrR/BvrS双组分调节系统是由细胞质调节因子和组氨酸激酶传感器组成,参与外膜的稳态,控制LPS的结构以及周质和OMP的表达^[16]。BvrR/BvrS系统是毒力因子之一,它同时与其他不同的毒力因子相互作用,以确保布鲁氏菌的胞内存存。Martinez-Nunez等^[17]的一项研究证明BvrS/R可转录调节T4SS VirB,BvrS和BvrR突变体导致VirB1、VirB5、VirB8和VirB9水平较低。

3 布鲁氏菌的免疫逃逸机制

先天性免疫和适应性免疫在宿主对布鲁氏菌的免疫中起着重要作用,但先天性免疫抗感染效果不佳,布鲁氏菌入侵引起的宿主免疫应答主要是适应性细胞免疫。

3.1 干扰先天性免疫识别和应答机制

作为布鲁氏菌的重要毒力因子,LPS在免疫逃逸机制中起着重要作用。布鲁氏菌LPS的乙酰侧链C28可降低内毒素的性质以避免Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)的识别,从而避免宿主免疫系统的监测^[18]。布鲁氏菌LPS所含的特异O链,可通过补体C3抑制C3a和C5a的产生,进而抑制中性粒细胞脱颗粒,以阻止髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)等溶酶体物质的释放,阻止其被宿主免疫系统捕获^[19]。此外布鲁氏菌LPS可改变细菌PAMPs结构,以帮助布鲁氏菌逃避先天免疫的监测^[20]。

布鲁氏菌可抑制抗原提呈细胞分泌(Interleukin-2, IL-2),进而阻止自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)分泌干扰素 γ (Interferon- γ , IFN- γ)、TNF- α 等炎症因子。布鲁氏菌还能抑制IFN- γ 介导的吞噬功能以逃避免疫系统的杀伤。布鲁氏菌通过阻断TLR2受体通路影响(Dendritic Cells, DC)细胞的成熟,通过抑制巨噬细胞减少(Interleukin-12, IL-12)分泌、阻止DC激活T淋巴细胞干扰Th1免疫应答的建立^[21]。

3.2 干扰适应性免疫应答机制

布鲁氏菌脂蛋白增加TNF- α 的分泌进而诱导T细胞凋亡,证明布鲁氏菌可通过直接抑制T细胞反应的机制参与适应性免疫逃逸^[22]。布鲁氏菌感染后巨噬细胞和DC细胞募集减少,导致CD8⁺T淋巴细胞活化降低,从而形成免疫抑制,有利于布鲁氏菌复制和慢性感染。有研究证明,布鲁氏菌RNA参与巨噬细胞上(Major histocompatibility complex- II, MHC- II)表达的下调,进而减少CD4⁺T细胞的活化^[23]。此外,布鲁氏菌效应物可以控制参与DC成熟的TLR信号通路,布鲁氏菌TIR蛋白1(*Brucella* TIR protein 1, BTP1)不仅抑制促炎性细胞因子的产生,而且抑制DC的成熟,导致TLR2和TLR4信号的抑制,布鲁氏菌通过表达含有TIR结构域的分泌蛋白来抑制免疫信号传导^[24]。总而言之,这些证据表明,凋亡抑制是布

鲁氏菌的细胞内复制策略,反过来又有助于其逃逸宿主免疫系统。

4 布鲁氏菌导致宿主持续慢性感染的机制

布鲁氏菌侵入巨噬细胞后,随着BCV在ER内的增殖,其某些成分可与宿主细胞相互作用,抑制杀菌剂的合成,影响信号转导通路的激活,诱发超敏过敏反应,最终引起全身持续性感染。

当T4SS刺激机体时,T4SS效应器与宿主细胞相互作用,引起ER压力,并在布鲁氏菌感染的细胞中诱导未折叠蛋白反应(Unfolded protein response, UPR),刺激炎症细胞因子(Interleukin-6, IL-6)和TNF- α 的产生,进而刺激巨噬细胞诱导肉芽肿的形成,从而使机体发生慢性感染^[25]。有研究认为,T4SS效应因子刺激宿主产生的免疫反应可以抑制布鲁氏菌的生长繁殖,但不能杀死布鲁氏菌,造成布鲁氏菌与宿主的对抗,使机体发生持续性感染^[26]。

布鲁氏菌不仅具有抵抗吞噬细胞灭菌的能力,还能阻止抗原特异性T淋巴细胞识别自身,从而形成有利于它们生存繁殖的微环境,导致慢性持续性感染。布鲁氏菌可通过抑制TNF- α 的分泌,抑制巨噬细胞的凋亡,使其在细胞内存活并大量繁殖,削弱巨噬细胞的吞噬、杀伤和抗原提呈功能,最终逃避宿主的免疫监视^[27]。布鲁氏菌还可通过TLR逃避宿主先天性免疫,通过修饰LPS和鞭毛蛋白等毒力因子引起轻微的炎症反应,使布鲁氏菌在体内发生持续性感染^[21]。此外,布鲁氏菌可通过诱导CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞产生抗炎细胞因子(Interleukin-10, IL-10),从而抑制巨噬细胞的免疫激活^[4]。

布鲁氏菌对滋养层细胞的侵袭主要是在感染细胞后引起细胞坏死,布鲁氏菌坏死灶通过毛细血管不断扩散,成为胎盘慢性感染的主要来源^[28]。布鲁氏菌可以稳定安全地定殖滋养细胞是因为它有效地隐藏了自己的PAMP,导致宿主免疫监测系统失效,进而传播到整个网状内皮系统^[29]。

5 总结与展望

本文综述了布鲁氏菌胞内寄生机制以及免疫逃逸机制的研究进展。布鲁氏菌是一种兼性胞内寄生细菌,侵入宿主细胞后能长期定植、生长和繁殖,完全依赖于其在宿主细胞内的生存周期和逃离宿主免疫系统的功能。布鲁氏菌的慢性持续性感染与其毒力因子以及免疫逃逸机制密不可分。

近来有关 T4SS 多种效应因子在布鲁氏菌致病机制中的作用被广泛研究和讨论,可能为布鲁氏菌病的预防和治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Jiang H, O'Callaghan D, Ding JB. Brucellosis in China: history, progress and challenge [J]. *Infect Dis Poverty*, 2020, 9(1): 55.
- [2] von Barga K, Gorvel JP, Salcedo SP. Internal affairs: investigating the Brucella intracellular lifestyle [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2012, 36(3): 533-562.
- [3] Celli J. The Intracellular Life Cycle of Brucella spp [J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(2): 10.
- [4] Jiao H, Zhou Z, Li B, et al. The Mechanism of Facultative Intracellular Parasitism of Brucella [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3673.
- [5] Roop RM 2nd, Gee JM, Robertson GT, et al. Brucella stationary-phase gene expression and virulence [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2003, 57: 57-76.
- [6] Bellaire BH, Elzer PH, Baldwin CL, et al. Production of the siderophore 2, 3-dihydroxybenzoic acid is required for wild-type growth of Brucella abortus in the presence of erythritol under low-iron conditions in vitro [J]. *Infect Immun*, 2003, 71(5): 2927-2932.
- [7] 董炳梅, 王金良, 唐娜, 等. 布鲁氏菌的致病机制与细胞免疫机制研究进展 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2012, 28(6): 635-639+643.
- [8] Haag AF, Myka KK, Arnold MF, et al. Importance of Lipopolysaccharide and Cyclic β -1, 2-Glucans in Brucella-Mammalian Infections [J]. *Int J Microbiol*, 2010, 2010: 124509.
- [9] Głowacka P, Żakowska D, Naylor K, et al. Brucella - Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment [J]. *Pol J Microbiol*, 2018, 67(2): 151-161.
- [10] Barquero-Calvo E, Mora-Cartrín R, Arce-Gorvel V, et al. Brucella abortus Induces the Premature Death of Human Neutrophils through the Action of Its Lipopolysaccharide [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(5): e1004853.
- [11] Smith EP, Cotto-Rosario A, Borghesan E, et al. Epistatic Interplay between Type IV Secretion Effectors Engages the Small GTPase Rab2 in the Brucella Intracellular Cycle [J]. *mBio*, 2020, 11(2): e03350-19.
- [12] Xiong X, Li B, Zhou Z, et al. The VirB System Plays a Crucial Role in Brucella Intracellular Infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13637.
- [13] Huy TXN, Nguyen TT, Kim H, et al. Brucella Phagocytosis Mediated by Pathogen-Host Interactions and Their Intracellular Survival [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(10): 2003.
- [14] Miller CN, Smith EP, Cundiff JA, et al. A Brucella Type IV Effector Targets the COG Tethering Complex to Remodel Host Secretory Traffic and Promote Intracellular Replication [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(3): 317-329.
- [15] Coronas-Serna JM, Louche A, Rodríguez-Escudero M, et al. The TIR-domain containing effectors BtpA and BtpB from Brucella abortus impact NAD metabolism [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(4): e1007979.
- [16] Lamontagne J, Butler H, Chaves-Olarte E, et al. Extensive cell envelope modulation is associated with virulence in Brucella abortus [J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(4): 1519-1529.
- [17] Martínez-Núñez C, Altamirano-Silva P, Alvarado-Guillén F, et al. The two-component system BvrR/BvrS regulates the expression of the type IV secretion system VirB in Brucella abortus [J]. *J Bacteriol*, 2010, 192(21): 5603-5608.
- [18] Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, et al. Interactions of the human pathogenic Brucella species with their hosts [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2011, 65: 523-541.
- [19] 苏霄, 赵世刚. 布鲁氏菌病的免疫逃逸机制及基因多态性的研究进展 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2020, 36(12): 1029-1037.
- [20] Pellegrini JM, Gorvel JP, Mémet S. Immunosuppressive Mechanisms in Brucellosis in Light of Chronic Bacterial Diseases [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(7): 1260.
- [21] Barrionuevo P, Delpino MV, Velásquez LN, et al. Brucella abortus inhibits IFN- γ -induced Fc γ RI expression and Fc γ RI-restricted phagocytosis via toll-like receptor 2 on human monocytes/macrophages [J]. *Microbes Infect*, 2011, 13(3): 239-250.
- [22] Velásquez LN, Delpino MV, Ibañez AE, et al. Brucella abortus induces apoptosis of human T lymphocytes [J]. *Microbes Infect*, 2012, 14(7-8): 639-650.
- [23] Milillo MA, Trotta A, Serafino A, et al. Bacterial RNA Contributes to the Down-Modulation of MHC-II Expression on Monocytes/Macrophages Diminishing CD4(+) T Cell Responses [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2181.
- [24] Kaplan-Türköz B, Koelblen T, Felix C, et al. Structure of the Toll/interleukin 1 receptor (TIR) domain of the immunosuppressive Brucella effector BtpA/Btp1/TcpB [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(21): 3412-3416.
- [25] de Jong MF, Starr T, Winter MG, et al. Sensing of bacterial type IV secretion via the unfolded protein response [J]. *mBio*, 2013, 4(1): e00418-12.
- [26] de Jong MF, Rolán HG, Tsolis RM. Innate immune encounters of the (Type) 4th kind: Brucella [J]. *Cell Microbiol*, 2010, 12(9): 1195-1202.
- [27] Delpino MV, Barrionuevo P, Macedo G C, et al. Macrophage-elicited osteoclastogenesis in response to Brucella abortus infection requires TLR2/MyD88-dependent TNF- α production [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2011, 91(2): 285-298.
- [28] Xiao Y, Li M, Guo X, et al. Inflammatory Mechanism of Brucella Infection in Placental Trophoblast Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13417.
- [29] Martirosyan A, Moreno E, Gorvel JP. An evolutionary strategy for a stealthy intracellular Brucella pathogen [J]. *Immunol Rev*, 2011, 240(1): 211-234.

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。

