



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

分子诊断与治疗杂志

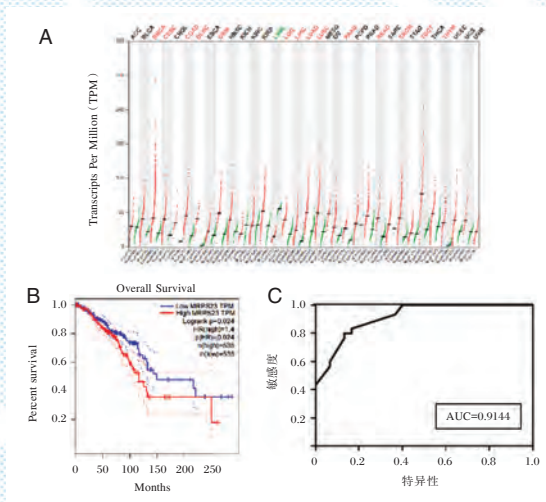
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2024年7月 第16卷 第7期 总第119期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 16 Number 7 July 2024



注: A. 在多种肿瘤样本与对应的癌旁组织的 MRPS23 基因表达谱, 红色和绿色: 在该癌种中癌组织的 MRPS23 基因表达量与癌旁的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); B. MRPS23 表达量高低的生存曲线; C. 乳腺癌组织中 MRPS23 表达 ROC 曲线分析。

图(1274) MRPS23 表达对乳腺癌的影响

Figure(1274) The effect of MRPS23 expression on breast cancer

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 CMCJ 收录期刊
中国学术期刊影响因子年报统计源期刊

ISSN 1674-6929



分子诊断与治疗杂志

二〇二四年七月

第十六卷

第七期

中山大学



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

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

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038

www.istic.ac.cn

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 7 月 第 16 卷 第 7 期 总第 119 期 Monthly Volume 16 Number 7 July 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 7 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 2024.7.18
Price RMB 15.00



扫码订购《分子诊断与治疗杂志》

分子诊断与治疗杂志

月刊 2024年7月 第16卷 第7期

目次

述评

非编码RNA与人巨细胞病毒潜伏感染关系的研究进展 周晋宇 张倩 沈茹 等(1191)

论著

儿童心脏外科手术体外循环与非体外循环围术期血糖及乳酸变化的比较分析
..... 陈静 孙军 张思成 等(1195)

某基层医院与三甲儿童医院儿童呼吸道感染病原谱比较 黄宇轩 贾立平 德日 等(1200)

高原地区妊娠期贫血孕妇孕晚期红细胞、铁参数对妊娠结局的预测价值
..... 胡燕 曾琴 李慧敏 等(1204)

丙戊酸镁联合多奈哌齐在治疗老年痴呆中的效果分析 李旭丹 杜颖 张士巧 等(1208)

肺癌胸腔镜术后肺部感染危险因素及血清 Cit H3、TREM-1 早期预测术后肺部感染的价值
..... 侯保超 曹险峰(1212)

不同血液净化方式对维持性血液透析患者 β 2-MG、CRP、SCr、UA 水平的影响
..... 潘红杰 张宇 盖银玲 等(1216)

LDL、HDL 不同亚型与老年 T2DM 并冠心病患者 AIP 指数、syntax 积分的关系
..... 王章 郭真力 孟军军 等(1220)

NLR、 $A\beta$ 、IGF-1 对老年结直肠癌根治术患者术后早期认知功能的预测价值
..... 张浩宇 杜伏阳 尹学军 等(1225)

肺鳞状细胞癌组织 *PCBP1*、*GPSM2* 表达与 EMT、临床病理特征和预后的关系
..... 章方莉 赵欢 刘珊(1229)

术前血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 检测在心脏瓣膜置换术患者术后预后中的预测作用
..... 高阳 朱玉 吕妍 等(1234)

外周血淋巴细胞、LMR、IL-6 对脓毒血症预后的预测价值 程琦 朱峰 周碧(1238)

原发性膝骨关节炎患者 CRP/PAB 比值与病情严重性、发病的关系
..... 张恒林 钟开义 李梅桂 等(1242)

MRSA 感染 SP 患者 T 细胞亚群及 *TLR4*、*TLR2*、TP、ALB 诊断价值
..... 蒲发晓 任婷远 张宇(1246)

关于 27 639 例人乳头瘤病毒基因分型检测的分析 刘亚林 李沛 解燕川 等(1251)

帕博利珠单抗联合 AP 对非小细胞肺癌患者疗效及血清 sMICA 水平的影响
..... 徐红利 李君霞 张佳佳 等(1255)

格列美脲联合达格列净治疗 2 型糖尿病肾病的疗效及对 BUN、CREA、ACR 水平的影响
..... 李晓燕 韩士彬 常丽 等(1259)

利伐沙班联合氯吡格雷对脑梗死合并房颤患者的治疗效果
..... 邢艳娜 刘俊柳 李华颖 等(1263)

CK-MB、FAR、D-二聚体联合检测在老年急性心肌梗死中的临床价值
..... 杨涛 孙雪 杨利梅(1268)

MRPS23 在乳腺癌表达与临床的相关性 翁剑鸣 黄毓珍 吴永和 等(1272)

血清 sTLR4、IL-22 R1、PAF 与胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎及早发型败血症的关系
..... 张静华 尤小燕 李璿(1276)

血浆相关指标及联合检测在病毒性肺炎早期诊断中的临床价值	李瑞敏 丁艳艳 赵莹 等(1281)
血清 ChE、CysC、NLR 与急性脑梗死严重程度和预后的相关性	卞熠 周文生 纪勇顺 等(1285)
血清 <i>miR-155</i> 、 <i>IL-17</i> 与急性心肌梗死患者心肌酶谱及预后的分析	邵从军 卜文君 胡恒贵 等(1289)
调 Q1064 nm 激光辅助治疗对黄褐斑患者皮损情况及 LH、VEGF 及 COX-2 水平的影响	韩丽 段文娟(1294)
两种呼吸支持对 NRDS 患儿凝血功能、血气指标及氧化应激指标的影响	刘敏敏 彭万胜 贾文婷 等(1298)
Graves 甲亢患者 ¹³¹ I 治疗后甲减发生情况及与血清 TGAbs、TPOAbs 的关系	谢培林 徐磊 黄露萍(1303)
封闭负压引流在口腔颌面间隙感染患者中的应用效果及对 IL-6、5-HT、NPY 水平影响	郭晓峰 孙岳祥 张翠芬 等(1307)
甲状腺功能减和血清 FGF23 对维持性血液透析患者心血管病变的影响	张伟 赵东 周世菊(1311)
血清 Mb、GDF-15、ADAM9 与 35 岁以下急性心肌梗死发生及心源性死亡的关系	祁亚楠 赵平 田志强 等(1315)
根治性子宫切除术结合盆腔淋巴结清扫术对宫颈癌患者血清 CA-199、CA125、SCC-Ag 水平的影响	许曼 李宣 杨方磊 等(1320)
外周血 PTH、CRP 表达水平对缺血性脑卒中患者预后的评估价值	张翠云 么蕊 陈宏 等(1324)
苯磺酸瑞马唑仑对甲状腺癌根治术患者的影响及作用机制研究	黄松梅 刘娟 金青(1328)
齐拉西酮与利培酮治疗精神分裂症对患者认知功能及血清 GABA、INH、ACh 水平的影响	王凤杰 李涛 孟凡娇(1332)
2018-2023 年莆田市 5 岁及以下儿童流感流行病学研究	凌益新 谭瑾琳 张勤劼 等(1337)
超声心动图参数联合 cTnI 对重症肺炎患者心肌损伤的评估价值	于立新 崔玉祥 窦萍 等(1341)
特发性扩张型心肌病患者 <i>miR-34a-5p</i> 、 <i>miR-17-5p</i> 表达水平及其与心衰的关系	刘丹丹 孔洪 邱清艳 等(1345)
高压氧联合艾司唑仑治疗伴焦虑症慢性失眠效果及对炎症细胞相关因子的作用	邓越峰 乔志敏 李积梅 等(1350)
心脏康复训练对冠心病 PCI 术后体适能、心肌酶谱及 <i>Nrf2/HO-1</i> 信号通路的影响	陈丽梅 龚显田 吴蕾 等(1354)
HbA1c 联合 NT-proBNP 检测在急性心力衰竭近期死亡风险中的预测作用	郝红静 丁延魁 高峰 等(1359)
外周血 LMR、MPVLR 对晚期恶性肿瘤患者 TFA-IRAEs 的预测效能	黎敏 苏也 乌齐阳(1363)
妊娠期高血压 <i>miR-26b</i> 、 <i>miR-15b</i> 、 <i>miR-204-5p</i> 、 <i>miR-200a</i> 表达水平及临床意义	张研 张健 刘军 等(1368)
IFN- γ 、MMP-9 水平在肺结核中的表达及与其病情活动性的相关性	王霞 黄健 牛文一 等(1372)
髂筋膜阻滞老年髌部骨折患者术后谵妄的影响因素研究	张跃东 黄福泉 王玲 等(1377)
CXCR1、ESM-1 及 IGFBP-2 与 COPD 合并肺部感染患者疾病严重程度、预后的关系	王甲 李东风 李雅琳 等(1381)
人乳头瘤病毒 L1 基因分型国家参考品的升级换代研制	田亚宾 赵娟 沈舒 等(1386)

综 述

基于生物传感器的金黄色葡萄球菌检测研究现状及展望	储呈祥 赵冉 王雪亮(1390)
--------------------------	------------------

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 16 Number 7 July 2024

CONTENTS

COMMENTS

- Research progress on the relationship between non-coding RNA and latent infection of human cytomegalovirus
ZHOU Jinyu, ZHANG Qian, SHEN Ru, GUO Juding, XIE Tianrong, SHU Lili, ZHU Yu (1191)

ORIGINAL ARTICLES

- Comparative analysis of perioperative variation of blood glucose and lactate in pediatric cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass
CHEN Jing, SUN Jun, SUN Sicheng, LI Chuanying (1195)
- Comparison of pathogen spectrums among children with respiratory tract infection between a primary and a grade-A tertiary children's hospital
HUANG Yuxuan, JIA Liping, DE Ri, ZHAO Linqing, LI Xiaohui (1200)
- Predictive value of red blood cell and iron parameters in the third trimester of pregnancy for maternal outcomes in pregnant women with anemia in a high-altitude plateau region
HU Yan, ZENG Qin, LI Huimin, ZAXI Cuo (1204)
- Analysis of the effect of magnesium valproate combined with donepezil in the treatment of senile dementia
LI Xudan, DU Ying, ZHANG Shiqiao, MA Zhanping (1208)
- Risk factors of pulmonary infection after thoracoscopic surgery for lung cancer and the value of serum Cit H3 and TREM-1 in early prediction of postoperative pulmonary infection
HOU Baochao, CAO Xianfeng (1212)
- Effects of different blood purification methods on β 2-MG, CRP, SCr and UA levels in maintenance hemodialysis patients
PAN Hongjie, ZHANG Yu, GAI Yinling, HU Weinan (1216)
- Relationship of different subtypes of LDL and HDL with AIP index and syntax score in elderly patients with T2DM and coronary heart disease
WANG Zhang, WU Zhenli, MENG Junjun, LI Chenhao (1220)
- The predictive value of NLR, A β and IGF-1 on early postoperative cognitive function in elderly patients undergoing radical resection of colorectal cancer
ZHANG Haoyu, DU Fuyang, YIN Xuejun, MAO Yu (1225)
- Relationship between *PCBP1* and *GPSM2* expression and EMT, clinicopathological features and prognosis in lung squamous cell carcinoma
ZHANG Fangli, ZHAO Huan, LIU Shan (1229)
- Predictive role of preoperative serum hsTnI, Hcy and BNP in postoperative prognosis of patients undergoing heart valve replacement
GAO Yang, ZHU Yu, LV Yan, LIAN Jie, QIN Xinxin (1234)
- Prognostic value of peripheral blood lymphocytes, LMR and IL-6 in sepsis
CHENG Qi, ZHU Feng, ZHOU Bi (1238)
- Relationship between CRP/PAB ratio and severity or onset in patients with primary knee osteoarthritis
ZHANG Henglin, ZHONG Kaiyi, LI Meigui, FU Meicui (1242)

Analysis of T cell subsets and <i>TLR4</i> , <i>TLR2</i> , TP, ALB in SP patients infected with MRSA <i>PU Faxiao, REN Tingyuan, ZHANG Yu</i>	(1246)
Analysis of 27 639 cases of human papillomavirus genotyping detection <i>LIU Yalin, LI Pei, XIE Yanchuan, KANG Jingyi, CHEN Hetao</i>	(1251)
EEffect of pembrolizumab combined with AP on efficacy and serum sMICA levels in patients with non-small cell lung cancer <i>XU Honghong, LI Junxia, ZHANG Jiajia, YANG Haipeng, CHEN Shuang</i>	(1255)
Efficacy of glimepiride combined with Dagliagrazin in the treatment of type 2 diabetic nephropathy and its effect on BUN, CREA and ACR levels <i>LI Xiaoyan, HAN Shibin, CHANG Li, HUANG Shuai</i>	(1259)
Therapeutic effect of rivaroxaban combined with clopidogrel on patients with cerebral infarction complicated with a trial fibrillation <i>XING Yanna, LIU Junliu, LI Huaying, LIU Wenjuan, FANG Hongshuang</i>	(1263)
The clinical value of CK-MB, FAR and D-dimer detection in elderly patients with acute myocardial infarction <i>YANG Tao, SUN Xue, YANG Limei</i>	(1268)
Expression of MRPS23 in breast cancer and its clinical relevance <i>WENG Jianming, HUANG Yuzhen, WU Yonghe, ZHENG Shujing, JIANG Yuebin, LIN Yanling, HUANG Zhiyong, ZHENG Chunnuan</i>	(1272)
Relationship of serum sTLR4, IL-22 R1, PAF with premature rupture of fetal membrane complicated with chorionic amniotic inflammation and early onset sepsis <i>ZHANG Jinghua, YOU Xiaoyan, LI Li</i>	(1276)
Clinical value of plasma related indicators alone and joint detection in early diagnosis of viral pneumonia <i>LI Ruimin, DING Yanyan, ZHAO Ying, YIN Fengxian, LIU Hongqiao, ZHANG Yongxiang</i>	(1281)
Correlation of serum ChE, CysC, NLR with severity and prognosis of acute cerebral infarction <i>BIAN Yi, ZHOU Wensheng, JI Yongshun, ZHANG Yaqing, DU Longzhou</i>	(1285)
Analysis of serum <i>miR-155</i> , IL-17 and myocardial enzyme profile and prognosis in patients with acute myocardial infarction <i>SHAO Congjun, BU Wenjun, HU Henggui, QIN Shuguo</i>	(1289)
Effects of Q-tuned 1064 nm laser-assisted therapy on skin lesions and levels of LH, VEGF and COX-2 in patients with melasma <i>HAN Li, DUAN Wenjuan</i>	(1294)
Effects of two types of respiratory support on coagulation function, blood gas index and oxidative stress index in children with NRDS <i>LIU Minmin, PENG Wansheng, JIA Wenting, YANG Jun, ZHANG Zhen</i>	(1298)
Occurrence of hypothyroidism and its relationship with serum TGAb and TPOAb in patients with Graves' disease after 131I treatment <i>XIE Peilin, XU Nie, HUANG Luping</i>	(1303)
Application of closed negative pressure drainage and its effect on IL-6, 5-HT, NPY levels in patients with oral and maxillofacial space infection <i>GUO Xiaofeng, SUN Yuexiang, ZHANG Cuifen, DU Yanfeng, ZHENG Yang</i>	(1307)
Effects of hypothyroidism and serum FGF23 on cardiovascular disease in maintenance hemodialysis patients <i>ZHANG Wei, ZHAO Dong, ZHOU Shiju</i>	(1311)
Relationship between serum Mb, GDF-15, ADAM9 and acute myocardial infarction, cardiogenic death in patients under 35 years old <i>QI Yanan, ZHAO Ping, TIAN Zhiqiang, ZHANG Yu, GAO Wenhui</i>	(1315)
Effect of radical hysterectomy combined with pelvic lymph node dissection on serum CA-199, CA125, and SCC-Ag levels in patients with cervical cancer <i>XU Man, LI Xuan, YANG Fanglei, JIANG Feiyun</i>	(1320)

Evaluation value of peripheral blood PTH and CRP for prognosis of patients with ischemic stroke <i>ZHANG Cuiyun, YAO Rui, CHEN Hong, LIU Yanan</i>	(1324)
Effects and mechanism of remimazolam besylate on patients undergoing radical thyroidectomy <i>HUANG Songmei, LIU Juan, JIN Qing</i>	(1328)
Effects of ziprasidone and risperidone in the treatment of schizophrenia on patients' cognitive function and serum GABA, INH, and Ach levels <i>WANG Fengjie, LI Tao, MENG Fanjiao</i>	(1332)
Epidemiological study of influenza in children under 5 years in Putian city from 2018 to 2023 <i>LING Yixin, TAN Jinlin, ZHANG Mengjie, ZHAN Weihua, HUANG Junju, CHEN Jianling, RUAN Zefan, PAN Haiyong, XIE Long</i>	(1337)
Value of echocardiographic parameters combined with cTnI in evaluating myocardial injury in patients with severe pneumonia <i>YU Lixin, CUI Yuxiang, DOU Ping, YUAN Xiaoliang</i>	(1341)
Expression Levels of <i>miR-34a-5p</i> and <i>miR-17-5p</i> in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy and Their Relationship with Heart Failure <i>LIU Dandan, KONG Hong, QIU Qingyan, FAN Yihu</i>	(1345)
Effect of hyperbaric oxygen combined with esomeprazole in the treatment of chronic insomnia with anxiety and its effect on inflammatory cell related factors <i>DENG Yuefeng, QIAO Zhimin, LI Jimei, DONG Xueke, GUO Yanping</i>	(1350)
Effects of cardiac rehabilitation on physical fitness, myocardial enzyme profile and <i>Nrf2/HO-1</i> signaling pathway after PCI <i>CHEN Limei, GONG Xiantian, WU Lei, LI Ke</i>	(1354)
Diagnostic efficacy of HbA1c combined with NT-proBNP test for early detection of the risk of near-term death in acute heart failure <i>JIA Hongjing, DING Yankui, GAO Feng, GUO Gaofeng</i>	(1359)
Efficacy of peripheral blood LMR and MPVLR in predicting TFA-IRAEs in cases with advanced malignant tumors <i>LI Min, SU Ye, WU Qiyang</i>	(1363)
Expression and clinical significance of <i>miR-26b</i> , <i>miR-15b</i> , <i>miR-204-5p</i> and <i>miR-200a</i> in pregnancy-induced hypertension <i>ZHANG Yan, ZHANG Jian, LIU Jun, WANG Xuehai</i>	(1368)
Expression of IFN- γ and MMP-9 in pulmonary tuberculosis and its correlation with disease activity <i>WANG Xia, HUANG Jian, NIU Wenyi, ZHAO Guizeng, JIANG Yuhua, HAN Wei</i>	(1372)
A study on the influencing factors of postoperative delirium in elderly patients with hip fractures treated with iliac fascia block <i>ZHANG Yuedong, HUANG Fuquan, WANG Ling, WANG Dongxue, WEI Min</i>	(1377)
Relationship of CXCR1, ESM-1 and IGFBP-2 with disease severity and prognosis in patients with COPD and pulmonary infection <i>WANG Jia, LI Dongfeng, LI Yalin, LI Hao, LI Hongtao</i>	(1381)
Upgrading of national reference materials for the L1 region of Human Papillomavirus genotyping <i>TIAN Yabin, ZHAO Juan, SHEN Shu, LIU Donglai, ZHOU Haiwei, XU Sihong</i>	(1386)

REVIEWS

Current Status and Future Prospects on Staphylococcus aureus detection based on biosensors <i>CHU Chengxiang, ZHAO Ran, WANG Xueliang</i>	(1390)
--	--------

非编码RNA与人巨细胞病毒潜伏感染关系的研究进展

周晋宇* 张倩 沈茹 郭举鼎 解天绒 舒丽丽 朱昱

[摘要] 人巨细胞病毒(HCMV)是一种高宿主特异性疱疹病毒,其感染率高、潜伏感染激活后的致病性强。由于目前尚无针对病毒潜伏感染的监测手段,导致HCMV临床诊断困难。近年来有研究报道非编码RNA在疱疹病毒的潜伏感染过程中发挥重要作用,提示可以将HCMV感染相关的特异性非编码RNA应用于病毒潜伏感染期的诊断和监测。本文就与HCMV潜伏感染相关的非编码RNA调控机制作简要综述,进一步阐明非编码RNA与HCMV潜伏感染的关系。

[关键词] 人巨细胞病毒; 潜伏感染; miRNA; lncRNA; circRNA

Research progress on the relationship between non-coding RNA and latent infection of human cytomegalovirus

ZHOU Jinyu*, ZHANG Qian, SHEN Ru, GUO Juding, XIE Tianrong, SHU Lili, ZHU Yu

(Department of Clinical Laboratory, Maternal and Child Health Hospital of Kunming, Kunming, Yunnan, China, 650506)

[ABSTRACT] Human cytomegalovirus (HCMV) is a ubiquitous, highly host-specific herpes virus. HCMV poses a significant challenge due to its high infection rate in the human population, strong pathogenicity after latent infection reactivation, and the lack of effective monitoring methods for latent infection. Recent studies have shown that non-coding RNA plays an important role in the latent infection of herpes viruses, suggesting that the specific expression levels of non-coding RNA can be used to assess the latent infection period of the disease. In this paper, we review the regulatory mechanisms of non-coding RNA related to HCMV latent infection to enhance our understanding.

[KEY WORDS] Human cytomegalovirus; Latent infection; miRNA; lncRNA; circRNA

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)是疱疹病毒 β 亚科的双链DNA病毒。根据文献报道^[1],我国人群中HCMV抗体阳性率为86%~96%,孕妇抗体阳性率为95%左右,婴幼儿抗体阳性率为60%~80%。HCMV自身能调控多种逃避宿主免疫监视的机制,在其侵入机体后维持平衡状态,得以长期潜伏存在。同时HCMV具有潜伏-再激活的生物学特性^[2],一旦机体免疫功能下降,HCMV便可在机体内再次激活,导致机体发生严重甚至致死性的感染症状。由于病毒基因组复杂以及严格的种属特异性,探究HCMV的致病机制较为困难。因此,在

临床工作中除了监测HCMV感染期的病情,及时、准确地诊断患者是否处于潜伏感染期有十分重要的意义。

非编码RNA包括miRNA、lncRNA、circRNA,其表达水平的变化可以作为生物标志用于疾病的诊断、监测及预后分析。以往研究主要涉及HCMV潜伏感染状态下miRNA的表达水平变化及参与的调控机制,lncRNA和circRNA是否具有调控功能,是否有诊断、评估潜伏感染病程的功能尚待研究。为全面揭示非编码RNA与HCMV潜伏感染的关系,本文将对其在疾病调控网络中的重要分子作用作简要综述。

基金项目:昆明市妇幼保健院院级科研项目(2022-21)

作者单位:昆明市妇幼保健院检验科,云南,昆明 650506

*通信作者:周晋宇, E-mail:zhoujinyu@163.com

1 HCMV 潜伏感染及其继发疾病

先天性巨细胞病毒感染 (Congenital cytomegalovirus infection, cCMV) 是引起新生儿耳聋、智力发育迟缓和神经系统疾病的主要非遗传性原因。约 90% 的 cCMV 新生儿在出生时无临床症状, 之后发育过程中发生神经功能受损的风险达 5%~15%^[3]。孕妇在怀孕期间机体免疫功能发生改变, HCMV 呈潜伏感染状态, 导致胎儿出生后 cCMV 感染风险增加, 若无法及时发现乳汁携带 HCMV, 则无法保证母乳喂养的安全。对于儿童, HCMV 潜伏感染引起的继发疾病危害巨大。田喜艳等^[4]报道了一例儿童急性淋巴细胞白血病合并巨细胞病毒感染相关性急性播散性脑脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM), 患儿前期存在 HCMV 潜伏感染, ADEM 起病后导致 HCMV 激活并大量复制, 引起中枢神经系统二次损伤。由于 HCMV 的潜伏感染状态无法及时发现, 再激活后引起的继发疾病危害巨大, 因此需要利用新技术进一步探索新的分子生物标志, 为及时诊断病毒潜伏感染奠定基础。

2 非编码 RNA 在 HCMV 潜伏感染中的应用

近年来, 转录组测序 (RNA-sequencing, RNA-seq) 应用于分析潜伏期病毒的相关转录本, 揭示了更广泛的病毒基因表达谱。理解 HCMV 潜伏期的一个重要步骤是破译病毒转录本、阐明病毒的复制、感染能力如何重新被激活^[5-7]。相关研究^[8]通过分析 HCMV 潜伏感染患者的 RNA-seq 数据, 发现非编码 RNA 不仅参与调控真核生物基因表达, 并在病毒潜伏感染过程中也发挥着重要作用。Zhang 等^[9]发现, HCMV 感染和模拟感染 HCMV 的人白血病单核细胞株 (THP-1) 中有 646 个 lncRNA 表达上调, 424 个 lncRNA 表达下调, 参与调控了细胞凋亡、炎症反应, 表明病毒-宿主之间存在 lncRNA 相互作用的证据, 为研究 HCMV 感染的相关实验指明了方向。

与只进行相对表达值比较分析的微阵列不同, 高通量测序技术能够提供病毒感染过程中每个细胞 mRNA 的表达水平, 且病毒活性和抗病毒作用之间的相互影响引起细胞基因表达的快速改变。这些结果解释了病毒与细胞相互作用的关

系, 并有望阐明 HCMV 感染的机制。

2.1 HCMV 感染与 miRNA 调控

miRNA 是一种长度约为 22 个核苷酸的小非编码 RNA, 在真核生物和病毒的基因调控中发挥重要作用, 可以促进 RNA 分裂, 其通过与 mRNA 碱基配对抑制翻译, 调节病毒和宿主基因表达^[10]。潜伏感染相关的病毒 miRNA 可直接抑制病毒复制的关键基因表达, 或调控宿主细胞基因表达的信号通路, 从而协助病毒在宿主细胞内建立长期的潜伏感染, miRNA 与潜伏感染的相关性已在 EBV、HSV-1 和 HSV-2 等人类疱疹病毒中得以证实^[11-13]。

在 HCMV 潜伏感染过程中, 不同的 miRNA 可作用于同一个靶蛋白或者通路, 同一个 miRNA 可作用于多个靶基因发挥作用。目前已鉴定出 26 个与 HCMV 感染相关的 miRNA^[14]。miR-UL112-3p 是 HCMV 感染中研究最多的, miR-UL112-3p 与主要组织相容性复合物 I 相关链 B (MHC class I-related chain B, MICB) 的 3'UTR 结合, 抑制 MICB 的表达, 从而有助于 HCMV 逃避 NK 细胞介导的免疫监视^[15]。此外, miR-UL112-3p 靶向识别受体 TLR2 (CD282), 导致 IRAK1 泛素化降低, 有助于建立潜伏感染^[16]。除了靶向宿主细胞的转录外, miR-UL112-3p 还靶向多种病毒转录, 如 IE72, 它在免疫逃避中发挥重要作用, 是实现 HCMV 急性期感染向潜伏感染转换的重要调节机制^[17]。miR-UL148D 是另一种被广泛研究的 HCMV 感染相关 miRNA, 其在感染期间诱导人类趋化因子 RANTES 降解, 以逃避免疫反应^[18]。研究^[19]发现, miR-UL148D 参与宿主细胞中 ACVR1B 型受体的合成, 有助于 HCMV 建立潜伏。有研究^[20]报道, miR-US22 的靶点 EGR1 可调节 HCMV 基因表达, 其介导的转录因子下调有助于 HCMV 的重新激活。

如果从 miRNA 层面研究清楚 HCMV 在病毒复制、表达和感染中的生物学作用及相关机制, 则可阐明 HCMV 急性期感染向潜伏感染转换的调节机制, 这对于开发有效的抗病毒药物有重要意义。

2.2 HCMV 感染与 lncRNA 调控

lncRNA 作为介质参与基因表达调控、染色质组成结构、亚细胞组织结构以及核质运输。有研究证实宿主 lncRNA 表达水平的变化与 EB 病毒感染有关^[21-22]。然而关于 HCMV 编码的 lncRNA 与病毒潜伏感染之间的关系却罕见报道。HCMV

编码四种主要的 lncRNA (RNA2.7, RNA1.2, RNA4.9, RNA5.0) 以及 170 种功能蛋白质^[23]。RNA2.7 是最丰富的转录本,对线粒体诱导的细胞具有保护作用。Reeves 等^[24]发现, RNA2.7 与线粒体复合物 I 的 GRIM-19 亚基相互作用,维持 ATP 的产生和抑制感染细胞凋亡。此外,虽然 RNA2.7 通常调节单个基因的表达,但当大量的细胞被多种病毒感染时,会通过影响参与的转录本,协同其他病毒发挥功能,致使 RNA2.7 发挥强大的累积效应,促进感染细胞迁移和细胞间传播^[25]。Betty 等^[26]研究发现,在 HCMV 感染过程中, RNA1.2 通过阻断 NF- κ B 的激活,从而抑制细胞因子 IL-6 胞外释放。IL-6 作为参与 HCMV 重新激活的关键驱动因素,被抑制后 HCMV 则保持潜伏状态。据报道^[27], RNA4.9 通过染色质重塑募集多梳抑制复合物 (polycomb repression complex), 识别并结合 HCMV 的 MIEP 调控区域,进而抑制其活性,建立和维持潜伏感染。另外 RNA4.9 形成的 RNA-DNA 复合物参与病毒 DNA 复制的起始阶段^[28]。刘丽芳等^[29]发现, RNA4.9 既可直接降低 IE1/IE2 的表达水平,使其进入潜伏感染状态,也可间接抑制 NAB2 的表达,促进 EGR1 的表达及与 IE2 的结合,从而抑制 IE2 启动病毒增殖,致使 HCMV 进入潜伏感染状态。这些研究揭示了 lncRNA 在 HCMV 感染中的作用,为 HCMV 的诊断、防治提供新的思路以及靶点。

2.3 HCMV 感染与 circRNA 调控

circRNA 作为各类生物过程的关键调控因子,在病毒感染方面也发挥着关键作用。Lou 等^[30]研究了潜伏感染和模拟感染 HCMV 的 THP-1 细胞的 circRNA 表达谱以及 circRNA 在 HCMV 感染儿童中的诊断价值,结果显示,在感染 HCMV 的 THP-1 细胞中,存在 4 个 circRNA: hsa_circ_0001119、 hsa_circ_0001118、 hsa_circ_0062984、 hsa_circ_0041539 表达水平下调; 2 个 circRNA: hsa_circ_0002857、 hsa_circ_0008832 表达水平上调。此外,应用荧光 PCR 检测 HCMV 感染患者与对照人群血液样本中 circRNA 的表达水平,发现感染患者的 hsa_circ_0001206 和 hsa_circ_0001445 表达水平明显下调,并且 ROC 值具有统计学意义,提示它们有望成为 HCMV 感染的潜在分子诊断指标。Deng 等^[8]利用生物信息学分析了 HCMV 感染的人胚肺成纤维细胞,得到 283 个表达水平显著

改变的 circRNA。其中, circSP100、 circMAP3K1、 circPLEKHM1 和 circTRIO 的转录和表达水平得到了临床验证, HCMV 感染后 circSP100 和 SP100 的表达水平发生显著差异:随着感染的增加, circSP100 水平逐渐升高,而 SP100 mRNA 水平在感染开始时升高,感染后 24 小时下降。

建立 HCMV 潜伏感染,病毒-宿主之间的博弈发挥着关键作用,但详细的机制仍未阐明。尽管取得了一些进展,但目前对 circRNA 参与的致病机制了解有限,需要进一步设计实验研究 circRNA 在抗病毒防御反应中的潜力。这不仅增加了对 circRNA 功能的理解,也提供了治疗病毒性疾病及开发疫苗的新策略。

3 小结与展望

HCMV 感染为全球分布,是导致严重长期感染后遗症的常见病原体。研究^[31]表明,虽然目前没有有效的疫苗预防干预,但是及早发现感染并进行抗病毒治疗可改善感染患者的预后,因此 HCMV-DNA 的普遍筛查十分重要,然而目前筛查 HCMV 感染人群主要是对所有育龄期妇女在妊娠前进行血清 HCMV IgG、IgM 检测^[32-33],方法单一繁琐,且抗体筛查的方法缺乏及时性。另外在临床诊疗过程中,诊断 HCMV-DNA 感染的实验室“金标准”是标本中检出 HCMV-DNA,然而当患者处于潜伏感染期时, HCMV-DNA 停止复制,导致检出率大大降低,影响临床诊断。研究^[34]发现,由于不同年龄段人群的不同生理特点,不同类型的标本中 HCMV-DNA 的检出率存在较大差异,检测结果稳定性不足。因此在临床工作中,诊断 HCMV 潜伏感染成为难点,迫切需要寻找一个新的检测指标,为 HCMV 感染活动期、感染潜伏期的诊断和评估提供一种更佳策略。

HCMV 感染致病是一个复杂的过程。目前 HCMV 潜伏感染的影响机制主要集中在早期启动子沉默、病毒干扰宿主细胞死亡、病毒免疫逃逸以及非编码 RNA 调控。在 HCMV 潜伏感染与重新激活两种状态之间的相互切换过程中, lncRNA 和 miRNA 参与发挥了重要作用, circRNA 与 HCMV 潜伏感染状态的免疫逃逸机制密切相关。尽管许多非编码 RNA 的功能尚不清楚,但是它们可以通过各种机制调控 HCMV 的复制增殖以及宿主的抗病毒反应。随着对非编码 RNA 功能、HCMV 基因

组表达的深入探究以及进一步完善构建病毒-宿主关系网, HCMV 感染致病过程的调节机制逐渐明确。这提示利用非编码 RNA 快速、准确地判断 HCMV 潜伏感染状态, 有望为 HCMV 感染的诊断提供新的生物标志物。另一方面, 可以监测、评估疾病进展情况, 制定有效的抗病毒治疗计划, 提供新的分子靶点用于开发抗病毒药物, 为阻断 HCMV 母婴传播提供科学依据。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿科临床病毒感染协作组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(4): 290-292.
- [2] Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(12): 5003-5008.
- [3] Nicloux M, Peterman L, Parodi M, et al. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection [J]. Arch Pediatr, 2020, 27(3): 160-165.
- [4] 田喜艳, 王怀立, 庞璐璐, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病合并巨细胞病毒感染相关性急性播散性脑脊髓炎一例[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(2): 134-135.
- [5] Gatherer D, Seirafian S, Cunningham C, et al. High-resolution human cytomegalovirus transcriptome [J]. Proc Natl Acad Sci, 2011, 108(49): 19755-19760.
- [6] Sijmons S, Van Ranst M, Maes P. Genomic and Functional Characteristics of Human Cytomegalovirus Revealed by Next-Generation Sequencing [J]. Viruses, 2014, 6(3): 1049-1072.
- [7] Shnyder M, Nachshon A, Krishna B, et al. Defining the Transcriptional Landscape during Cytomegalovirus Latency with Single-Cell RNA Sequencing [J]. MBio, 2018, 9(2): 13-18.
- [8] Deng J, Huang Y, Wang Q, et al. Human Cytomegalovirus Influences Host circRNA Transcriptions during Productive Infection [J]. Virol Sin, 2021, 36(2): 241-253.
- [9] Zhang Q, Lai MM, Lou YY, et al. Transcriptome altered by latent human cytomegalovirus infection on THP-1 cells using RNA-seq [J]. Gene, 2016, 594(1): 144-150.
- [10] Meshesha MK, Veksler-Lublinsky I, Isakov O, et al. The microRNA Transcriptome of Human Cytomegalovirus (HCMV) [J]. Open Virol J, 2012, 6(1): 38-48.
- [11] Jiang S, Huang Y, Qi Y, et al. Human cytomegalovirus miR-US5-1 inhibits viral replication by targeting Geminin mRNA [J]. Virol Sin, 2017, 32(5): 431-439.
- [12] 蔡夕倩, 张声. EB 病毒相关性肿瘤外泌体途径递送 microRNA 的研究进展 [J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(4): 417-420.
- [13] Sadegh Ehdaci B, Pirouzmand A, Shabani M, et al. Cellular miR-101-1 Reduces Efficiently the Replication of HSV-1 in HeLa Cells [J]. Intervirology, 2021, 64(2): 88-95.
- [14] Zhang L, Yu J, Liu Z. MicroRNAs expressed by human cytomegalovirus [J]. Virol J, 2020, 17(1): 34.
- [15] Nachmani D, Lankry D, Wolf DG, et al. The human cytomegalovirus microRNA miR-UL112 acts synergistically with a cellular microRNA to escape immune elimination [J]. Nat Immunol, 2010, 11(9): 806-813.
- [16] Landais I, Pelton C, Streblov D, et al. Human Cytomegalovirus miR-UL112-3p Targets TLR2 and Modulates the TLR2/IRAK1/NF- κ B Signaling Pathway [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(5): e1004881.
- [17] Lau B, Poole E, Van Damme E, et al. Human cytomegalovirus miR-UL112-1 promotes the down-regulation of viral immediate early-gene expression during latency to prevent T-cell recognition of latently infected cells [J]. J Gen Virol, 2016, 97(9): 2387-2398.
- [18] Kim Y, Lee S, Kim S, et al. Human cytomegalovirus clinical strain-specific microRNA miR-UL148D targets the human chemokine RANTES during infection [J]. PLoS Pathog, 2012, 8(3): e1002577.
- [19] Lau B, Poole E, Krishna B, et al. The Expression of Human Cytomegalovirus MicroRNA MiR-UL148D during Latent Infection in Primary Myeloid Cells Inhibits Activin A-triggered Secretion of IL-6 [J]. Sci Rep, 2016, 6(8): 31205.
- [20] Buehler J, Carpenter E, Zeltzer S, et al. Host signaling and EGR1 transcriptional control of human cytomegalovirus replication and latency [J]. PLoS Pathog, 2019, 15(11): e1008037.
- [21] Zhang, J, Zhang, S, Zuo, L, et al. Differential expression profiling of lncRNAs related to Epstein-Barr virus infection in the epithelial cells [J]. J Med Virol, 2019, 91(10): 1845-1855.
- [22] Liu Y, Hu Z, Zhang Y, et al. Long non-coding RNAs in Epstein-Barr virus-related cancer [J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 278.
- [23] Martí-Carreras J, Maes P. Human cytomegalovirus genomics and transcriptomics through the lens of next-generation sequencing: revision and future challenges [J]. Virus Genes, 2019, 55(2): 138-164.
- [24] Reeves MB, Davies AA, McSharry BP, et al. Complex I binding by a virally encoded RNA regulates mitochondrion-induced cell death [J]. Science, 2007, 316(5829): 1345-1348.
- [25] Lau B, Kerr K, Camiolo S, et al. Human Cytomegalovirus RNA2.7 Is Required for Upregulating Multiple Cellular Genes To Promote Cell Motility and Viral Spread Late in Lytic Infection [J]. J Virol, 2021, 95(20): e0069821.

儿童心脏外科手术体外循环与非体外循环围术期血糖及乳酸变化的比较分析

陈静¹ 孙军² 张思成² 李传应^{3*}

[摘要] 目的 探讨体外循环(CPB)儿童心脏外科手术患者围术期血糖水平变化以及术后乳酸水平相关影响因素分析。方法 选取2022年01月至2022年12月在安徽省儿童医院行心脏外科手术共103例患者,按手术方式分为CPB组和非CPB组。比较两组的术前术后血糖水平、术后乳酸水平及相关影响因素。结果 CPB组患者术后血糖水平平均值高于术前血糖水平平均值,差异有统计学意义($t=13.37, P<0.001$)。非CPB组为患者术后血糖水平高于术前血糖水平,差异有统计学意义($t=3.60, P=0.001$)。两组患者术前血糖比较无明显差异($t=0.11, P=0.91$),CPB组术后血糖水平明显高于非CPB组血糖水平,差异有显著统计学意义($t=7.55, P<0.0001$)。CPB组患者术后乳酸水平明显高于非CPB组,差异有统计学意义($t=4.16, P<0.001$),且两组患者中乳酸水平与术后血糖水平明显正相关($P=0.042$),与总体外转流时间和主肺动脉阻断时间明显相关($P=0.049$)。结论 CPB儿童心脏外科手术患者的术后血糖水平升高更加明显,术后血糖水平与乳酸水平明显相关。

[关键词] 儿童心脏外科手术;体外循环;血糖;乳酸

Comparative analysis of perioperative variation of blood glucose and lactate in pediatric cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass

CHEN Jing¹, SUN Jun², SUN Sicheng², LI Chuanying^{3*}

(1. Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei, Anhui, China, 230051; 2. Department of Pediatric Orthopedics, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei, Anhui, China, 230051; 3. Department of Gastroenterology for Children, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei, Anhui, China, 230051)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the changes in blood glucose levels and the related factors of lactate levels in children undergoing cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** A total of 103 patients who underwent cardiac surgery at Anhui Children's Hospital from January 2022 to December 2022 were selected and divided into two groups: CPB and non-CPB. The preoperative and postoperative blood glucose levels, postoperative lactic acid levels and related influencing factors were compared between the two groups. **Results** The postoperative mean blood glucose level in the CPB group was significantly higher than the preoperative mean blood glucose level, with a statistically significant difference ($t=13.37, P<0.001$). In the non-CPB group, the postoperative blood glucose level was also higher than the preoperative blood glucose level, with a statistically significant difference ($t=3.60, P=0.001$). There was no significant difference in the preoperative blood glucose level between the two groups ($t=0.11, P=0.91$), but the postoperative blood glucose level of the CPB group was significantly higher than that of the non-CPB group ($t=7.55, P<0.0001$). The postoperative

基金项目:国家自然科学基金(61976008);安徽省自然科学基金(2208085QH241)

作者单位:1.安徽省儿童医院儿童心血管外科,安徽,合肥 230051

2.安徽省儿童医院儿童骨科,安徽,合肥 230051

3.安徽省儿童医院儿童消化内科,安徽,合肥 230051

*通信作者:李传应, E-mail:ley056500@hotmail.com

lactate level in the CPB group was significantly higher than that in the non-CPB group, and the difference was statistically significant ($t=4.16$, $P<0.001$). There was also a significant positive correlation between lactate level and postoperative blood glucose level in both groups ($P=0.042$). Additionally, there was a significant correlation with the total time of external flow and the time of main pulmonary artery occlusion ($P=0.049$).

Conclusion Blood glucose levels in pediatric patients undergoing CPB were significantly elevated. The postoperative blood glucose levels were found to be significantly correlated with lactate levels.

[KEY WORDS] Pediatric cardiac surgery; Cardio Pulmonary Bypass; Blood glucose; Lactate

儿童心脏外科手术中使用体外循环(Cardio-Pulmonary Bypass, CPB)手术的比例越来越高,而在手术过程中,更容易出现高乳酸血症和高血糖^[1]。血糖和乳酸是两个常用的判断预后的指标,其可以对机体带来极大的危害,严重时可危及患者生命,对预后造成严重不良影响^[2]。其中术后血糖已成为神经系统并发症有关的唯一指标,与患者的术后感染、心肌功能损伤等多种并发症及不良预后有关^[3]。另外研究^[4]显示,儿童心脏手术围术期可以观察到血乳酸水平的升高,这与术后并发症发病率与死亡率增加相关。乳酸水平的升高通常表明机体无氧代谢、糖酵解的增加,乳酸的增加几乎总是伴随着高血糖,而乳酸的产生也与葡萄糖产生的增加有关,机体产生胰岛素抵抗、高血糖,会通过糖酵解途径降解形成乳酸,二者相互影响。目前血糖升高和乳酸升高已被证实了其可作为成年心脏外科手术预后指标的临床实用性,但其在儿童患者人群中的应用仍未被确认,且目前研究多基于其中一项。本研究将血糖水平及乳酸水平纳入分析,报道了103例体外循环及非体外循环的儿童心脏外科手术患者围术期血糖水平变化以及术后乳酸水平相关影响因素分析。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取2022年1月至2022年12月在安徽省儿童医院行心脏外科手术患者共103例,根据是否使用CPB术式,分为两组,其中CPB组患者65例,非CPB组患者38例,入组标准:①诊断为先天性心脏病(包括房间隔缺损、室间隔缺损、卵圆孔未闭、动脉导管未闭、瓣膜病以及其他类型);②因先天性心脏疾病进行心脏外科手术进行治疗;③可获取本文所需的完整临床资料;④年龄小于18周岁。排除标准:①术前血糖异常者;②术前诊断存在感染或感染性疾病者;③术前存在严重心脏、肺功能不全者;④术前存在肝肾功能不全者;⑤其他病因行心脏外

科手术者;⑥手术当日死亡患者;⑦存在糖尿病、甲状腺相关疾病以及其他内分泌系统疾病者;⑧不符合入组标准者。纳入患者中男性46例,女性47例,CPB组患者平均年龄(26.30 ± 27.40)月,非CPB组患者平均年龄(59.27 ± 38.92)月。心脏外科手术方式取决于患者先天性心脏病类型,心脏疾病中有47例患者存在房间隔缺损,58例患者存在室间隔缺损,28例患者存在卵圆孔未闭,20例患者存在动脉导管未闭,9例患者存在瓣膜病,另外有5名患者合并其他心脏病类型需要行心脏外科手术。54/65(83.08%)的患者为复合型先天性心脏病,如房间隔缺损+室间隔缺损+动脉导管未闭,采用室间隔缺损修补术+房间隔缺损修补术+动脉导管未闭纠治术。非体外循环组:未建立体外循环,先天性心脏病主要手术方式为房间隔缺损封堵术(微创封堵术)、室间隔缺损封堵术(微创封堵术)以及动脉导管未闭结扎术,其中1例患者行室间隔缺损封堵术(微创封堵术)+动脉导管未闭结扎术。两组患者的基本特征见表1。本研究已通过院医学伦理委员会批准,患者或家属已签署知情同意书。

1.2 手术方式

体外循环组:所有CPB患者均为体外转流机器辅助循环,术中灌注液成分和灌注方式相同,灌注液/灌注方式为:前正中开胸建立常规体外循环(德国Maquet人工心肺机),使患儿鼻咽温降至 $32\sim 34^{\circ}\text{C}$ 时阻断升主动脉,并于主动脉根部经冠状动脉窦顺行灌注心肌保护液(高钾冷晶体),全程低温管理,灌注流量维持 $100\sim 200\text{ mL/Kg/min}$, SpO_2 维持在65%以上,首次停搏液的灌注剂量为 $15\sim 20\text{ mL/Kg}$,以后每20min以首次剂量的1/2进行灌注,体外循环中维持 $0.20\sim 0.25$ 、平均动脉压 $30\sim 60\text{ mmHg}$,手术结束后复温,开放升主动脉,自动或除颤复跳,继续行辅助循环,待血流动力学稳定后,停止体外循环,给予改良超滤,使红细胞比容达到 $0.38\sim 0.40$,超滤结束后予鱼精蛋白中和肝素,止血关胸,回重症监护室继续治疗。

表1 103例儿童心脏外科手术患者的基本特征
[$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 The basic characteristics of 103 pediatric cardiac surgery patients [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

基本特征	体外循环组	非体外循环组
男	34(52.31)	12(31.58)
女	31(47.69)	26(68.42)
年龄(月)	26.30 ± 27.40	59.27 ± 38.92
体重(Kg)	11.65 ± 6.22	19.65 ± 10.56
先天性心脏病类型	房间隔缺损	28(43.08)
	室间隔缺损	45(69.23)
	卵圆孔未闭	28(43.08)
	动脉导管未闭	13(20.00)
	瓣膜病	9(13.85)
	其他	5(7.69)
总体外转流时间(min)	63.55 ± 26.87	
转流时间>60 min	28(43.08)	
转流时间≤60 min	37(56.92)	
主肺动脉阻断时间(min)	38.45 ± 18.26	
阻断时间>35 min	33(50.77)	
≤35 min	32(49.23)	
术前一天血糖水平(mmol/L)	4.64±0.59	4.65±0.55
术后即刻血糖水平(mmol/L)	10.04±3.24	5.47±1.38
术后6h乳酸水平(mmol/L)	1.97±0.97	1.44±0.64

1.3 数据采集

血糖采集为术前一天空腹血糖及术后返回监护室后即刻血糖,乳酸采集为术后6h血浆乳酸。对乳酸超过2.25 mmol/L及血糖超过11.1 mmol/L的患者进行复测,乳酸采自动脉,血糖采自静脉,采集后立即送检。

1.4 统计学处理

使用SPSS 26.0统计软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,呈正态分布的计量资料采用t检验及秩和检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson相关分析及logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖、乳酸水平比较

CPB组所有患者术后血糖水平平均值高于术前血糖水平,差异有统计学意义($P < 0.001$),非CPB组为患者术后血糖水平高于术前血糖水平,差异有统计学意义($P = 0.001$)。CPB组患者术后乳酸水平明显高于非CPB组,差异有统计学意义($t = 4.16, P < 0.001$)。见表2。

表2 儿童心脏外科手术体外循环与非体外循环术前术后血糖水平及术后乳酸水平结果($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Results of preoperative and postoperative blood glucose levels and postoperative lactate levels in pediatric cardiac surgery patients undergoing on-pump and off-pump procedures ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血糖平均水平(mmol/L)		术后乳酸平均水平(mmol/L)
		术前	术后	
体外循环组	65	4.64±0.59	10.04±3.24 ^a	1.97±0.97
非体外循环组	38	4.65±0.55	5.47±1.38 ^a	1.44±0.64
t值		0.11	7.55	4.16
P值		0.91	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 影响术后血糖与术后乳酸因素的分析

影响患儿术后血糖水平因素及术后乳酸水平因素的线性回归分析结果见表3~4。术后血糖水平与性别、年龄、体重、术后乳酸水平的升高与总体外转流时间和主肺动脉阻断时间无关。两组患者中乳酸水平与术后血糖水平明显正相关($P = 0.042$),乳酸水平是否 > 1.7 mmol/L、术后乳酸水平的升高与与总体外转流时间和主肺动脉阻断时间明显相关。

表3 患儿术后血糖水平影响因素的logistic回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of factors influencing postoperative blood glucose levels in pediatric patients

影响因素	β 值	S.E值	Wals值	OR值	95% CI	P值	
体外循环组	术前血糖水平(mmol/L)	-0.07	0.43	-0.16	0.93	0.40~2.17	0.875
	术后乳酸水平(mmol/L)	-1.74	0.64	-2.72	0.17	0.05~0.61	0.007
	年龄(月)	0.31	0.78	0.39	1.36	0.29~6.33	0.693
	体重(kg)	-0.02	0.18	-0.11	0.98	0.69~1.39	0.911
	性别	0.16	0.50	0.32	1.18	0.44~3.14	0.746
	总体外转流时间(min)	-0.02	0.01	-1.84	0.98	0.96~1.00	0.066
非体外循环组	主肺动脉阻断时间(min)	-0.02	0.02	-1.54	0.98	0.95~1.01	0.123
	术前血糖水平(mmol/L)	-0.73	0.67	-1.09	0.48	0.13~1.79	0.277
	术后乳酸水平(mmol/L)	-2.03	1.01	-2.01	0.13	0.02~0.95	0.045
	年龄(月)	-0.00	0.01	-0.40	1.00	0.98~1.01	0.691
	体重(kg)	-0.03	0.03	-0.78	0.98	0.92~1.04	0.434
	性别	0.15	0.70	0.22	1.17	0.30~4.59	0.825

表4 患儿术后乳酸水平影响因素的 logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of factors influencing postoperative lactate levels in pediatric patients

影响因素	β 值	S.E 值	Wals 值	OR 值	95% CI	P 值	
体外循环组	术前血糖水平 (mmol/L)	-0.07	0.43	-0.16	0.93	0.40~2.17	0.874
	术后血糖水平 (mmol/L)	0.14	0.08	1.78	1.06	0.79~1.36	0.045
	年龄(月)	0.01	0.01	0.79	1.01	0.99~1.03	0.427
	体重(kg)	0.02	0.04	0.57	1.02	0.95~1.11	0.567
	性别	-0.29	0.50	-0.58	0.75	0.28~1.99	0.560
	总体外转流时间(min)	0.03	0.01	2.16	1.03	1.01~1.05	0.031
	主肺动脉阻断时间(min)	0.03	0.02	1.97	1.03	1.00~1.06	0.049
非体外循环组	术前血糖水平 (mmol/L)	-0.00	0.81	-0.00	2.45	0.20~4.92	1.000
	术后血糖水平 (mmol/L)	0.65	0.32	2.03	1.91	1.02~3.58	0.042
	年龄(月)	0.01	0.01	0.80	1.01	0.99~1.03	0.424
	体重(kg)	0.01	0.04	0.24	1.01	0.93~1.10	0.813
	性别	0.94	0.91	1.04	2.56	0.43~5.10	0.301

3 讨论

CPB 儿童心脏外科手术容易导致围术期高血糖以及乳酸水平的升高^[1], 机体因缺氧、低温会导致乳酸的产生增多通过糖异生导致血糖升高^[5-6]。两者相互作用影响, 造成乳酸累积和血糖升高的恶性循环。本文研究结果发现, 乳酸水平与术后血糖水平明显正相关, 这种情况在 CPB 组更加明显。而高血糖对术后病死率、心脑肺等重要脏器的合并症和免疫功能有着重要影响, 同时产生乳酸堆积和高乳酸血症, 严重影响预后^[7]。乳酸采集为术后 6 h 血浆乳酸, 因 CPB 患者乳酸水平会于术后 6~9 h 达到峰值, 故而是评价患儿预后的良好指标^[8]。术后乳酸水平的升高亦可发生于非体外循环患儿, 这可能与术后的高血糖等其他因素有关^[5, 9-10]。因此, 对血糖水平及乳酸水平的联合监测有助于评价并及时进行有效干预控制, 对患者的预后有着重要的意义。研究^[11]发现约 65.9% 的患者术后乳酸水平升高 0.1~0.9 mmol/L, 90% 的患者乳酸水平约为 2.0 mmol/L。本文结果显示儿童心脏外科手术患者术后血糖易升高, 而 CPB 手术方式患者血糖更易升高, CPB 组患者术后乳酸水平明显高于非 CPB 组, 这与目前研究结果一致。

乳酸水平升高和血糖升高明显相关, 但与患者体重、心脏病变危重程度、体外转流时间及氧摄取分数等均无明显相关^[9]。而针对儿童患者, 乳酸升高水平越低患者预后越好^[12]。本文显示较长总体外转流时间和主肺动脉阻断时间的是高乳酸水平的危险因素。高乳酸血症的患者其机械通气时

间延长率明显升高, 住院时间、止痛药的应用和主动脉内球囊泵支持的需求更高, 而急诊手术、总体转流时间和主动脉阻断时间是其独立相关影响因素^[13], 及时发现和纠正高乳酸血症的危险因素可以控制并发症并改善预后。因此临床实际中, 对于术式复杂、复合型手术患者需密切关注患者的血糖及乳酸水平, 尽早进行干预。回顾性研究^[14]表明, CPB 期间使用氧气输送指数与氧提取率指数的相关性管理比心脏指数与混合静脉血氧饱和度的相关性管理可提高 16%, 且与术后血清肌酐值、机械通气时间和 ICU 住院时间的降低有关, 提示 CPB 期间的代谢管理可以改善患者预后。血糖及乳酸水平的联合监测是临床上经济且有效的预测指标, 有助于提高 CPB 的整体管理, 本研究中后续对乳酸水平及血糖水平明显升高患者进行了早期干预, 术后无患者死亡。

CPB 组患者较非 CPB 组术式复杂, 故而两组患者存在固有的偏倚。另外有研究^[15]表明, 术后 3 h 测定儿童患者的乳酸水平可以评估预后, 亦有研究^[12]报道为术后 6 h 和 12 h 的乳酸水平可以用以预测心脏外科手术儿童患者的住院死亡率, 而一般 CPB 患者乳酸水平会于术后 6~9 h 达到峰值, CPB 的 6 h 后体内乳酸可以用于评价患儿预后^[8], 后续将考虑采取监测术后 24 h 内血糖水平与乳酸连续变化水平, 得出更为详尽的结果。

CPB 儿童心脏外科手术患者的血糖水平升高更加明显, 术后血糖水平与乳酸水平明显相关, 提高围术期的管理对患者的血糖及乳酸水平进行改善, 可以降低相关并发症, 改善预后。

参考文献

- [1] 武婷, 史国宁, 陈彭, 等. 婴幼儿体外循环心脏术中不同胶体渗透压水平影响末梢循环及氧合功能的研究[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2017, 33(2):98-102.
- [2] Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, et al. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome[J]. Crit Care, 2006, 10(6):R167.
- [3] 谭今, 白连松, 张仁宇, 等. 体外循环术后血糖与预后[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(10):1418-1420.
- [4] Park SJ, Kim HS, Byon HJ, et al. Intraoperative plasma lactate as an early indicator of major postoperative events in pediatric cardiac patients. [J]. Tohoku J Exp Med, 2012, 228(3): 239-245.
- [5] Pendino JC, Hess L, Beltrame S, et al. Oxygen saturation and lactate concentration gradient from the right atrium to the pulmonary artery in the immediate postoperative following cardiac surgery with extracorporeal circulation [J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2017, 29(3):287-292.
- [6] Singh SP, Chauhan S, Bisoi AK, et al. Lactate clearance for initiating and weaning off extracorporeal membrane oxygenation in a child with regressed left ventricle after arterial switch operation[J]. Ann Card Anaesth, 2016, 19(1):188-191.
- [7] Giakoumidakis K, Nenekidis I, Brokalaki H. The correlation between peri-operative hyperglycemia and mortality in cardiac surgery patients: a systematic review [J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2012, 11(1):105-113.
- [8] 周智恩, 严善秀, 何伦德, 等. 血乳酸水平及清除率与体外循环术后患儿预后的关系[J]. 中国体外循环杂志, 2010, 8(3):170-172.
- [9] Klee P, Rimensberger PC, Karam O. Association Between Lactates, Blood Glucose, and Systemic Oxygen Delivery in Children After Cardiopulmonary Bypass [J]. Front Pediatr, 2020, 8(undefined):332.
- [10] Desplanque L, Hamaide-Defrocourt F, Berkia I, et al. Lactate clearance in infants undergoing surgery for congenital heart disease[J]. Artif Organs, 2019, 43(1):54-59.
- [11] Duval B, Besnard T, Mion S, et al. Intraoperative changes in blood lactate levels are associated with worse short-term outcomes after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass [J]. Perfusion, 2019, 34(8):640-650.
- [12] Ladha S, Kapoor PM, Singh SP, et al. The role of blood lactate clearance as a predictor of mortality in children undergoing surgery for tetralogy of Fallot [J]. Ann Card Anaesth, 2016, 19(2):217-224.
- [13] Matteucci M, Ferrarese S, Cantore C, et al. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: risk factors and impact on surgical results with a focus on the long-term outcome. [J]. Perfusion, 2020, 35(8): 756-762.
- [14] Condello I, Santarpino G, Nasso G, et al. Associations between oxygen delivery and cardiac index with hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass. [J]. JTCVS, 2020, 2(undefined): 92-99.
- [15] Rocha TS, Silveira AS, Botta AM, et al. Serum lactate as mortality and morbidity marker in infants after Jatene's operation [J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2010, 25(3):350-358.
-
- (上接第 1194 页)
- [26] Lau, B, Kerr K, Gu Q, et al. Human Cytomegalovirus Long Non-coding RNA1.2 Suppresses Extracellular Release of the Pro-inflammatory Cytokine IL-6 by Blocking NF- κ B Activation [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10(1):1-12.
- [27] Rossetto CC, Tarrant-Elorza M, Pari GS. Cis and trans acting factors involved in human cytomegalovirus experimental and natural latent infection of CD14 (+) monocytes and CD34 (+) cells [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(5):e1003366.
- [28] Tai-Schmiedel J, Karniely S, Lau B, et al. Human cytomegalovirus long noncoding RNA4.9 regulates viral DNA replication [J]. PLoS Pathog, 2020, 16(4):e1008390.
- [29] 刘丽芳. lncRNA4.9 在巨细胞病毒潜伏感染中的作用及其机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [30] Lou YY, Wang QD, Lu YT, et al. Differential circRNA expression profiles in latent human cytomegalovirus infection and validation using clinical samples [J]. Physiol Genomics, 2018, 51(2):51-58.
- [31] Scarpini S, Morigi F, Betti L, et al. Development of a Vaccine against Human Cytomegalovirus: Advances, Barriers, and Implications for the Clinical Practice [J]. Vaccines, 2021, 9(6):551-556.
- [32] 江丽莉, 裴立红, 余璟璐, 等. 婴儿尿液、血液、配对母乳人巨细胞病毒 DNA 的检测结果分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 8(29):1839-1841.
- [33] 鱼丽娟, 张琳, 曹三成. 婴幼儿血、尿 HCMV-DNA 检测在 HCMV 感染诊断治疗中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(6):831-833.
- [34] 周晋宇, 郭举鼎, 张倩. 2403 份不同类型标本中人巨细胞病毒 DNA 的检出情况及临床分析 [J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(3): 94-97.

某基层医院与三甲儿童医院儿童呼吸道感染病原谱比较

黄宇轩¹ 贾立平² 德日² 赵林清^{2*} 李晓惠^{3*}

[摘要] **目的** 比较分级诊疗下某基层医院和三甲儿童医院的儿童急性呼吸道感染病原谱差异。**方法** 收集2021年11月至2022年3月北京某基层医院及某三甲儿童医院临床诊断为急性呼吸道感染患儿的呼吸道标本,采用多重逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)与毛细电泳联用技术检测13种呼吸道病原,统计学方法分析两家医院急性呼吸道感染儿童病原谱差异。**结果** 基层医院纳入患儿112例,男女比例为1:1,呼吸道病原总阳性检出率为71.43%(80/112),单种病原感染72例(64.29%,72/112),混合感染8例(7.14%,8/112,均为2种病原);三甲儿童医院纳入患儿115例,男女比例1.02:1,呼吸道病原总阳性检出率为70.43%(81/115),单种病原感染66例(57.39%,66/115),混合感染15例(包括2种病原感染12例,10.43%,12/115;3种病原感染3例,2.61%,3/115)。0~3岁婴幼儿中,基层医院与三甲儿童医院HMPV阳性检出率(52.9%,9/17;5.3%,4/75)差异有统计学意义($\chi^2=38.10, P<0.05$);三甲儿童医院儿童RSV阳性检出率(44.0%,33/75)高于基层医院(23.5%,4/17),但差异无统计学意义($\chi^2=2.415, P>0.05$)。4~15岁儿童中,基层医院Flu B阳性检出率为31.58%(30/95),三甲儿童医院为20.0%(8/40),差异有统计学意义($\chi^2=6.96, P<0.05$);三甲儿童医院MP阳性检出率为37.5%(15/40),基层医院未检出,差异有统计学意义($\chi^2=40.08, P<0.05$)。**结论** 2021~2022年冬春季北京某基层医院与三甲儿童医院的儿童呼吸道感染病原谱构成存在差异,各年龄段病原谱分布也不同,提示分级诊疗以及基层医院开展核酸检测的必要性。

[关键词] 儿童;急性呼吸道感染;病原谱;分级诊疗;基层医院;三甲儿童医院

Comparison of pathogen spectrums among children with respiratory tract infection between a primary and a grade-A tertiary children's hospital

HUANG Yuxuan¹, JIA Liping², DE Ri², ZHAO Linqing^{2*}, LI Xiaohui^{3*}

(1. Department of Pediatrics, Dongcheng District Maternal and Child Health Care Family Planning Service Center, Beijing, China, 100061; 2. Laboratory of Virology, Beijing Key Laboratory of Etiology of Viral Diseases in Children, Capital Institute of Pediatrics, Beijing, China, 100020; 3. Department of Cardiology, the Affiliated Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing, China, 100020)

[ABSTRACT] **Objective** To compare the pathogen spectrums among children with acute respiratory tract infection between a primary and a grade-A tertiary children's hospital under hierarchical diagnosis and treatment. **Methods** From November 2021 to March 2022, children who visited either a primary hospital or a grade-A tertiary children's hospital and were diagnosed with acute respiratory tract infections were selected for respiratory tract pathogen screening using multiple RT-PCR and capillary electrophoresis. The spectrum of pathogen was compared between these hospitals using the statistical software SPSS 23.0. **Results** A total of 112 cases were enrolled from the primary hospital, with a male to female ratio of 1:1. Out of these cases, 71.43% (80/112) were found to have respiratory pathogens. Among them, 72 cases were infected by one

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发2022-1G-1131);北京市卫生健康委员会高层次卫生技术人才建设项目(学科带头人-02-20);首都儿科研究所临床检测研究专项基金(CTR-002)

作者单位:1.东城区妇幼保健计划生育服务中心儿内科,北京100061

2.首都儿科研究所病毒学研究室,儿童病毒病原学北京市重点实验室,北京100020

3.首都儿科研究所附属儿童医院心血管内科,北京100020

*通信作者:赵林清, E-mail: linqingz525@163.com; 李晓惠, E-mail: lxhmaggie@126.com

pathogen (64.29%, 72/112) and 8 cases were co-infected by two pathogens (7.14%, 8/112). In this group, 70.43% (81/115) were found to have respiratory pathogens, Out of these cases, 66 were infected by one pathogen (57.39%, 66/115). 12 cases were co-infected by two pathogens (10.43%, 12/115), and 3 cases were infected by three pathogens (2.61%, 3/115). In children aged 0-3 years, the positive rate of HMPV showed a significant difference ($\chi^2=38.10$, $P < 0.05$) between the primary hospital (52.9%, 9/17) and the grade-A tertiary children's hospital (5.3%, 4/75). The positive rate of RSV was higher in the grade-A tertiary children's hospital (44.0%, 33/75) compared to the primary hospital (23.5%, 4/17), but showed no significant difference ($\chi^2=2.415$, $P > 0.05$). For children aged 4-15 years, significant differences were observed in the positive rate of Flu B (31.58%, 30/95 in the primary hospital; 20.0%, 8/40 in the grade-A tertiary children's hospital) ($\chi^2=6.96$, $P < 0.05$) and MP (37.5%, 15/40 in the grade-A tertiary children's hospital; zero in the primary hospital) ($\chi^2=40.08$, $P < 0.05$). **Conclusion** During the winter and spring of 2021-2022, the composition of pathogenic spectrum in acute respiratory tract infections in children varied between a primary and a grade-A tertiary children's hospital in Beijing. This difference was also observed across different age groups. These findings suggest the importance of implementing hierarchical diagnosis and treatment, as well as nucleic acid testing in primary hospitals.

[KEY WORDS] Children; Acute respiratory tract infection; Pathogen spectrum; Primary hospital; Grade-A tertiary children's hospital

随着“分级诊疗制度”的建设,国家鼓励引导患者首先到基层就医,基层医院逐渐承担起常见疾病的首诊任务。急性呼吸道感染是儿童最常见的感染性疾病之一,是基层医院接诊量最大的疾病类型。儿童急性呼吸道感染主要由病毒、细菌或非典型病原体引起,其中,病毒是最主要的病原^[1]。常见的呼吸道病毒包括流感病毒(influenza virus, Flu)、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、腺病毒(adenovirus, ADV)、副流感病毒(parainfluenza virus, PIV)、人鼻病毒(human rhinovirus, HRV)、人偏肺病毒(human metapneumovirus, HMPV)、人冠状病毒(human coronavirus, HCoV)及人博卡病毒(human bocavirus, HBoV)等^[2]。近些年来,非典型病原体中的肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae, MP)及肺炎衣原体(chlamydia pneumoniae, CP)感染在儿童急性呼吸道感染中所占的比例呈逐年上升趋势^[3]。

目前多重核酸检测方法已广泛应用于临床,为得到完善的病原谱、减少抗生素的滥用提供了科学的依据。既往研究^[4]报道更多的是三级医院的儿童呼吸道病原,基层医院由于资金与设备以及技术能力的限制,病原学检测平台不够完善,导致呼吸道病原谱系的研究相对欠缺,临床滥用抗生素现象较为普遍。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2021年11月至2022年3月北京某基层

医院及某三甲儿童医院的临床诊断为急性呼吸道感染的患儿为研究对象。急性呼吸道感染的诊断标准参照《诸福棠实用儿科学第8版》^[5]。纳入标准:①年龄<18岁;②病程<2周;③有呼吸道感染的临床表现或阳性体征。排除标准:①采集的标本不合格;②临床数据不全。本研究经院伦理委员会批准(伦理审查编号:SHERLL2021085)。由于本研究为回顾性分析,且所用标本为临床检测剩余,因此免知情同意。

1.2 病原学检测

采集到的样本首先用核酸提取与纯化试剂盒进行核酸提取(中山大学达安基因股份有限公司,批号DA0623),取5 μ L核酸用13种呼吸道病原体多重检测试剂盒(PCR毛细电泳片段分析法)进行多病原检测(宁波海尔施基因科技有限公司,REF1060071),检测方法按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

应用SPSS 23.0软件进行数据分析。连续变量采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组病例基本情况

基层医院纳入112例,男女比例1:1;其中最小学龄1岁,最大年龄15岁。三甲儿童医院纳入研究115例,男女比例1.02:1;其中最小学龄7天,最大年龄14岁。基层医院与三甲儿童医院两组儿童儿童年龄分布特征差异有统计学意义($\chi^2=58.94$, $P < 0.05$)。

2.2 基层医院门诊急性呼吸道感染患儿病原分布

呼吸道病原总阳性检出率为 71.43% (80/112), 单种病原感染 72 例 (64.29%, 72/112), 混合感染 8 例 (7.14%, 8/112, 均为 2 种病原), 其中 37.50% 为 Flu B (30/80)、27.50% 为 RSV (22/80)、15.00% 为 HRV (12/80)、15.00% 为 HMPV (12/80)、8.75% 为 HCoV (7/80)、3.75% 为 PIV (3/80)、1.25% 为 ADV (1/80)、1.25% 为 HBoV (1/80), 未检出 Flu A、MP 及 CP。

2.3 三甲儿童医院住院急性呼吸道感染患儿病原分布

呼吸道病原总阳性检出率为 70.43% (81/115), 单种病原感染 66 例 (57.39%, 66/115), 混合感染 15 例 (包括 2 种病原感染 12 例, 10.43%, 12/115; 3 种病原感染 3 例, 2.61%, 3/115), 其中 45.68% 为 RSV (37/81)、27.16% 为 MP (22/81)、14.81% 为 HRV (12/81)、9.88% 为 Flu B (8/81)、

7.41% 为 HMPV (6/81)、7.41% 为 PIV (6/81)、3.70% 为 ADV (3/81)、2.47% 为 HBoV (2/81)、2.47% 为 CP (2/81)、1.23% 为 HCoV (1/81), 未检出 Flu A。

2.4 基层医院与三甲儿童医院不同年龄段呼吸道病原谱比较

0~3 岁婴幼儿中, 虽然三甲儿童医院儿童 RSV 阳性检出率 (44.00%, 33/75) 高于基层医院 (23.53%, 4/17), 差异无统计学意义 ($\chi^2=2.415, P>0.05$); 基层医院与三甲儿童医院 HMPV 阳性检出率 (52.94%, 9/17; 5.33%, 4/75) 差异有统计学意义 ($\chi^2=38.10, P<0.05$)。4~15 岁儿童中, 基层医院 Flu B 阳性检出率为 31.58% (30/95), 三甲儿童医院为 10.00% (4/40), 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.956, P<0.05$); 三甲儿童医院 MP 阳性检出率为 37.50% (15/40), 基层医院未检出, 差异有统计学意义 ($\chi^2=40.01, P<0.05$)。见表 1。

表 1 某基层医院与三甲儿童医院不同年龄段儿童 2021-2022 年冬春季节呼吸道病原谱分布 [n(%)]

Table 1 Distribution of Respiratory Pathogens in Children of Different Age Groups in a Grassroots Hospital and a Third Class Children's Hospital during the Winter and Spring Seasons of 2021-2022 [n(%)]

病原体	基层医院	三甲儿童医院	χ^2 值	P 值	基层医院	三甲儿童医院	χ^2 值	P 值
	(0~3 岁)	(0~3 岁)			(4~15 岁)	(4~15 岁)		
FluB	0(0.00)	4(5.33)	0.95	0.33	30(31.58)	4(10.00)	6.96	0.01
PIV	0(0.00)	4(5.33)	0.95	0.33	3(3.16)	2(5.00)	0.27	0.60
RSV	4(23.53)	33(44.00)	2.42	0.12	18(18.95)	4(10.00)	0.43	0.51
ADV	0(0.00)	3(4.00)	0.70	0.40	1(1.05)	0(0.00)	0.42	0.51
HBoV	0(0.00)	2(2.67)	0.46	0.50	1(1.05)	0(0.00)	0.42	0.51
HRV	3(17.65)	8(10.67)	0.64	0.42	9(9.47)	4(10.00)	0.64	0.42
HMPV	9(52.94)	4(5.33)	38.10	0.00	3(3.16)	2(5.00)	0.27	0.60
HCoV	1(5.88)	1(1.33)	1.35	0.25	6(6.32)	0(0.00)	2.64	0.10
MP	0(0.00)	7(9.33)	0.17	0.19	0(0.00)	15(37.50)	40.01	0.00
CP	0(0.00)	2(2.67)	0.46	0.50	0(0.00)	0(0.00)		

注:“-”代表因为有 0 值, 无法进行统计学分析。

3 讨论

急性呼吸道感染是儿科最常见的疾病之一, 儿童急性呼吸道感染以病毒感染为主。研究^[6-11]显示病毒阳性率为 10.64%~26.78%, 其中福建、广东、南通、四川以 RSV 为主, 占 53.75%~69.60%, 怀柔、石家庄以 Flu 为主, 占 29.01%~46.31%, 但研究主要涉及三级医院, 很少有基层医院儿童呼吸道病原谱研究。

在北京 RSV、HMPV、Flu 主要在冬春季节流行^[12-13]。HMPV 是新发现的可引起婴幼儿急性呼吸道感染的病毒病原, 临床症状与 RSV 相似。Flu

好发于学龄期及青春期儿童, 在基层医院可以进行 Flu 的快速抗原检测, 有助于及时识别并早期给予奥司他韦的治疗, 可减少疾病进展的风险, 降低患儿因重症前往三甲儿童医院就诊的几率。HRV 亦是儿童常见呼吸道病原之一。MP 感染多发生于学龄期儿童, 是引起儿童社区获得性肺炎的主要病原之一。本研究中基层医院呼吸道病原以 Flu B、RSV、HRV、HMPV 为主, 三甲儿童医院以 RSV、MP、HRV 为主。0~3 岁婴幼儿中, 基层医院以 HMPV 为主要病原, 三甲儿童医院以 RSV 为主要病原。在 4~15 岁儿童中, 基层医院以 Flu B 感染最为常见, 三甲儿童医院以 MP 为主要病原。本研

究中基层医院就诊患儿多为急性上呼吸道感染,感染的病原数较单一;而三甲儿童医院急性呼吸道感染患儿症状较重,可混合2~3种病原感染。因此,2021至2022年冬春季节北京基层医院与三甲儿童医院儿童呼吸道感染病原谱构成存在差异,可能与两家医院接诊患儿的年龄分布不同有关。

随着“分级诊疗制度”的建设与推广,国家大力鼓励患者前往基层医院就诊。本研究结果提示分级诊疗以及基层医院开展核酸检测的必要性。从长远的角度来看,提高基层医院的病原检测水平可以使儿童常见疾病得到更好的诊断及治疗,减少前往三甲儿童医院进一步诊治的几率,降低交叉感染的风险,减轻家庭在就医上的负担,减少国家在医疗上的支出,从而更好地推进“分级诊疗制度”的建设。2020年以来基层医院的核酸检测能力大大提高,在基层医院中推广呼吸道病原核酸检测方法,可以有效的降低抗生素的滥用情况。

本研究不足在于采集的标本量较少,且采样时间短,不能进行不同季节呼吸道病原谱的比较,下一步将开展系列研究,以完善基层医院和三甲儿童医院的儿童急性呼吸道感染病原谱差异特征。

综上所述,北京地区冬春季节某基层医院与三甲儿童医院急性呼吸道感染儿童病原谱构成存在差异,不同年龄段病原谱分布也有不同。该研究证明了分级诊疗的必要性,也为在基层医院推广儿童常见呼吸道病原检测提供了依据。

参考文献

- [1] 艾军红,谢正德. 儿童呼吸道病毒感染的实验室诊断及合理应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 104-108.
- [2] 王颖硕. 儿童呼吸道病毒感染的流行病学特点[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 100-104.
- [3] 叶青,王笑灵,田国保,等. 儿童及成人重症社区获得性肺炎病原学及流行病学研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(11): 1169-1172.
- [4] 高和荣. 健康治理与中国分级诊疗制度[J]. 公共管理学报, 2017, 14(2): 139-144.
- [5] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等. 诸福堂实用儿科学第8版[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 1249.
- [6] 池细佛,高世华,张忠源,等. 急性呼吸道感染常见病毒的流行病学分析[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(4): 320-325.
- [7] 李冬秀,杨海霞,袁春雷,等. 广东中山地区55240例儿童7项呼吸道病毒抗原检测的结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(13): 1597-1601.
- [8] 赵小娟,李超,姬莉莉,等. 2014-2017年北京市怀柔区急性呼吸道感染病毒感染病例流行病学分析[J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(7): 608-612.
- [9] 杨慧,袁伯稳. 6810例儿童呼吸道感染病毒病原学回顾性分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2021, 32(1): 109-112.
- [10] 许笑雷,葛胜旺,陈春宁,等. 石家庄地区儿童呼吸道感染病毒病原学及流行特征分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 140-143.
- [11] 柳晓琴,崔亚利,沈川,等. 7360例呼吸道感染儿童病毒抗原七联检的临床结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11): 1333-1336.
- [12] 季伟,顾文婧,张新星. 常见儿童呼吸道病毒感染性疾病的临床特征[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 108-111.
- [13] 邓继岩,张锐沐. 儿童流感流行病学及防治策略[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(6): 409-413.

勘 误

①《分子诊断与治疗杂志》2024年第6期第16卷第6期出刊的《Hcy、维生素B12及叶酸在妊娠期亚临床甲状腺功能减退中的水平变化及临床意义》一文中,基金项目由于个人原因需要改成:2021年成都市医学科研课题(No.2021230)。

②《分子诊断与治疗杂志》2024年第16卷第6期1002页,作者中文单位名称2:深圳市龙华区中心医院产科,改为:深圳市龙华区妇幼保健院产科。

③本刊2024年5月第16卷第5期总第117期962-966页《NA-AION患者昼夜血压、外周血ACA变化与BCVA、GC-IPL厚度的相关性》,文中文摘要的“方法”部分,研究对象选取时间“2021年6月至2022年6月”更正为“2021年6月至2023年6月”;英文摘要的“Methods”部分,研究对象选取时间“from June 2021 to June 2022”更正为“from June 2021 to June 2023”;正文的“1.1 一般资料”部分,研究对象选取时间“2021年6月至2022年6月”正为“2021年6月至2023年6月”。

高原地区妊娠期贫血孕妇孕晚期红细胞、铁参数对妊娠结局的预测价值

胡燕* 曾琴 李慧敏 扎西措

[摘要] **目的** 探究高原地区妊娠期贫血孕妇孕晚期红细胞、铁参数对妊娠结局的预测价值。**方法** 回顾性分析2021年1月至2023年1月阿坝藏族羌族自治州人民医院接收的390例高原地区妊娠期孕妇的临床资料,根据孕妇妊娠期贫血情况将其分为研究组(妊娠期贫血孕妇)和对照组(妊娠期血红蛋白正常孕妇),比较两组孕妇孕晚期血清红细胞(RBC)水平、血红蛋白(Hb)、铁蛋白(SF)水平,再根据孕妇妊娠结局情况将研究组分为正常妊娠组(正常妊娠孕妇)与不良妊娠组(不良妊娠孕妇),比较两组孕妇孕晚期血清RBC、Hb、SF水平,采用ROC曲线分析孕晚期血清RBC、Hb、SF水平对高原地区妊娠期贫血孕妇妊娠结局的预测效能。**结果** 390例高原地区妊娠期孕妇中,共确诊妊娠期贫血孕妇107例,高原地区孕妇妊娠期贫血发病率为27.43%。研究组孕晚期血清RBC、Hb、SF水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。107例妊娠期贫血孕妇中,65例孕妇正常妊娠,42例孕妇出现非正常妊娠,正常妊娠组孕晚期血清RBC、Hb水平均高于不良妊娠组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组孕晚期SF水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。孕晚期血清RBC、Hb水平均对高原地区妊娠期贫血孕妇妊娠结局有一定预测价值($AUC>0.5$),其cut-off值分别为 $312.88\times 10^{12}/L$ 、80.53 g/L。**结论** 高原地区妊娠期贫血孕妇孕晚期RBC、Hb水平对不良妊娠结局有一定预测价值,临床应加强孕晚期孕妇血清RBC、Hb水平的监测,及时补充,避免不良妊娠结局的出现。

[关键词] 高原地区;妊娠期贫血;孕期;红细胞;铁参数

Predictive value of red blood cell and iron parameters in the third trimester of pregnancy for maternal outcomes in pregnant women with anemia in a high-altitude plateau region

HU Yan*, ZENG Qin, LI Huimin, ZAXI Cuo

(Department of Obstetrics and Gynecology, Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture People's Hospital, Aba, Sichuan, China, 624000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of red blood cell and iron parameters in the third trimester of pregnancy for maternal outcomes in pregnant women with anemia in a high-altitude plateau region. **Methods** The clinical data of 390 pregnant women in a plateau area who were treated at Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture People's Hospital were retrospectively analyzed from January 2021 to January 2023. Based on the presence of anemia during pregnancy, the pregnant women were divided into two groups: the study group (pregnant women with anemia during pregnancy) and the control group (pregnant women with normal hemoglobin levels during pregnancy). The levels of serum red blood cells (RBC), hemoglobin (Hb) and serum ferritin (SF) were compared between the groups in the third trimester of pregnancy. Additionally, based on the pregnancy outcomes of the pregnant women, those in the study group were further classified into two groups: the pregnancy subgroup (women with normal pregnancy outcomes) and the adverse pregnancy subgroup (women with adverse pregnancy outcomes). Serum RBC, Hb and SF levels in the third

基金项目:四川省中央引导地方科技发展项目(2021ZYD0103)

作者单位:阿坝藏族羌族自治州人民医院妇产科,四川,阿坝 624000

*通信作者:胡燕, E-mail:hy18909040206@163.com

trimester of pregnancy were compared between these two subgroups. Furthermore, ROC curve analysis was conducted to assess the predictive efficiency of serum RBC, Hb, and SF levels in the third trimester of pregnancy on the pregnancy outcomes of pregnant women with anemia during pregnancy in a plateau area. **Results**

Among 390 pregnant women in a plateau area, 107 cases were diagnosed with anemia during pregnancy, resulting in an incidence rate of 27.43%. The levels of serum RBC, Hb and SF in the study group during the third trimester of pregnancy were lower than those in the control group ($P<0.05$). Out of the 107 pregnant women with anemia during pregnancy, 65 had a normal pregnancy while 42 pregnant had an abnormal pregnancy. Serum RBC and Hb levels in the normal pregnancy subgroup were higher than those in the adverse pregnancy subgroup ($P<0.05$), but there was no statistical significance in SF levels between the two subgroups during the third trimester of pregnancy ($P>0.05$). Serum RBC and Hb levels in the third trimester of pregnancy showed a certain predictive value for pregnancy outcomes in pregnant women with anemia during pregnancy in plateau areas ($AUC>0.5$), with cut-off values of $312.00\times 10^{12}/L$ and 80.53 g/L respectively. **Conclusion** The levels of RBC and Hb in pregnant women with anemia during pregnancy in plateau areas have a certain predictive value for adverse pregnancy outcomes. Clinically, it is necessary to enhance the monitoring of RBC and Hb levels in late pregnancy and provide timely supplementation to prevent adverse pregnancy outcomes.

[KEY WORDS] Plateau area; Anemia during pregnancy; Pregnancy; Red blood cell; Iron parameters

由于地理环境、气候、饮食习惯的特殊性,高原地区孕妇妊娠期贫血发病率略高于平原地区。高原地区海拔较高,大气氧浓度偏低,若未得到及时治疗,极易影响妊娠期贫血孕妇生命安全和胎儿发育^[1-2]。临床研究指出,妊娠期贫血会降低孕妇抵抗力,孕妇对分娩、手术、麻醉和失血的耐受能力也会随着贫血的加重而变差;孕期贫血导致的血红蛋白减少还会引起心肌或胎盘缺氧,增加贫血性心脏病、妊娠高血压发病风险;同时,贫血孕妇妊娠期间还可能出现子宫收缩功能异常,致使产后出血,甚至造成产妇死亡^[3-6]。因此,及时治疗孕妇妊娠期贫血对改善妊娠结局显得尤为重要。红细胞(red blood cell, RBC)、“铁”元素作为人体血液系统重要组成成分,其水平缺乏就会导致贫血。当孕妇贫血情况较严重时,经胎盘供养和营养物质不足以满足胎儿生长所需,易造成胎儿生长受限、胎儿窘迫、早产或死胎^[7]。对此,本研究将探究高原地区妊娠期贫血孕妇孕晚期RBC、铁参数对妊娠结局的预测价值,旨在为贫血孕妇早期治疗提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2021年1月至2023年1月阿坝藏族羌族自治州人民医院接收的428例高原地区妊娠期孕妇的临床资料,纳入标准:①居住地为高原

地区;②妊娠期孕妇;③年龄在23~40岁之间;④单胎妊娠;⑤孕妇资料完整,且均接受相关指标检查。排除标准:①孕前合并贫血患者;②严重营养不良或肥胖孕妇;③肝肾功能异常者;④恶性肿瘤者;⑤合并染色体遗传疾病胎儿;⑥孕期末接受饮食控制。根据以上标准剔除38例病例,最终纳入390例高原地区妊娠期孕妇。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 指标检测

于受检者孕晚期(28~38周)抽取患者空腹静脉血5 mL, EDTA-K₂抗凝,检测孕妇血常规、血清RBC水平、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、铁蛋白(serum ferritin, SF)水平。

1.3 诊断及分组方法

妊娠期贫血诊断:参照《妇产科学分册》^[8],当孕妇孕晚期外周血的Hb $<100\text{ g/L}$, SF $<10\text{ ng/mL}$,且红细胞压积 $<30\%$,即可诊断为妊娠期贫血。

根据孕妇妊娠期贫血情况将其分为研究组(妊娠期贫血孕妇)和对照组(妊娠期血红蛋白正常孕妇),后结合患者妊娠结局情况,其中孕妇、新生儿均正常视为正常妊娠,新生儿为低体重儿或孕妇出现早产、胎儿宫内死亡视为不良妊娠,将研究组分为正常妊娠组与不良妊娠组两亚组。

1.4 观察指标

①统计高原地区孕妇妊娠期贫血发病率,

比较两组孕妇一般资料和孕晚期血清 RBC 水平、Hb 水平、SF 水平。②比较两亚组孕妇孕晚期血清 RBC、Hb、SF 水平。③采用 ROC 曲线分析孕期血清 RBC、Hb、SF 水平对高原地区妊娠期贫血孕妇妊娠结局的预测效能。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件行统计学分析,计数资料 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,计量资料使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,采用统计学软件 Medcalc 18.2 绘制 ROC 曲线,读取对应参数, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇一般资料比较

390 例高原地区妊娠期孕妇中,共确诊妊娠期贫血孕妇 107 例,高原地区孕妇妊娠期贫血发病率为 27.43%。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组孕妇孕晚期血清 RBC、Hb、SF 水平比较

研究组孕晚期血清 RBC、Hb、SF 水平均低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组孕妇孕晚期血清 RBC、Hb、SF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hb(g/L)	SF(ng/mL)
研究组	107	316.73 \pm 30.71	81.15 \pm 8.13	8.62 \pm 2.16
对照组	283	378.29 \pm 46.54	112.03 \pm 4.88	30.78 \pm 5.88
t 值		12.673	45.754	38.000
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两亚组孕妇孕晚期血清 RBC、Hb、SF 水平比较

107 例妊娠期贫血孕妇中,65 例孕妇正常妊娠,42 例孕妇出现非正常妊娠,其中包括 25 例低体重儿、14 例早产、3 例胎儿死亡。正常妊娠组孕晚期血清 RBC、Hb 水平均高于不良妊娠组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),两亚组孕晚期 SF 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

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

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

组别	n	年龄(岁)	孕前体重指数(kg/m ²)	产程		流产史		
				初产妇	经产妇	0次	1次	≥ 2 次
研究组	107	28.76 \pm 4.03	21.75 \pm 2.04	42(39.25)	65(60.75)	52(48.60)	39(36.45)	16(14.95)
对照组	283	27.95 \pm 4.28	22.20 \pm 2.31	127(44.88)	156(55.12)	133(47.00)	120(42.40)	30(10.60)
t/χ^2 值		1.694	1.770		1.000		1.964	
P 值		0.091	0.077		0.317		0.374	

表 3 两亚组孕妇孕晚期血清 RBC、Hb、SF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum RBC, Hb and SF in the third trimester of pregnancy between the two subgroups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hb(g/L)	SF(ng/mL)
正常妊娠组	65	324.55 \pm 19.63	83.05 \pm 4.92	8.85 \pm 1.83
不良妊娠组	42	304.62 \pm 18.25	78.20 \pm 5.43	8.25 \pm 1.76
t 值		5.269	4.779	1.680
P 值		<0.001	<0.001	0.095

2.4 孕晚期血清 RBC、Hb 水平对不良妊娠结局的预测效能分析

孕晚期血清 RBC、Hb 水平曲线 AUC 明显大于参考线 ($AUC > 0.5$),其 cut-off 值分别为 312.88 $\times 10^{12}/L$ 、80.53 g/L。见表 4、图 1。

表 4 孕晚期血清 RBC、Hb 水平预测高原地区妊娠期贫血孕妇妊娠结局的 ROC 曲线参数

Table 4 ROC curve parameters of serum RBC and Hb levels in the third trimester of pregnancy for predicting pregnancy outcomes in pregnant women with anemia during pregnancy in plateau area

指标	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	cut-off 值
孕晚期血清 RBC	0.759	0.667-0.837	73.81	70.77	312.88
孕晚期血清 Hb	0.782	0.692-0.856	66.67	78.46	80.53

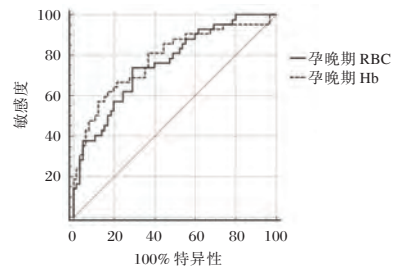


图 1 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curves

3 讨论

高原地区氧气浓度低,长期居住人员饮食习惯也与平原地区存在不同,并且高原地区不利于农作物生长,日常饮食缺乏富含维生素的蔬菜、

水果,加上处于高寒、干燥、昼夜温差大的环境,高原地区孕妇妊娠期贫血发病率明显较高^[9]。根据《中国妊娠期贫血流行状况分析》^[10]确定,中国妇女妊娠期贫血患病率在10%~40%之间,不同地区贫血率也存在较大差异。本研究结果显示,高原地区孕妇妊娠期贫血发病率为27.43%,处于相对较高水平,证实了以上推论。故探究孕期RBC、Hb、SF预测价值,改善高原地区孕妇妊娠结局有着重要意义。

妊娠期由于血容量增加,血浆增加多于红细胞增加,血液呈稀释状态,易表现为稀释性贫血,血清RBC水平会有一定下降。加之在妊娠期由于胎儿生长发育和子宫增大需要大量“铁”元素,孕妇骨髓和胎儿在竞争“铁”元素过程中,胎儿组织占优,孕妇血清铁会随胎盘组织运至胎儿,血清Hb、SF水平也会随之降低^[11]。本研究结果显示,研究组孕晚期血清RBC、Hb、SF水平均低于对照组,表明高原地区妊娠期贫血孕妇孕晚期孕妇贫血症状严重,结合凌玲等^[12]研究结论分析,此时应加强孕晚期孕妇血清RBC、Hb、SF水平的监测,及时补充,故推荐高原地区将血清RBC、Hb、SF检查纳入孕期常规检查范围。

胎儿快速发育期间,若铁元素、叶酸、维生素B12缺乏或其他营养物质摄入不足,极易引起缺铁性贫血,不仅影响孕妇生命安全,还会影响胎儿发育^[13]。本研究发现,正常妊娠组孕晚期血清RBC、Hb水平均高于不良妊娠组,说明孕晚期血清RBC、Hb水平越低,妊娠结局越差,与钱林利等^[14]研究结论一致。但两亚组孕晚期SF水平比较差异无统计学意义,这可能与孕妇日常饮食、胎儿发育以及其他因素影响有关,临床可规定受检时间、制定规范孕期饮食计划,以进行深入研究探讨。本研究还发现,孕晚期血清RBC、Hb水平均对高原地区妊娠期贫血孕妇不良妊娠结局有一定预测价值,当孕晚期血清RBC $<312.88 \times 10^{12}/L$ 、孕晚期血清Hb $<80.53 g/L$ 时,孕妇不良妊娠结局发生风险高。临床可根据其水平变化,采取针对性治疗措施,以预防不良妊娠结局^[15]。

综上所述,高原地区妊娠期贫血孕妇孕晚期RBC、Hb、SF水平出现明显降低,且孕晚期血清RBC、Hb水平对孕妇不良妊娠结局有一定预测价值,临床可结合孕晚期血清RBC、Hb水平采取相应治疗措施,以避免低体重儿、早产、胎儿死亡等不良妊娠情况的发生。

参考文献

- [1] Kempainen L, Mattila M, Ekholm E, et al. Gestational anemia and maternal antenatal and postpartum psychological distress in a prospective FinnBrain Birth Cohort Study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 704.
- [2] Anenga UM, Rimamunra GN, Eka PO, et al. Prevalence and risk factors for anaemia among pregnant women attending antenatal clinic at Benue State University Teaching Hospital, North-central Nigeria [J]. Afr J Reprod Health, 2022, 26(12s): 161-168.
- [3] Koirala J, Raddi SA, Dalal AD. Maternal Anemia and BMI as Determinants of Pregnancy Outcomes: A Hospital-Based Study[J]. J Nepal Health Res Counc, 2022, 20(2): 464-474.
- [4] 聂成军, 陈琦, 赖晓兰, 等. 妊娠中晚期缺铁性贫血情况及血清铁蛋白水平对缺铁性贫血和妊娠结局的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(10): 1758-1761+1765.
- [5] Chawla S, Singh A, Jhamb D, et al. A Randomised Controlled Trial to Compare Injection Ferric Carboxymaltose and Oral Iron in Treating Iron Deficiency Anemia During Pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol India, 2022, 72(6): 492-496.
- [6] Resseguier AS, Guiguet-Auclair C, Debost-Legrand A, et al. Prediction of Iron Deficiency Anemia in Third Trimester of Pregnancy Based on Data in the First Trimester: A Prospective Cohort Study in a High-Income Country [J]. Nutrients, 2022, 14(19): 4091.
- [7] 那春鑫, 姜凤艳, 孙颖睿. 缺铁性贫血患者血清谷胱甘肽还原酶水平的变化[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(1): 37-38.
- [8] 中华医学会. 临床诊疗指南·妇产科学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 222-226.
- [9] Liao Q, Tang P, Pan D, et al. Association of serum per- and polyfluoroalkyl substances and gestational anemia during different trimesters in Zhuang ethnic pregnancy women of Guangxi, China[J]. Chemosphere, 2022, 309(Pt 2): 136798.
- [10] 刘晓曦, 袁运杰, 冯羿凯, 等. 中国妊娠期贫血流行状况分析[J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(3): 210-215.
- [11] Petraglia F, Dolmans MM. Iron deficiency anemia: Impact on women's reproductive health [J]. Fertil Steril, 2022, 118(4): 605-606.
- [12] 凌玲, 沈霞, 刘巧玲. 妊娠中晚期妇女缺铁性贫血预测模型的构建及应用评估[J]. 现代预防医学, 2020, 47(18): 3330-3333+ 3352.
- [13] Arora K, Bahadur A, Mishra D, et al. Assessment of anaemia and nutritional status of antenatal women attending a tertiary care hospital [J]. J Family Med Prim Care, 2022, 11(6): 3238-3244.
- [14] 钱林利, 洪秀珍. 乐清地区妊娠中晚期妇女血清铁蛋白水平、孕妇缺铁性贫血患病情况及其对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(6): 995-998.
- [15] Khare A, Samudre S, Arora A. Sneak-peek into iron deficiency anemia in India: The need for food-based interventions and enhancing iron bioavailability [J]. Food Res Int, 2022, 162(Pt A): 111927.

丙戊酸镁联合多奈哌齐在治疗老年痴呆中的效果分析

李旭丹¹ 杜颖^{1*} 张士巧¹ 马占平²

[摘要] 目的 分析老年痴呆患者应用丙戊酸镁联合多奈哌齐治疗后其认知功能及血清神经营养因子(BDNF)、铜蓝蛋白(CER)、微小核糖核酸-132(miRNA-132)水平等指标变化情况。方法 选取2020年10月至2022年10月衡水市第七人民医院收治的110例老年痴呆患者作为研究对象,以随机数字表法将其分为试验组和对照组,各55例。对照组给予盐酸多奈哌齐片,试验组在此基础上给予丙戊酸镁片,治疗疗程均为3个月。比较两组认知功能、精神行为症状、炎症因子、神经功能及安全性。结果 与治疗前比较,两组治疗3个月后的简明蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易精神状态检查量表(MMSE)评分、BDNF、CER、miRNA-132水平均升高,试验组高于对照组更高,差异有统计学意义($t=12.322, 9.215, 20.914, 18.728, 11.721, P<0.05$)。与治疗前比较,两组治疗3个月后的神经精神症状问卷(NPI)评分、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均降低,试验组低于对照组,差异有统计学意义($t=10.522, 6.995, 14.639, 6.516, P<0.05$)。治疗期间,两组安全性比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 老年痴呆患者应用丙戊酸镁联合多奈哌齐治疗后其血清BDNF、CER、miRNA-132水平升高,神经功能改善,机体炎症减轻,认知功能及神经行为症状进一步改善,且安全性良好。

[关键词] 老年痴呆; 丙戊酸镁; 多奈哌齐; 认知功能; 脑源性神经营养因子; 铜蓝蛋白; 微小核糖核酸-132

Analysis of the effect of magnesium valproate combined with donepezil in the treatment of senile dementia

LI Xudan¹, DU Ying^{1*}, ZHANG Shiqiao¹, MA Zhanping²

(1. Department of Psychiatry, Hengshui Seventh People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000;

2. Department of Psychology, Hengshui Seventh People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the changes of cognitive function and serum levels of neurotrophic factor (BDNF), ceruloplasmin (CER) and microribonucleic acid-132 (miRNA-132) after magnesium valproate combined with donepezil treatment in elderly patients with dementia. **Methods** 110 cases of senile dementia patients were admitted to the Seventh People's Hospital of Hengshui City from October 2020 to October 2022. They were randomly divided into an experimental group and a control group, with 55 cases in each group determined by the random number table method. The control group received donepezil hydrochloride tablets, while the test group received magnesium valproate tablets. The treatment course for both groups was 3 months. The study compared cognitive function, psychobehavioral symptoms, inflammatory factors, neurological function, and safety between the two groups. **Results** Compared to pre-treatment scores, the Brief Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental State Examination (MMSE), BDNF, CER and miRNA-132 levels in both groups increased after 3 months of treatment. The levels in the test group were higher than those in the control group, with statistical significance ($t=12.322, 9.215, 20.914, 18.728$ and $11.721, P<0.05$). Similarly, compared to pre-treatment levels, the scores of the neuropsychiatric symptom questionnaire (NPI), interleukin-1 β (IL-1 β), C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in both groups decreased after 3 months of treatment. The test group had lower levels than the control group, with statis-

作者单位:1. 衡水市第七人民医院精神科,河北,衡水 053000

2. 衡水市第七人民医院心理一科,河北,衡水 053000

*通信作者:杜颖, E-mail:18632858768@163.com

tical significance ($t=10.522, 6.995, 14.639, 6.516, P<0.05$). There were no statistical differences in safety between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Alzheimer's disease patients treated with magnesium valproate combined with donepezil showed increased levels of BDNF, CER, and miRNA-132. They also experienced improved neurological function, reduced inflammation in the body, and further enhancement of cognitive function and neurobehavioral symptoms. Additionally, this treatment had a favorable safety profile.

[KEY WORDS] Senile dementia; Magnesium valproate; Donepezil; Cognitive function; Brain-derived neurotrophic factor; Ceruloplasmin; Microribonucleic acid-132

老年痴呆属中枢神经系统性病变,患者多表现为认知、精神障碍及记忆力减退等^[1]。目前,临床治疗老年痴呆多以药物治疗为主,其中多奈哌齐可在一定程度上改善患者痴呆症状,但部分患者经治疗后的远期疗效不甚理想^[2]。丙戊酸镁为精神科常用药,其可有效控制老年痴呆患者兴奋症状,并可稳定患者情绪^[3]。既往虽已有开展丙戊酸镁、多奈哌齐单独治疗老年痴呆的研究^[4],但目前关于丙戊酸镁联合多奈哌齐在老年痴呆患者中的应用价值尚未完全明确。本研究选择110例老年痴呆患者,致力于探讨丙戊酸镁联合多奈哌齐对老年痴呆患者认知功能及血清脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、铜蓝蛋白(Ceruloplasmin, CER)、微小核糖核酸-132(Microribonucleic acid-132, miRNA-132)水平的影响,以期为临床治疗老年痴呆提供指导,现将结果整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经伦理委员会批准后,选取2020年10月至2022年10月衡水市第七人民医院收治的110例老年痴呆患者作为研究对象,以随机数字表法将其分为试验组和对照组。其中试验组55例,男29例,女26例;合并症状类型:高血压20例,高血糖18例,高血脂17例;病程平均(3.54±0.33)个月;年龄平均(69.71±3.55)岁;体质量指数(BMI)平均(21.67±0.47)kg/m²。对照组55例,男30例,女25例;合并症状类型:高血压21例,高血糖19例,高血脂15例;病程平均(3.59±0.35)个月;年龄平均(70.33±3.66)岁;BMI平均(21.50±0.45)kg/m²。两组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比。

纳入标准:①老年痴呆诊断参照文献^[5];②年龄60~80岁者;③对丙戊酸镁、多奈哌齐不具有过敏史者;④能够积极配合治疗者;⑤所选患者或家

属均知情同意。排除标准①既往伴有功能性精神病史者;②其他疾病引起的痴呆、认知功能、记忆功能减退者;③伴有自身免疫学疾病及全身感染性疾病者;④合并严重恶性肿瘤及心血管疾病者;⑤凝血功能异常者等。

1.2 治疗方法

对照组口服规格为5 mg的盐酸多奈哌齐片(H20040751,贵州圣济堂制药公司),5 mg/次,1次/d,治疗7 d后调整药物剂量为10 mg/次,1次/d。试验组在对照组的基础上口服规格为0.2 g的丙戊酸镁片(H20093337,湖南迪诺制药公司),0.2 g/次,1次/d,治疗7 d后调整药物剂量为0.4 g/次,1次/d,两组疗程均为3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 认知功能及精神行为症状

认知功能用简明蒙特利尔认知评估量表(30分,MoCA)^[6]评估,精神行为症状用简易精神状态检查量表(30分,MMSE)^[7]、神经精神症状问卷(144分,NPI)^[8]评估,其中MoCA、MMSE分越高提示认知功能越好;NPI分越高提示精神行为症状越严重。评估时间:治疗前和3个月后。

1.3.2 炎性因子水平

空腹采集两组6 mL静脉血,离心15 min(半径为12.50 cm、转速3 500 r/min)后取上层血清分为2份,各3 mL,取其中1份测定血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平(方法:酶联免疫吸附试验,武汉默沙克提供检测试剂盒)。检测时间:治疗前和3个月后。

1.3.3 神经功能

取另外1份血清按1.3.2检测方法及其试剂盒说明测定两组血清BDNF、CER、miRNA-132水平。

1.3.4 不良反应

治疗期间,记录两组有无易怒、食欲不振、恶心、呕吐、失眠等情况出现。

1.4 统计学方法

用SPSS 26.0软件进行数据分析处理。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,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 两组认知功能及精神行为症状比较

两组治疗3个月后的MoCA、MMSE较治疗前升高,NPI较治疗前降低,试验组MoCA、MMSE更高,NPI更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组认知功能及精神行为症状比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

Table 1 Comparison of cognitive function and psychobehavioral symptoms between the two groups $[(\bar{x} \pm s), \text{points}]$

时间	组别	n	MoCA	MMSE	NPI
治疗前	试验组	55	12.02±1.22	13.35±2.11	67.88±5.25
	对照组	55	12.00±1.15	12.67±2.23	66.76±5.31
	t 值		0.088	1.643	1.112
	P 值		0.930	0.103	0.268
治疗3个月后	试验组	55	23.10±2.56 ^a	22.56±3.33 ^a	20.36±3.31 ^a
	对照组	55	16.33±3.17 ^a	17.28±2.64 ^a	28.47±4.66 ^a
	t 值		12.322	9.215	10.522
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组炎症因子水平比较

两组治疗3个月后的炎症因子较治疗前降低,试验组更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组炎症因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

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

时间	组别	n	IL-1 β (ng/L)	CRP(mg/L)	TNF- α (pg/L)
治疗前	试验组	55	0.78±0.25	14.56±3.11	201.46±21.33
	对照组	55	0.81±0.22	13.78±3.32	201.22±20.46
	t 值		0.668	1.272	0.060
	P 值		0.505	0.206	0.952
治疗3个月后	试验组	55	0.21±0.12 ^a	3.12±1.10 ^a	155.33±14.78 ^a
	对照组	55	0.43±0.20 ^a	6.65±1.41 ^a	175.47±17.52 ^a
	t 值		6.995	14.639	6.516
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组神经功能比较

两组治疗3个月后的血清BDNF、CER、miRNA-132水平较治疗前升高,试验组更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组神经功能比较 $(\bar{x} \pm s)$

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

时间	组别	n	BDNF (pg/mL)	CER (mg/L)	miRNA-132 (nt)
治疗前	试验组	55	0.17±0.03	0.15±0.87	0.41±0.11
	对照组	55	0.16±0.05	0.16±0.01	0.42±0.13
	t 值		1.272	0.085	0.045
	P 值		0.206	0.932	0.664
治疗3个月后	试验组	55	0.57±0.06 ^a	0.68±0.09 ^a	1.12±0.23 ^a
	对照组	55	0.31±0.07 ^a	0.42±0.05 ^a	0.71±0.12 ^a
	t 值		20.914	18.728	11.721
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间,试验组、对照组安全性比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 两组不良反应比较 $[n(\%)]$

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

组别	n	易怒	食欲不振	恶心	呕吐	失眠	不良反应发生率
试验组	55	1(1.82)	1(1.82)	2(3.64)	1(1.82)	1(1.82)	6(10.91)
对照组	55	2(3.64)	2(3.64)	3(5.45)	1(1.82)	2(3.64)	10(18.18)
χ^2 值							1.170
P 值							0.279

3 讨论

据流行病学调查结果^[9]显示,老年痴呆的患病率、死亡率均呈逐年递增趋势。目前,临床采用多奈哌齐治疗老年痴呆,虽可改善患者焦虑不安、精神异常等症状,但其长期应用可致患者出现恶心、呕吐、腹泻等不良反应,影响预后。

多奈哌齐属第2代胆碱酯酶抑制剂,是临床治疗轻、中度老年痴呆的常用药物,其口服进入老年痴呆患者机体后,能够有效增加中枢神经系统中的乙酰胆碱含量,阻止大脑组织中乙酰胆碱的降解,进而可有效增强记忆区的神经传导,促进患者认知功能的改善。同时联合使用丙戊酸镁,其作为一种情绪稳定剂,口服进入老年痴呆患者机体后,可促进中枢5-羟色胺合成和分泌增加,加强中枢神经抑制作用,进而有助于稳定患者情绪,促进不安、兴奋、焦虑及精神行为等症状的改善^[10];且丙戊酸镁可增强海马、大脑皮质的神经传递,改善患者记忆、学习功能,进而有助于改善患者认知功能^[11];此外丙戊酸镁口服耐受性较好,对患者

刺激性较小。王金东等^[12]研究指出,老年痴呆患者经丙戊酸镁治疗后精神症状改善,疗效提升,与本研究结果与之基本相符,再次证实丙戊酸镁联合多奈哌齐治疗老年痴呆的效果较好。本研究中,与对照组比,试验组治疗3个月后的NPI评分明确更低,MoCA、MMSE评分明显更高,且两组安全性比较无差异,进一步提示老年痴呆患者应用丙戊酸镁联合多奈哌齐治疗后其认知功能及神经行为症状明显改善,其能够发挥良好的安全性。BDNF是一种具有神经营养作用的蛋白质,其水平升高,可促进患者受损胆碱能神经细胞的修复,有助于改善病情;CER属急性时相反应蛋白,高水平的CER可减弱海马区氧化应激反应引起的神经细胞损伤,有效控制病情发展;miRNA-132参与老年痴呆的神经元细胞损伤过程,其水平过低可损伤神经元,加重病情^[13]。此外,炎症因子也参与老年痴呆疾病的发生、发展过程^[14]。本研究中,与对照组比,试验组治疗3个月后的血清BDNF、CER、miRNA-132水平明显更高,血清IL-1 β 、CRP、TNF- α 水平明显更低,提示老年痴呆患者应用丙戊酸镁联合多奈哌齐治疗后其血清BDNF、CER、miRNA-132水平明显提升,神经功能得以改善,机体炎症得以减轻。分析其原因可能为:多奈哌齐口服进入老年痴呆患者机体后,能够有效抑制机体释放炎症因子,避免炎症介导的病理生理反应,继而可起到保护神经功能的目的。同时联合丙戊酸镁,其口服进入老年痴呆患者机体后,可阻断琥珀酸半醛脱氢酶活性,促进脑部琥珀酸、 γ -氨基丁酸含量增加,进而有助于保护和修复患者受损神经,改善神经功能;且丙戊酸镁口服进入老年痴呆患者机体后,可影响蛋白激酶路径,发挥脑保护作用,达到改善神经功能的目的;此外丙戊酸镁亦可抑制机体炎症因子释放,进而有助于减轻炎症病变对患者神经元的刺激,达到改善患者神经功能的目的^[15]。

综上,老年痴呆患者应用丙戊酸镁联合多奈哌齐治疗后其血清BDNF、CER、miRNA-132水平升高,神经功能改善,机体炎症减轻,认知功能及神经行为症状进一步改善,且安全性良好。

参考文献

[1] Ruthirakuhan M, Herrmann N, Andreazza AC, et al. Agita-

tion, oxidative stress, and cytokines in alzheimer disease: biomarker analyses from a clinical trial with nabilone for agitation [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2020, 33(4): 175-184.

- [2] 王爱花,徐锐,林荫.重复经颅磁刺激联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能和血清炎症因子的影响[J].*临床与病理杂志*,2023,43(6):1199-1205.
- [3] 贺佳,李志涛,孙新雨,等.丙戊酸镁联合喹硫平改善精神分裂症患者攻击行为的效果[J].*中国老年学杂志*,2021,41(21):4763-4765.
- [4] 张小翠.丙戊酸镁辅助治疗老年痴呆患者的临床疗效分析[J].*现代诊断与治疗*,2021,32(8):1212-1214.
- [5] 中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J].*中华精神科杂志*,2001,1(3):59-63.
- [6] 王盼,张熙,周波,等.蒙特利尔认知评价量表(中文版)在轻度认知损害诊断及进展过程中的作用[J].*中国现代神经疾病杂志*,2012,12(2):193-197.
- [7] 范文可,吴毅.简易精神状态检查量表(MMSE)对外伤性颅脑损伤患者认知水平评价的研究[C].*中国康复医学会*,2001:170-171.
- [8] 李琳,陶带花,胡月,等.阿尔茨海默病患者精神行为症状与照料者负担的相关性分析[J].*中华老年心脑血管病杂志*,2020,22(4):340-343.
- [9] Monica R, Valerio T, Maria M, et al. Spect-neuropsychology correlations in very mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2020, 89(4): 104-108.
- [10] Zhang C, Sun L, Sun H. Effects of magnesium valproate adjuvant therapy on patients with dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(31): 29642-29642.
- [11] 宁夔,王超.丙戊酸镁缓释片联合奥氮平治疗老年脑血管疾病致精神障碍疗效观察[J].*国际医药卫生导报*,2019,1(7):1057-1059.
- [12] 王金东,周田田,陈晓芹,等.丙戊酸镁联合多奈哌齐治疗老年痴呆患者的临床效果研究[J].*中国医药*,2020,15(5):699-703.
- [13] 敖小君,朱丽莎,王晓芳,等.加兰他敏联合丙戊酸镁治疗阿尔茨海默病疗效及对患者血清CER、BDNF、miR-132水平的影响[J].*中国药师*,2020,23(2):303-306.
- [14] Elo J, Tolppanen AM, Koponen M, et al. Recent hospitalization and initiation of antiepileptics among persons with alzheimer's disease [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2023, 24(2): 213-219.
- [15] 刘文萍,李静,刘丽丹,等.丙戊酸镁联合多奈哌齐对老年痴呆认知行为的影响[J].*药物评价研究*,2018,41(11):2069-2072.

肺癌胸腔镜术后肺部感染危险因素及血清 Cit H3、TREM-1 早期预测术后肺部感染的价值

侯保超 曹险峰*

[摘要] **目的** 探讨肺癌胸腔镜术后肺部感染危险因素及血清瓜氨酸化组蛋白 H3 (Cit H3)、髓细胞上表达的触发受体 1 (TREM-1) 早期预测术后肺部感染的价值。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2023 年 7 月安徽省蒙城县第一人民医院肺癌胸腔镜手术患者 89 例,统计术后肺部感染发生情况,采用 Logistic 回归分析肺部感染危险因素,采用受试者工作特征 (ROC) 分析血清 Cit H3、TREM-1 水平对肺部感染的预测价值。**结果** 89 例肺癌胸腔镜手术患者术后共 18 例出现肺部感染,发生率为 20.45% (18/88); Logistic 回归分析显示,年龄、吸烟指数、术前 FEV1%、病理分期、手术时间及术前血清 Cit H3、TREM-1 水平均为肺癌胸腔镜术后肺部感染影响因素 ($P < 0.05$); ROC 曲线显示, Cit H3、TREM-1 联合预测肺癌胸腔镜术后肺部感染的 AUC 值 0.715 最大,对应敏感度为 0.814,特异度为 0.828。**结论** 肺癌胸腔镜术后肺部感染率较高,联合检测 Cit H3、TREM-1 有助于提高对胸腔镜术后肺部感染的诊断价值。

[关键词] 肺癌; 胸腔镜手术; 瓜氨酸化组蛋白 H3; 髓细胞上表达的触发受体 1

Risk factors of pulmonary infection after thoracoscopic surgery for lung cancer and the value of serum Cit H3 and TREM - 1 in early prediction of postoperative pulmonary infection

HOU Baochao, CAO Xianfeng*

(Department of Cardiothoracic Surgery, the First People's Hospital of Mengcheng County, Bozhou, Anhui, China, 233500)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the risk factors of lung infection after thoracoscopic surgery for lung cancer and the value of serum citrullinated histone H3 (Cit H3) and trigger receptor 1 (TREM-1) expressed on myeloid cells in early prediction of lung infection. **Methods** From July 2020 to July 2023, 89 patients with lung cancer undergoing thoracoscopic surgery at the First People's Hospital of Mengcheng County, Anhui Province were selected. The incidence of postoperative lung infections was statistically analyzed, and the risk factors of lung infections were analyzed using logistic regression. The predictive value of serum Cit H3 and TREM-1 levels in pulmonary infection was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** A total of 18 out of 89 patients with lung cancer who underwent thoracoscopic surgery had pulmonary infections, resulting in an incidence rate of 20.45% (18/88). Logistic regression analysis showed that age, smoking index, preoperative FEV1%, pathological stage, operation time and preoperative serum Cit H3 and TREM-1 levels were all influencing factors for lung cancer infection after thoracoscopic surgery ($P < 0.05$). The ROC curve showed that Cit H3 and TREM-1 combined prediction of lung cancer thoracoscopic postoperative lung infection had the largest AUC value of 0.715, with a corresponding sensitivity of 0.814, and specificity of 0.828. **Conclusion** The rate of lung infection after thoracoscopic surgery is high. The combined detection of Cit H3 and TREM-1 is helpful in improving the diagnostic value of lung infection following thoracoscopic surgery.

[KEY WORDS] Lung cancer; Thoracoscopic surgery; Citrullinated histone H3 (Cit H3); Trigger receptor 1 expressed on myeloid cells (TREM-1)

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2108085QC86)

作者单位:安徽省蒙城县第一人民医院胸心外科,安徽,亳州 233500

*通信作者:曹险峰, E-mail: mccxf@163.com

肺癌是最常见的呼吸系统恶性肿瘤,手术切除是其最常见及最佳治疗方式^[1]。胸腔镜肺癌根治术具有创伤小、并发症少、恢复快等优点,已成为指南推荐术式之一^[2]。但由于肺癌患者特殊的生理病理状态,且手术不可避免引起心肺功能损伤,术后仍存在较高并发症风险,其中肺部感染最为常见,其可延缓患者恢复进程,甚至导致死亡^[3-4]。因此早期准确预测、识别肺部感染显得尤为重要。瓜氨酸化组蛋白 H3(citrullinated-histone3, Cit H3)、髓细胞上表达的触发受体 1(Triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)均是近年出现的新型感染性标志物,具有特异度与灵敏度高、检测时间短的优点,在鉴别病原菌感染方面发挥重要作用^[5]。本研究选取安徽省蒙城县第一人民医院 89 例肺癌胸腔镜手术患者,探讨术后肺部感染危险因素及 Cit H3、TREM-1 早期预测术后肺部感染价值,旨在为临床早期防治提供参考依据。报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取本院 2020 年 7 月至 2023 年 7 月肺癌胸腔镜手术患者 89 例。纳入标准:均经病理组织学检查确诊为肺癌^[6];行胸腔镜肺切除术;术前未行放疗或化疗;病理及临床资料完整。排除标准:术前存在感染性疾病;转移性肺癌;术前 1 月使用糖皮质激素或免疫抑制剂;胸部手术史。本研究已通过伦理委员会审批,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

包括性别、年龄、吸烟指数(每天吸烟支数×吸烟年数)、肿瘤大小、术前 FEV1%、病理类型、病理分期、ASA 分级、手术时间、术中出血量、手术方式。

1.2.2 血清 Cit H3、TREM-1 检测

术前 1 d 采集静脉血 3 mL,以 3 500 r/min 转速、8 cm 半径离心 5 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测 Cit H3、TREM-1,试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司。

1.3 观察指标

(1)分析肺癌患者胸腔镜术后肺部感染发生情况。肺部感染诊断标准^[6]:胸片出现新发浸润影、实变影或磨玻璃影,同时满足以下 2 种及以上条件:①外周血白细胞计数 $>10\times 10^9/L$ 或 $<4\times 10^9/L$;②气道脓性分泌物;③体温 $\geq 38^{\circ}C$ 。(2)分析肺癌患

者胸腔镜术后肺部感染单因素。(3)分析肺癌患者胸腔镜术后肺部感染多因素。(4)分析血清 Cit H3、TREM-1 水平对肺癌患者胸腔镜术后肺部感染的预测价值。

1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 22.0 处理数据,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,行 *t* 检验;计数资料用 *n*(%)表示,行 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 检验;影响因素采用 Logistic 回归分析;预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线,获取 AUC、置信区间、敏感度、特异度及 cut-off 值,联合预测实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 $\text{logit}(p)$,将其作为独立检验变量。均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌胸腔镜术后肺部感染发生情况

89 例肺癌胸腔镜手术患者术后共 18 例出现肺部感染,发生率为 20.45%(18/88)。

2.2 肺癌胸腔镜术后肺部感染单因素分析

单因素分析可知,年龄、吸烟指数、肿瘤大小、术前 FEV1%、病理分期、手术时间及术前血清 Cit H3、TREM-1 水平均为肺癌胸腔镜术后肺部感染相关因素($P<0.05$)。见表 1。

2.3 肺癌胸腔镜术后肺部感染多因素分析

以肺癌胸腔镜术后肺部感染发生情况为因变量,表 1 中差异有统计学意义的项为自变量(赋值结果见表 2),纳入 Logistic 回归模型,结果显示,年龄、吸烟指数、术前 FEV1%、病理分期、手术时间及术前血清 Cit H3、TREM-1 水平均为肺癌胸腔镜术后肺部感染影响因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 Cit H3、TREM-1 水平对肺癌胸腔镜术后肺部感染的预测价值

以发生肺部感染者血清 Cit H3、TREM-1 水平作为阳性样本,以未发生肺部感染者血清 Cit H3、TREM-1 水平作为阴性样本,绘制各指标预测肺癌胸腔镜术后肺部感染的 ROC 曲线,结果显示, Cit H3、TREM-1 预测 AUC 分别为 0.625、0.594;应用 SPSS 软件的联合应用 ROC 理论模式,构建各指标联合预测的 ROC 模型,结果显示,联合预测 AUC 最大,为 0.715。见表 4。

3 讨论

研究^[7]报道,肺癌术后肺部感染发生率、死亡

表1 肺癌胸腔镜术后肺部感染单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Single factor analysis of lung infection after thoracoscopic surgery for lung cancer [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	感染 (n=18)	无感染 (n=71)	$t/\chi^2/tu$ 值	P值
性别				
男	11(61.11)	40(56.34)	0.134	0.715
女	7(38.89)	31(43.66)		
年龄(岁)	67.29±7.75	58.63±9.16	3.686	
吸烟指数	429.35±86.29	116.38±45.42	21.250	
肿瘤大小(cm)	2.57±0.83	1.94±0.79	2.992	0.004
术前FEV1%				
<80%	6(33.33)	5(7.04)	6.897	0.009
≥80%	12(66.67)	66(92.96)		
病理类型				
腺癌	4(22.22)	7(9.86)	1.046	0.307
鳞癌	14(77.78)	64(90.14)		
病理分期				
I	7(38.89)	56(78.87)	2.804	0.005
II	5(27.78)	10(14.08)		
III	6(33.33)	5(7.04)		
ASA分级				
1	2(11.11)	8(11.27)	0.170	0.865
2	15(83.33)	61(85.92)		
3	1(5.56)	2(2.82)		
手术时间(min)	206.38±75.29	153.61±58.42	3.221	0.002
术中出血量(mL)	83.39±15.51	79.68±13.49	1.011	0.315
手术方式				
肺叶切除	13(72.22)	51(71.83)	0.001	1.000
肺段切除	2(11.11)	8(11.27)		
楔形切除	3(16.67)	12(16.90)		
术前Cit H3 (ng/mL)	132.86±29.47	109.53±25.61	3.348	0.001
术前TREM-1 (pg/mL)	9.35±1.17	7.86±1.52	3.872	<0.001

表2 赋值情况

Table 2 assignment situation

变量	赋值
因变量	
术后肺部感染发生情况	感染=1, 无感染=0
自变量	
年龄	实际值
吸烟指数	实际值
肿瘤大小	实际值
术前FEV1%	<80%=1, ≥80%=2
病理分期	I=1, II=2, III=3
手术时间	实际值
术前Cit H3	实际值
术前TREM-1	实际值

率分别为7.5~20%、22~67%。随腔镜技术发展,胸腔镜下肺癌根治术成为肺癌外科治疗首选方式,其可减少术后并发症发生,缩短患者住院时间^[8]。然而,有国外研究^[9]报道,胸腔镜肺癌根治术患者围手术期并发症发生率高达40%。其中,以肺部

表3 肺癌胸腔镜术后肺部感染多因素分析

Table 3 Multifactor analysis of lung infection after thoracoscopic surgery for lung cancer

因素	β 值	S.E.值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
年龄	1.170	0.417	7.877	3.223	2.109~4.926	<0.001
吸烟指数	1.239	0.426	8.459	3.452	2.375~5.018	<0.001
肿瘤大小	0.412	0.365	1.274	1.510	0.768~2.968	0.512
术前FEV1%	-0.974	0.349	7.786	0.378	0.226~0.631	<0.001
病理分期	1.265	0.447	8.008	3.534	2.229~5.631	<0.001
手术时间	1.431	0.512	7.811	4.183	3.051~5.734	<0.001
术前Cit H3	1.621	0.369	19.289	5.056	3.586~7.129	<0.001
术前TREM-1	1.625	0.428	14.422	5.080	3.415~7.558	<0.001

表4 血清Cit H3、TREM-1预测肺癌胸腔镜术后肺部感染的价值

Table 4 Value of serum Cit H3 and TREM-1 in predicting lung infection after thoracoscopic surgery for lung cancer

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感度	特异度	P值
Cit H3	0.625	0.378-0.712	121.90 ng/mL	0.705	0.714	<0.001
TREM-1	0.594	0.308-0.620	8.37 pg/mL	0.793	0.743	<0.001
联合	0.715	0.462-0.768		0.814	0.828	<0.001

感染最为常见。本研究数据显示,肺癌胸腔镜术后肺部感染发生率为20.45%(18/88),与既往研究^[10]一致,证实肺癌胸腔镜术后肺部感染风险较高。因此,早期有效评估胸腔镜肺癌根治术患者术后肺部感染发生风险,采取个体化防治方案具有重要意义。

本研究结果显示,年龄、吸烟指数、术前FEV1%<80%、病理分期、手术时间均为肺癌胸腔镜术后肺部感染影响因素,与既往研究^[11]一致。分析原因:①随年龄增长,患者机体各器官机能逐渐衰退,对手术创伤和细菌侵袭耐受性降低,尤其老年患者呼吸相关肌肉组织萎缩,导致咳嗽咳痰困难,痰液滞留,易增加肺部感染风险。②长期吸烟可引起呼吸上皮细胞和肺泡巨噬细胞屏障功能损伤,抑制气道纤毛活动,诱发气管痉挛,导致呼吸功能受到严重影响,降低呼吸系统抵抗力,易发生肺部感染。③患者术前肺功能状态与术后并发症密切相关。FEV1%是评估肺功能的重要指标,FEV1%降低可导致气道内分泌物不易排除,增加肺部感染风险^[12]。④肿瘤分期是肺癌术后肺部感染重要影响因素,尤其III期及以上患者肺部感染风险显著增加^[13]。III期及以上肺癌患者肿块较大或存在淋巴结浸润,易增加手术创伤,延长气管插管时间,进而导致肺部感染风险增加。⑤手术时间延长,单肺通气时间增加,易增加肺损伤风险。

中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)是抵抗病原体入侵的天然免疫屏障,在抗感染免疫中发挥重要作用。Cit H3是组蛋白H3中肽酰精氨酸转化为瓜氨酸的产物,高度参与NET过程,是NET标志物。病原体感染后,Cit H3会活化中性粒细胞,诱导NET形成,参与免疫应答。动物研究^[14]表明,小鼠注射内毒素6 h后可检测到肝脏Cit H3阳性细胞增多,12 h达峰值,因此,早期检测Cit H3可反映脓毒症病程。TREM-1属免疫球蛋白超家族,表达于单核/巨噬细胞、中性粒细胞等髓系细胞表面。研究^[15]显示,TREM-1活化可刺激单核细胞与中性粒细胞释放大促炎症因子,如白介素8(interleukin8, IL-8)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte macrophage colony factor, GM-CSF)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、巨噬细胞炎症蛋白1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)等,对触发和扩大炎症反应发挥关键性作用。TREM-1可扩大感染所致炎症反应,并与下游细胞因子间形成正反馈自分泌调节回路,导致炎症反应级联放大。本研究表明,肺癌胸腔镜术后肺部感染患者血清Cit H3、TREM-1异常高表达,Logistic回归显示,术前血清Cit H3、TREM-1高表达为术后肺部感染独立危险因素,提示Cit H3、TREM-1可用于肺癌胸腔镜术后肺部感染风险预测。进一步ROC曲线显示,血清Cit H3、TREM-1在肺癌胸腔镜术后肺部感染预测方面均具有一定价值,且二者联合预测的AUC达0.715,可为肺部感染预测提供更准确的数据参考。分析原因: Cit H3、TREM-1参与感染发生的作用机制不同,二者联合可为病情评价提供更全面信息。

综上所述,肺癌胸腔镜术后肺部感染率较高,联合检测Cit H3、TREM-1有助于提高对胸腔镜术后肺部感染的诊断价值。

参考文献

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J National Cancer Center, 2022, 2(1):1-9.
- [2] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4):257-287.
- [3] 何锋,陈新富,王小英,等. 炎症标志物对胸腔镜肺癌根治术后患者肺部感染早期预测准确性的分析[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(7):1174-1177.
- [4] 胡永强,罗爱华. 降钙素原联合超敏C反应蛋白对非小细胞肺癌手术患者术后细菌性肺部感染的诊断价值[J]. 癌症进展, 2020, 18(24):2527-2530+2558.
- [5] Kerget F, Kerget B, Yilmaz SB, et al. Evaluation of the relationship between TREM-1/TREM-2 ratio and clinical course in COVID-19 pneumonia[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(10): e14697.
- [6] 王铁山,王珍子. 指南推荐的肿瘤标志物单独或联合应用对原发性肺癌诊断和分型的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(4):550-554.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4):255-280.
- [8] 陈国平,范平明,陈峙霖,等. 胸腔镜肺癌根治术后肺部感染危险因素及血清指标的预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(13):2005-2009.
- [9] Han D, Cao Y, Wu H, et al. Uniportal video-assisted thoracic surgery for the treatment of lung cancer: a consensus report from Chinese Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (CSTCVS) and Chinese Association of Thoracic Surgeons (CATS)[J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(4): 971-987.
- [10] Sabaté S, Mazo V, Canet J. Predicting postoperative pulmonary complications: implications for outcomes and costs[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2014, 27(2):201-209.
- [11] 刘东东,沈剑,黄思远,等. 肺癌根治术后肺部感染的相关因素分析[J]. 中华全科医学, 2021, 19(4):550-553.
- [12] Dawod YT, Cook NE, Graham WB, et al. Smoking-associated interstitial lung disease: update and review[J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14(8):825-834.
- [13] 杨国强,朱青山. 164例老年早期肺癌患者术后肺部感染气道定植菌的危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(10):1561-1564.
- [14] 高非,何茵,鹿振辉,等. 肺癌术后并发肺部感染的病原菌分布及影响因素的回顾性研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(12):2255-2259.
- [15] Nomura K, Miyashita T, Yamamoto Y, et al. Citrullinated Histone H3: Early Biomarker of Neutrophil Extracellular Traps in Septic Liver Damage[J]. J Surg Res, 2019, 234(1):132-138.

不同血液净化方式对维持性血液透析患者 β 2-MG、CRP、SCr、UA水平的影响

潘红杰^{1*} 张宇¹ 盖银玲² 胡伟南¹

[摘要] 目的 分析不同血液净化方式对维持性血液透析患者 β 2-MG、CRP、SCr、UA水平的影响。方法 选取2021年11月至2022年11月秦皇岛中西医结合医院收治的维持性血液透析患者90例,采用随机数字表法分为HD组、LD+HDF组以及HD+HDF组,各30例。比较三组观察指标。结果 治疗6个月后,与HD组、LD+HDF组比较,HD+HDF组的临床总有效率相对更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗6个月后三组血液 β 2-MG、CRP、ESR、血清UA、SCr、Hcy、PTH、AGEs水平、VAS评分均降低,与HD组、LD+HDF组相比,HD+HDF组相对较低;血清BUN水平则均升高,且与HD组、LD+HDF组相比,HD+HDF组相对较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 应用于HD联合HDF能够改善维持性血液透析患者的肾功能,降低患者的炎症反应及毒素指标水平,缓解患者的皮肤瘙痒情况,血液净化效果良好。

[关键词] 血液透析;血液净化; β 2微球蛋白;C反应蛋白;肌酐;尿酸

Effects of different blood purification methods on β 2-MG, CRP, SCr and UA levels in maintenance hemodialysis patients

PAN Hongjie^{1*}, ZHANG Yu¹, GAI Yinling², HU Weinan¹

(1. Department of Nephrology, Qinhuangdao Combination of Chinese Traditional and Western Medicine Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066002; 2. Department of Blood Purification, Qinhuangdao Combination of Chinese Traditional and Western Medicine Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066002)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of different blood purification methods on the levels of β 2-MG, CRP, SCr and UA in maintenance hemodialysis patients. **Methods** From November 2021 to November 2022, 90 patients with maintenance hemodialysis at our hospital were randomly divided into three groups: HD group, LD+HDF group and HD+HDF group with 30 cases in each group. The observational indexes of the three groups were compared. **Results** After 6 months of treatment, the LD+HDF group had a significant higher total clinical effective rate compared to the HD group, with statistical significance ($P<0.05$). Compared to before treatment, the levels of blood β 2-MG, CRP, ESR, serum UA, SCr, Hcy, PTH, AGEs, and score of VAS in the three groups decreased after 6 months of treatment. In contrast, levels of serum BUN increased in the HD+HDF group compared to the HD group, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** The application of HD combined with HDF can improve the renal function of maintenance hemodialysis patients. It also helps reduce the inflammatory reaction and toxin index levels in patients and relieving the skin itching. This combination has shown to have a good blood purification effect.

[KEY WORDS] Hemodialysis; Blood purification; β 2 microglobulin; C-reactive protein; Creatinine; Uric acid

基金项目:秦皇岛市市级科学技术研究与发展计划自筹经费项目(202301A045)

作者单位:1.秦皇岛中西医结合医院肾病科,河北,秦皇岛 066002

2.秦皇岛中西医结合医院血液净化科,河北,秦皇岛 066002

*通信作者:潘红杰, E-mail: Phjfsq@163.com

临床上常用的血液净化技术包括血液透析、血液透析滤过(Hemodiafiltration, HDF),其中低通量透析(Low flux dialysis, LD)可以有效清除血液中的小分子物质,但不能有效清除炎性分子、分子毒素^[1-2]。HDF将血液透析与滤过结合起来,使用高渗透性透析过滤膜来增加超滤和溶质对流传输,过滤器的通透性比血液透析更强,更接近正常肾小球滤过生理,对小分子、中分子清除效率都很高。而高通量透析(High flux dialysis, HD)利用高度的血液透析设备将血液引出体外,通过对流或者吸附,清除血液中的有害物质,达到净化血液的目的^[3-4]。现今临床上关于维持性血液透析的确切最佳有效血液净化方式尚有一定争议,对此,本研究选取维持性血液透析患者90例纳入研究,旨在分析不同血液净化方式对维持性血液透析患者 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ microglobulin, $\beta 2$ -MG)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、尿酸(Uric acid, UA)、肌酐(Creatinine, SCr)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年11月至2022年11月秦皇岛中西医结合医院收治的维持性血液透析患者90例,取得患者知情同意后,采用随机数字表法分为HD组($n=30$)、LD+HDF组($n=30$)以及HD+HDF组($n=30$)。纳入标准:符合《中国血液透析充分性临床实践指南》^[5]中相关内容者;年龄35~80岁者;无精神障碍者等。排除标准:合并严重心肺功能不全者;合并其他恶性肿瘤者;机体存在代谢性碱中毒、代谢性酸中毒者;合并血液系统疾病者等。本研究经院医学研究伦理委员会审核并批准。

1.2 方法

HD组:HD,4 h/次,3次/周,结合每个月1次血液灌流;LD+HDF组:LD,4 h/次,3次/周,结合每个月1次HDF,每个月1次血液灌流;HD+HDF组:HD,4 h/次,3次/周,结合每个月1次HDF,结合每个月1次血液灌流。血液透析均采用动静脉内瘘或深静脉置管,应用血液透析设备,透析治疗采用碳酸氢盐,使用低分子肝素或那屈肝素抗凝,透析液流量500 mL/min,血流量180~280 mL/min。三组均连续治疗6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

治疗6个月后,以《中国血液透析充分性临床实践指南》^[5]中的疗效评估标准评定三组治疗后临床疗效,无效:经治疗后,患者的临床症状和体征没有任何改变,甚至有恶化的趋势,肾功能指标无改善或改善程度少于30%。有效:经治疗后,患者的临床症状和体征得到了显著的改善,与治疗前相比,肾脏功能的各项指标改善了30%~60%;显效:经治疗后,患者的临床症状和体征均消失,肾功能各项指标比治疗前改善了60%以上。总有效率=[(显效+有效)例数/总例数] $\times 100\%$ 。

1.3.2 血液 $\beta 2$ -MG、CRP、血沉(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平

治疗前、治疗6个月后,采集三组患者2 mL上肢静脉血,应用全自动生化分析仪测定 $\beta 2$ -MG、CRP、ESR水平。

1.3.3 血清UA、尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、SCr水平

分别于治疗前、治疗6个月后,采集三组患者4 mL空腹静脉血,其中2 mL置于离心设备进行血清分离,转速设置为3 000 r/min,离心半径8 cm,离心15 min后取上清,应用全自动生化分析仪检测血清UA、BUN、SCr水平。

1.3.4 血清同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)、甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)、晚期糖基化终末产物(Advanced Glycation End-products, AGEs)水平

分别于治疗前、治疗6个月后,取剩余2 mL按照1.3.3的血清制备方法分离血清,应用全自动生化分析仪检测血清Hcy、PTH、AGEs水平。

1.3.5 视觉模拟评分(Visual analogue scale, VAS)^[6]评分

分别于治疗前、治疗6个月后,采用VAS评分评价患者的皮肤瘙痒情况,瘙痒的严重性可按皮肤抓痕分为:抓痕、斑块、结节和/或瘢痕,是在无瘙痒和最严重的瘙痒两点之间连线,患者根据自己的主观症状在这条线上标注一点以表明瘙痒的严重程度,评分范围0~10分,分数越高,皮肤瘙痒情况越严重。

1.4 统计学方法

使用SPSS 26.0统计软件进行分析。其中,计数资料使用[n(%)]表示,采用 χ^2 检验进行组间

比较,多组比较通过 χ^2 趋势检验进行分析,计量资料经K-S法检验,符合正态分布,使用 $(\bar{x}\pm s)$ 来表示,组内比较使用独立、配对样本 t 检验,多组多时间点比较采用重复测量方差分析。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

三组性别、原发病分布、年龄、体质量指数(Body mass index, BMI)等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 临床疗效

治疗6个月后,较HD组、LD+HDF组,HD+HDF组临床总有效率更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 血液 $\beta 2$ -MG、CRP、ESR水平

较治疗前,治疗6个月后,三组血液 $\beta 2$ -MG、

表2 临床疗效 [$n(\%)$]

Table 2 Clinical efficacy [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
HD组	30	16(53.33)	6(20.00)	8(26.67)	22(73.33)
LD+HDF组	30	17(56.67)	7(23.33)	6(20.00)	24(80.00)
HD+HDF组	30	19(63.33)	10(33.33)	1(3.33)	29(96.67) ^{ab}
χ^2 值					6.240
P 值					0.044

注:与HD组相比,^a $P<0.05$;与LD+HDF组相比,^b $P<0.05$ 。

CRP、ESR水平均降低,较HD组、LD+HDF组,HD+HDF组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 血清UA、BUN、SCr水平

较治疗前,治疗6个月后三组血清UA、SCr水平均降低,较HD组、LD+HDF组,HD+HDF组更低;血清BUN水平则均升高,较HD组、LD+HDF组,HD+HDF组更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表1 一般资料 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

Table 1 General information [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	性别		BMI(kg/m^2)	原发病分布				
			男	女		原发性肾小球疾病	糖尿病	高血压	成人型多囊肾	其他
HD组	30	55.15 \pm 7.78	19(63.33)	11(36.67)	21.35 \pm 1.11	6(20.00)	12(40.00)	8(26.67)	1(3.33)	3(10.00)
LD+HDF组	30	54.89 \pm 7.66	20(66.67)	10(33.33)	21.41 \pm 1.09	7(23.33)	11(36.67)	6(20.00)	2(6.67)	4(13.33)
HD+HDF组	30	54.93 \pm 7.59	18(60.00)	12(40.00)	21.48 \pm 1.15	6(20.00)	13(43.33)	7(23.33)	1(3.33)	3(10.00)
t/χ^2 值		0.010		0.287				0.133		
P 值		0.990		0.866				0.935		

表3 血液 $\beta 2$ -MG、CRP、ESR水平 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Blood $\beta 2$ -MG, CRP and ESR levels ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	$\beta 2$ -MG(mg/L)		CRP(mg/L)		ESR(mm/h)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
HD组	30	21.11 \pm 4.59	16.05 \pm 3.37 ^c	16.45 \pm 2.12	11.13 \pm 2.24 ^c	44.77 \pm 5.31	27.99 \pm 4.25 ^c
LD+HDF组	30	21.09 \pm 4.58	15.77 \pm 3.22 ^c	16.42 \pm 2.11	10.85 \pm 2.17 ^c	44.83 \pm 5.32	26.61 \pm 4.14 ^c
HD+HDF组	30	21.17 \pm 4.56	9.48 \pm 3.11 ^{abc}	16.44 \pm 2.12	7.58 \pm 1.15 ^{abc}	44.78 \pm 5.30	14.48 \pm 4.12 ^{abc}
F 值		0.002	39.561	0.002	31.732	0.001	95.319
P 值		0.998	<0.001	0.998	<0.001	0.999	<0.001

注:与HD组相比,^a $P<0.05$;与LD+HDF组相比,^b $P<0.05$;与治疗前相比,^c $P<0.05$ 。

表4 血清UA、BUN、SCr水平 [$(\bar{x}\pm s), \mu\text{mol}/\text{L}$]

Table 4 Serum UA, BUN and SCr levels [$(\bar{x}\pm s), \mu\text{mol}/\text{L}$]

组别	n	UA		BUN		SCr	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
HD组	30	506.59 \pm 54.15	317.48 \pm 43.84 ^c	5.78 \pm 0.45	8.87 \pm 1.13 ^c	1117.05 \pm 36.84	1091.95 \pm 22.44 ^c
LD+HDF组	30	508.08 \pm 52.23	313.62 \pm 42.48 ^c	5.62 \pm 0.39	9.09 \pm 1.15 ^c	1118.11 \pm 36.55	1087.06 \pm 20.91 ^c
HD+HDF组	30	511.97 \pm 50.08	288.19 \pm 41.39 ^{abc}	5.69 \pm 0.44	12.16 \pm 1.29 ^{abc}	1119.62 \pm 35.92	951.05 \pm 18.44 ^{abc}
F 值		0.085	4.190	1.056	71.411	0.038	449.426
P 值		0.919	0.018	0.352	<0.001	0.963	<0.001

注:与HD组相比,^a $P<0.05$;与LD+HDF组相比,^b $P<0.05$;和治疗前相比,^c $P<0.05$ 。

2.5 血清 Hcy、PTH、AGEs 水平

较治疗前,治疗6个月后三组血清 Hcy、PTH、

AGEs 水平均降低,较 HD 组、LD+HDF 组相比,HD+HDF 组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 血清 Hcy、PTH、AGEs 水平 [$(\bar{x} \pm s)$, $\mu\text{g/L}$]
Table 5 Serum Hcy, PTH and AGEs levels [$(\bar{x} \pm s)$, $\mu\text{g/L}$]

组别	n	Hcy($\mu\text{mol/L}$)		PTH(pg/mL)		AGEs($\text{AU} \times 10^{-3}/\text{mg}$)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
HD组	30	48.25 \pm 10.44	36.29 \pm 7.28 ^c	664.51 \pm 44.05	455.06 \pm 35.12 ^c	371.38 \pm 51.44	348.02 \pm 40.28 ^c
LD+HDF组	30	47.99 \pm 10.42	34.71 \pm 6.21 ^c	661.05 \pm 41.54	449.14 \pm 33.91 ^c	368.47 \pm 49.88	343.38 \pm 39.84 ^c
HD+HDF组	30	47.82 \pm 10.43	29.52 \pm 5.17 ^{abc}	666.91 \pm 42.33	427.64 \pm 29.84 ^{abc}	372.62 \pm 48.75	323.17 \pm 34.55 ^{abc}
F值		0.013	9.544	0.143	5.724	0.054	3.568
P值		0.987	<0.001	0.867	0.005	0.947	0.032

注:与 HD 组相比,^a $P<0.05$;与 LD+HDF 组相比,^b $P<0.05$;和治疗前相比,^c $P<0.05$ 。

2.6 VAS 评分

较治疗前,治疗6个月后三组 VAS 评分均降低,较 HD 组、LD+HDF 组,HD+HDF 组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

表6 VAS 评分 [$(\bar{x} \pm s)$, minute]
Table 6 VAS scores [$(\bar{x} \pm s)$, minute]

组别	n	治疗前	治疗6个月后
HD组	30	7.15 \pm 1.25	3.19 \pm 0.84 ^c
LD+HDF组	30	7.09 \pm 1.23	3.06 \pm 0.59 ^c
HD+HDF组	30	7.11 \pm 1.18	1.03 \pm 0.24 ^{abc}
F值		0.019	118.826
P值		0.981	<0.001

注:与 HD 组相比,^a $P<0.05$;与 LD+HDF 组相比,^b $P<0.05$;和治疗前相比,^c $P<0.05$ 。

3 讨论

维持性血液透析是指利用血液透析或腹膜透析维持患者生命的治疗方法,其虽能清除患者血液中的有毒物质,但在临床治疗时可并发低血压,导致血液透析过程中血流不足、超滤困难,进而导致血液透析不充分,同时还可诱发心脑血管系统疾病、损坏患者肾实质等,对患者生命安全造成较大影响^[7]。因此,选择一种安全有效的血液透析方式治疗疾病,进一步维持患者生命,避免患者的肾实质被破坏具有重要意义^[8]。

HD 和 HDF 都是能够产生更强的毒素物质清除效果的新兴技术,其中 HD 的优点是可以迅速、彻底地清除大分子的毒性物质,而 HDF 的优点是可以利用弥散、对流结合的方式来清除体内过量的小分子毒性物质,但对蛋白质结合的清除速度依然很慢,因此不能有效缓解患者的临床症状和改善其体征^[9]。本研究中,较 HD 组、LD+HDF 组,HD+HDF 组临床总有效率更高,VAS 评分则更低,

提示应用 HD 联合 HDF 能够缓解维持性血液透析患者的皮肤瘙痒情况,血液净化效果良好。王岩等^[10]研究通过纳入 90 例慢性肾衰竭患者为研究对象,对其进行分组研究,结果发现与单独 HFHD 治疗相比,HFHD 与 OL-HDF 联合治疗可以更有效地减轻慢性肾衰竭患者皮肤瘙痒症状,这与本研究结果较为相似。

$\beta 2$ -MG 是评价中、大分子毒素蓄积程度的重要指标,当其于患者体内呈现过高表达时,会诱发多种并发症,影响患者透析治疗后的生活质量;CRP 是炎症反应急性期的有效指标,对检测炎症状态有足够敏感度^[11]。UA、SCr 等是临床上较为常见的肾功能指标,一般情况下均经肾脏排出,如果肾实质遭到损害,上述各项指标的含量将会出现异常表达,从而反映出患者肾功能的具体情况。本研究中,较 HD 组、LD+HDF 组,HD+HDF 组血清 BUN 水平更高,血液 $\beta 2$ -MG、CRP、ESR、血清 UA、SCr、Hcy、PTH、AGEs 水平则更低,提示应用 HD 联合 HDF 能够改善维持性血液透析患者的肾功能,降低患者的炎症反应及毒素指标水平。分析其原因:HD 应用较高的超滤系数,因此具有更好的扩散特性和更好的水力渗透特性,通过扩散和对流的原理,不但能够高效去除小分子毒素,对于大、中分子毒素的去除也有显著的效果;而 HD 联合 HDF 治疗,一方面能够加速血液中的毒素排出,另一方面能够补充无菌、无热源的置换液入人体,从而减少活化的炎性细胞因子的含量,减少肾脏的损害,促进病情好转。黄雯等^[12]通过纳入慢性肾衰竭 113 例进行分组研究,结果发现与单独 HFHD 治疗相比,HFHD 联合 HDF 序贯治疗慢性肾衰竭效果确切,可有效改善毒素指标水平,这与本研究结果较为相似。

(下转第 1224 页)

LDL、HDL不同亚型与老年T2DM并冠心病患者AIP指数、syntax积分的关系

王章^{1*} 邬真力¹ 孟军军¹ 李辰浩²

[摘要] 目的 探究低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)不同亚型与老年2型糖尿病(T2DM)并冠心病患者血浆致动脉粥样硬化指数(AIP)、syntax积分的关系。方法 选取2019年1月至2022年10月内蒙古自治区人民医院收治的158例老年T2DM并冠心病患者为研究组,另选50例老年单纯冠心病患者为对照组,均行冠状动脉造影检查,并检测血清LDL、HDL不同亚型水平及AIP指数,研究组按syntax积分再分为低分组($n=68$)、中分组($n=54$)及高分组($n=36$),分析LDL、HDL不同亚型与老年T2DM并冠心病患者AIP指数、syntax积分的关系。结果 研究组大而轻LDL、中密度LDL、小而密LDL、HDL3、AIP、syntax积分均高于对照组,HDL2低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高分组患者BMI、TG水平高于低分组、中分组,高血压、吸烟、饮酒比例低于低分组、中分组,差异均有统计学意义($P<0.05$);高分组患者中密度LDL、小而密LDL、HDL3、AIP、syntax积分均明显高于低分组、中分组,HDL2明显低于低分组、中分组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson分析显示,老年T2DM并冠心病患者的中密度LDL、小而密LDL、HDL3水平与AIP、syntax积分均呈正相关($P<0.05$),HDL2与AIP、syntax积分均呈负相关($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析示,体质量指数(BMI)、甘油三酯(TG)、中密度LDL、小而密LDL、HDL2、HDL3均是老年T2DM并冠心病患者syntax积分 >32 分的独立影响因素($P<0.05$)。结论 LDL、HDL不同亚型水平变化与老年T2DM并冠心病患者AIP指数、syntax积分均明显相关,T2DM并冠心病患者不同亚型的LDL水平越高、HDL2水平越低,则T2DM并冠心病动脉硬化程度越严重。

[关键词] 2型糖尿病;冠心病;低密度脂蛋白;高密度脂蛋白;血浆致动脉粥样硬化指数

Relationship of different subtypes of LDL and HDL with AIP index and syntax score in elderly patients with T2DM and coronary heart disease

WANG Zhang^{1*}, WU Zhenli¹, MENG Junjun¹, LI Chenhao²

(1. Department of Geriatrics Center, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China, 010017; 2. Department of Statistics Quality Management, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China, 010017)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between different subtypes of low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) and atherogenic index of plasma (AIP), syntax score in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with coronary heart disease. **Methods** 158 elderly patients with T2DM and coronary heart disease were selected as the study group, and 50 elderly patients with simple coronary heart disease were enrolled as the control group. All patients underwent coronary angiography. The levels of different subtypes of serum LDL and HDL and AIP index were detected. Based on the syntax score, the patients in the study group were divided into three groups: low score group ($n=68$), middle score group ($n=54$) and high score group ($n=36$). The relationship between different subtypes of LDL and HDL with the AIP index and syntax score in elderly T2DM patients with coronary heart disease was ana-

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2022MS08098)

作者单位:1.内蒙古自治区人民医院老年医学中心,内蒙古,呼和浩特 010017

2.内蒙古自治区人民医院质量管理处统计室,内蒙古,呼和浩特 010017

*通信作者:王章, E-mail: wyyx7270@163.com

lyzed. **Results** The large and light LDL, medium-density LDL, small and dense LDL, HDL3, AIP and syntax score in the study group were higher than those in the control group while HDL2 was lower than that in the control group ($P<0.05$). BMI and TG in the high score group were higher while the proportions of hypertension, smoking and drinking were lower than those in the low score group and middle score group ($P<0.05$). The medium-density LDL, small and dense LDL, HDL3, AIP and syntax score in the high score group were significantly higher while HDL2 was significantly lower compared to the low score group and middle score group ($P<0.05$). *Pearson* correlation analysis revealed that medium-density LDL, small and dense LDL and HDL3 were positively correlated with AIP and syntax score ($P<0.05$), and HDL2 was negatively correlated with AIP and syntax score ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that body mass index (BMI), triglyceride (TG), medium-density LDL, small and dense LDL, HDL2 and HDL3 were independent influencing factors of syntax score >32 points in elderly T2DM patients with coronary heart disease ($P<0.05$). **Conclusion** The changes in different subtypes of LDL and HDL are significantly correlated with the AIP index and syntax score in elderly patients with T2DM and coronary heart disease. The higher the levels of different subtypes of LDL and the lower the levels of HDL2, the more advanced the arteriosclerosis in patients with T2DM and coronary heart disease.

[KEY WORDS] Type 2 diabetes mellitus; Coronary heart disease; Low density lipoprotein; High density lipoprotein; Atherogenic index of plasma

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是常见代谢性疾病,与非糖尿病患者比较,该类患者冠脉狭窄风险更高,可能与胰岛素抵抗、糖脂代谢异常、炎症等因素导致动脉粥样病变的风险增加有关^[1]。动脉粥样硬化是心血管疾病主要病因,而血管粥样硬化的病理机制与脂质代谢异常有关。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)根据颗粒、密度大小分为大而轻 LDL、中密度 LDL 以及小而密 LDL 等亚型,其对动脉粥样硬化的影响极为明显^[2]。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)是由蛋白质、脂质及其所携带的调节因子共同构成的血清蛋白之一,其可将胆固醇输出以促进胆固醇代谢,但其不同亚型与血管硬化性疾病的关联程度尚存在争议^[3]。血浆致动脉粥样硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)是一组脂质指标组合,可反映脂蛋白代谢情况及动脉粥样硬化程度。syntax 积分是临床常用的评估冠状动脉病变程度的指标。因此,本研究对老年 T2DM 并冠心病患者 LDL、HDL 不同亚型进行检测,并分析其与 AIP、syntax 积分的关系,以期为早期诊断与治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2022 年 10 月内蒙古自治区人民医院收治的 158 例老年 T2DM 并冠心病患者为研究组,另选取 50 例老年单纯冠心病患者为对照组。研究组男性 86 例,女性 72 例;年龄 60~80

(70.88±6.92)岁。对照组男性 28 例,女性 22 例;年龄 60~80(71.06±6.84)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:①年龄 60~80 岁;②研究组符合 T2DM 诊断标准^[4],有明确 T2DM 病史;③所有患者均行冠状动脉造影检查,确诊为冠心病^[5];④接受血脂生化检查;⑤临床资料完整。排除标准:①合并严重肝肾功能、凝血功能、免疫功能等障碍及恶性肿瘤者;②既往有冠状动脉支架植入、经皮冠状动脉介入治疗手术史者;③有癫痫、脑部创伤病史、帕金森等;④近 6 个月内 有 外 科 手 术 史 者;⑤近 3 个月 有 他 汀 类 或 抗 感 染 药 物 服 用 史。本 研 究 经 过 医 院 医 学 伦 理 委 员 会 批 准,且所有患者均签署知情同意书。

1.2 分组与方法

1.2.1 分组

将 158 例老年 T2DM 并冠心病患者按照 syntax 积分^[6]分组,积分 ≤ 22 分为低分组($n=68$), $22<$ 积分 ≤ 32 为中分组($n=54$),积分 >32 分为高分组($n=36$)。

1.2.2 资料收集

收集患者性别、年龄等基本信息、相关病史及空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)等临床资料。

1.2.3 LDL、HDL 不同亚型检测

采集患者空腹静脉血 4 mL, 3 000 rpm 转速离心 5 min(离心半径=15 cm),留取血清。采用线性

聚丙烯酰胺凝胶对 LDL 各亚型进行电泳分离,高精度扫描完成对大而轻 LDL、中等密度 LDL 及小而密 LDL 的定量分析,试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司。HDL 不同亚型采用单步骤沉淀法检测,分离 HDL3 并测定其含量, HDL2 含量通过换算得出。AIP: $AIP = \lg(TG/HDL)^{[7]}$ 。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;采用多因素 Logistic 回归分析老年 T2DM 并冠心病患者病情影响因素,采用 Pearson 相关分析 LDL、HDL 不同亚型与 AIP、syntax 积分的相关性,以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组患者 LDL、HDL 不同亚型水平及 AIP、syntax 积分比较

研究组患者大而轻 LDL、中密度 LDL、小而密 LDL、HDL3、AIP、syntax 积分高于对照组, HDL2 低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同 syntax 积分的 T2DM 并冠心病患者的临床资料比较

高分组患者 BMI、TG 水平高于低分组、中分组,高血压、吸烟、饮酒比例低于低分组、中分组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 研究组与对照组患者 LDL、HDL 不同亚型水平及 AIP、syntax 积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of different subtypes of LDL and HDL and AIP and syntax score between study group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	大而轻 LDL (mg/dL)	中密度 LDL (mg/dL)	小而密 LDL (mg/dL)	HDL2 (mmol/L)	HDL3 (mmol/L)	AIP	syntax 积分 (分)
研究组	158	31.34±8.64	10.69±3.52	0.91±0.21	0.42±0.11	0.72±0.19	2.20±0.38	34.99±5.76
对照组	50	27.12±6.11	7.35±2.39	0.62±0.14	0.53±0.10	0.59±0.12	2.02±0.22	19.98±2.18
<i>t</i> 值		3.207	6.263	9.136	6.294	4.555	3.182	17.998
<i>P</i> 值		0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001

表 3 不同 syntax 积分的 T2DM 并冠心病患者的 LDL、HDL 不同亚型水平及 AIP、syntax 积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of different subtypes of LDL and HDL and AIP and syntax score among T2DM patients with coronary heart disease with different syntax scores ($\bar{x} \pm s$)

临床资料	<i>n</i>	大而轻 LDL (mg/dL)	中密度 LDL (mg/dL)	小而密 LDL (mg/dL)	HDL2 (mmol/L)	HDL3 (mmol/L)	AIP	syntax 积分 (分)
低分组	68	23.56±4.42 ^{ab}	7.41±1.89 ^{ab}	0.71±0.11 ^{ab}	0.52±0.07 ^{ab}	0.55±0.11 ^{ab}	1.86±0.22 ^{ab}	29.73±2.97 ^{ab}
中分组	54	33.43±2.25 ^a	11.73±0.99 ^a	0.97±0.06 ^a	0.39±0.03 ^a	0.77±0.06 ^a	2.28±0.14 ^a	36.35±1.57 ^a
高分组	36	42.93±5.22	15.34±1.53	1.19±0.11	0.28±0.07	0.95±0.09	2.72±0.14	42.86±2.84
<i>F</i> 值		281.334	325.690	311.974	202.997	241.394	279.895	325.073
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与高分组比较,^a $P < 0.05$;与中分组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 不同组患者临床资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 Comparison of clinical data among different groups

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

临床资料	低分组 (<i>n</i> =68)	中分组 (<i>n</i> =54)	高分组 (<i>n</i> =36)	χ^2/F 值	<i>P</i> 值
性别(男)	38(55.88)	29(83.70)	19(52.78)	0.109	0.947
女	30(44.12)	25(46.30)	17(47.22)		
年龄(岁)	70.18±2.26	70.39±2.35	71.03±2.44	1.586	0.208
BMI(kg/m ²)	22.89±2.41	23.52±2.38	23.86±2.47 ^{ab}	3.317	0.039
高血压	42(61.76)	31(57.41)	30(83.33) ^{ab}	7.015	0.030
吸烟	50(73.53)	32(59.26)	31(86.11) ^{ab}	7.883	0.019
饮酒	29(42.65)	26(48.15)	25(69.44) ^{ab}	6.965	0.031
FPG(mmol/L)	6.65±0.68	6.71±0.70	6.93±0.67	2.020	0.136
HbA _{1c} (%)	8.92±1.46	9.05±1.44	9.43±1.41	1.491	0.228
TC(mmol/L)	3.72±1.02	3.81±1.11	3.89±1.15	0.306	0.737
TG(mmol/L)	1.83±0.31	1.98±0.42	2.05±0.51 ^{ab}	4.151	0.018

注:与中分组比较,^a $P < 0.05$;与低分组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同 syntax 积分的 T2DM 并冠心病患者的 LDL、HDL 不同亚型水平及 AIP、syntax 积分比较

高分组患者中密度 LDL、小而密 LDL、HDL3、AIP、syntax 积分均明显高于低分组、中分组, HDL2 明显低于低分组、中分组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 老年 T2DM 并冠心病患者 LDL、HDL 不同亚型与 AIP、syntax 积分的相关性

Pearson 相关分析结果显示,中密度 LDL、小而密 LDL、HDL3 与 AIP、syntax 积分正相关 ($P < 0.05$), HDL2 与 AIP、syntax 积分负相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表4 老年T2DM并冠心病患者LDL、HDL不同亚型与AIP、syntax积分的相关性

Table 4 Correlation between different subtypes of LDL and HDL and AIP and syntax score in elderly patients with T2DM and coronary heart disease

指标	AIP		syntax 积分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
大而轻 LDL	0.121	0.131	0.081	0.310
中密度 LDL	0.339	<0.001	0.389	<0.001
小而密 LDL	0.345	<0.001	0.311	<0.001
HDL2	-0.378	<0.001	-0.395	<0.001
HDL3	0.407	<0.001	0.383	<0.001

2.5 老年T2DM并冠心病患者病情(syntax积分)影响因素分析

以syntax积分为因变量,将syntax积分>32分赋值为1,<32分赋值为0。多因素Logistic回归分析显示,BMI、TG、中密度LDL、小而密LDL、HDL2、HDL3均是老年T2DM并冠心病患者syntax积分高分的独立影响因素(P<0.05)。见表5。

3 讨论

T2DM患者冠心病发病风险较高,一旦发生会严重危害老年人群健康,增加社会医疗负担。充分解析T2DM患者并发冠心病的发病机制可为临床诊治提供参考依据,有重要意义^[8]。

T2DM的常见病理改变是脂代谢异常,T2DM并发冠心病可能与脂代谢异常相关。本研究中,研究组患者大而轻LDL、中密度LDL、小而密LDL、HDL3、AIP、syntax积分高于对照组,HDL2明显低于对照组。这与冯仕勇等^[9]的研究结果存在一致性。T2DM患者长期高血糖导致患者常常处于低级慢性炎症状态,而慢性炎症反应可加速动脉内皮细胞功能障碍与内膜增生,导致血管腔

狭窄,加剧动脉粥样硬化;同时炎症反应也影响脂肪组织正常代谢^[10]。另外,T2DM患者胰岛素信号通路受到抑制,会导致脂肪酸氧化能力降低,从而造成脂肪代谢异常,脂质过度堆积,血液中的大而轻LDL、中密度LDL、小而密LDL等水平升高,为血管粥样硬化提供条件^[11]。

本研究结果发现,中密度LDL、小而密LDL、HDL3与老年T2DM并冠心病患者AIP指数、syntax积分正相关,HDL2与AIP、syntax积分负相关,这与戴雯等^[12]的研究结果存在一致性。LDL作为一种内源性胆固醇,其能够将胆固醇转运至身体各器官。LDL由异质颗粒组成,能够分离成不同的亚型,包括大而轻、中等密度及小而密LDL等组分,各组分密度、大小及生理功能不完全相同。致密颗粒具有高穿透性;小而密颗粒易氧化且可黏附于血管壁,造成动脉壁中层钙化,因此高水平小而密颗粒最易导致动脉硬化^[13]。HDL是转运肝外胆固醇的血清蛋白,其亚型分为HDL2和HDL3,其中HDL2为大的、密度小且成熟的颗粒,HDL3为小的、密度较大且未成熟的颗粒。本研究结果提示,相较于HDL3,HDL2抗动脉粥样硬化作用更明显,这与康文娥等^[14]的研究结果一致。低密度脂蛋白,尤其是氧化低密度脂蛋白过量是胆固醇积存与动脉壁的条件之一,而HDL2带有一种可破坏或防止LDL氧化的脂质形成酶,高水平HDL2可减少氧化修饰的低密度脂蛋白水平,减少动脉血管壁上胆固醇积存程度,减缓动脉粥样硬化程度。

综上所述,LDL、HDL不同亚型水平变化与老年T2DM并冠心病患者AIP指数、syntax积分均明显相关,T2DM并冠心病患者不同亚型的LDL水平越高、HDL2水平越低,则T2DM并冠心病动脉硬化程度越严重,提示或可通过调节老年T2DM脂代谢水平防治冠心病。

表5 影响老年T2DM并冠心病患者病情的多因素Logistic回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of disease condition of elderly patients with T2DM and coronary heart disease

变量	赋值	β 值	SE 值	Wald χ ² 值	OR 值	95% CI	P 值
BMI	≥24.0 kg/m ² =1, <24.0 kg/m ² =0	0.385	0.173	4.953	1.470	1.047~2.063	0.027
高血压	有=1, 无=0	0.425	0.411	1.069	1.530	0.683~3.423	0.302
吸烟	是=1, 否=0	0.523	0.472	1.228	1.687	0.669~4.255	0.268
饮酒	是=1, 否=0	0.478	0.501	0.910	1.613	0.604~4.306	0.341
TG	≥1.7 mmol/L=1, <1.7 mmol/L=0	0.439	0.208	4.455	1.551	1.032~2.332	0.035
中密度 LDL		0.483	0.191	6.395	1.621	1.115~2.357	0.012
小而密 LDL		0.512	0.221	5.367	1.669	1.082~2.573	0.021
HDL2		-0.525	0.218	5.800	1.690	0.386~0.907	0.016
HDL3		0.493	0.224	4.844	1.637	1.055~2.540	0.028

参考文献

- [1] Cardner M, Yalcinkaya M, Goetze S, et al. Structure-function relationships of HDL in diabetes and coronary heart disease[J]. JCI Insight, 2020, 5(1):e131-e141.
- [2] Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease [J]. JAMA, 2019, 321(4):364-373.
- [3] Feng X, Zhang L, Xu S, et al. ATP-citrate lyase (ACLY) in lipid metabolism and atherosclerosis: An updated review [J]. Prog Lipid Res, 2020, 77: 101006.
- [4] 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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [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. 稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(3):265-273.
- [6] Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(12):1211-1218.
- [7] Wu TT, Gao Y, Zheng YY, et al. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women [J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1):197.
- [8] Chen F, Zuo ZL, Huang FY, et al. Influence of age on the effect of reduced renal function on outcomes in patients with coronary artery disease [J]. BMC Public Health, 2019, 19(1):1-7.
- [9] 冯仕勇, 许勇, 陈晓玲, 等. 冠心病合并2型糖尿病患者致血浆动脉粥样硬化指数与SYNTAX评分相关性研究[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(12):1209-1212.
- [10] Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, et al. Diabetes and lipid metabolism[J]. Hormones (Athens), 2018, 17(1):61-67.
- [11] Kou T, Luo H, Yin L. Relationship between neutrophils to HDL-C ratio and severity of coronary stenosis [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1):127.
- [12] 戴雯, 李艳. 冠心病患者小而密低密度脂蛋白/高密度脂蛋白与Gensini评分的相关性[J]. 微循环学杂志, 2016, 26(4):20-23.
- [13] Huang J, Gu JX, Bao HZ, et al. Elevated Serum Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol May Increase the Risk and Severity of Coronary Heart Disease and Predict Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Dis Markers, 2021, 20(21):59-67.
- [14] 康文娥, 阴赓茜. 血清同型半胱氨酸和血脂水平与不同类型老年冠心病患者的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(6):642-645.

(上接第1219页)

综上,应用HD联合HDF能够改善维持性血液透析患者的肾功能,降低患者的炎症反应及毒素指标水平,缓解患者的皮肤瘙痒情况,血液净化效果良好。

参考文献

- [1] 赵芳芳, 刘文虎, 刘洪波. 联合应用不同血液净化技术对血液透析患者可溶性转铁蛋白受体和肾性贫血的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(19):100-103.
- [2] 曹雷, 李宁, 郑灼, 等. 两种血液净化方法对2型糖尿病终末期肾病维持血液透析患者血清 β_2 -微球蛋白及甲状旁腺素的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(4):529-532.
- [3] Chunyan X, Li L, Lin Z, et al. Mediating role of learned helplessness' components in the association between health literacy/social support and self-management among maintenance haemodialysis patients in changsha, china: a cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2023, 13(8): e068601-e068601.
- [4] 何桂芳, 陈文丽, 赖燕华, 等. 不同血液净化方式对维持性血液透析患者矿物质及骨代谢异常的治疗效果[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(6):453-455.
- [5] 中国医师协会肾脏病医师分会血液透析充分性协作组. 中国血液透析充分性临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(34):2748-2753.
- [6] 王爱兵, 胡文博, 王宁宁. 止痒外洗方联合氯雷他定治疗维持性血液透析患者皮肤瘙痒的疗效研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(13):91-94.
- [7] Mina M, Nazrul MI, Ahsan U, et al. Clinical manifestations and outcomes of COVID-19 in maintenance hemodialysis patients of a high infectious epidemic country: a prospective cross-sectional study [J]. Annals of medicine and surgery, 2023, 85(9):4293-4299.
- [8] Jing L, Huixian Z, Zongli D, et al. Epidemiological analysis of death among patients on maintenance hemodialysis: results from the beijing blood purification quality control and improvement center[J]. BMC nephrology, 2023, 24(1):236-236.
- [9] 赵彩霞, 章旭, 曹娟, 等. 血液净化模式对维持性血液透析患者血压变异性的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(3):241-243.
- [10] 王岩, 张爱霞, 王紫晖, 等. 高通量血液透析与联机血液透析滤过联合治疗慢性肾衰竭疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(6):573-577.
- [11] 吴其顺, 王文燕, 巢军, 等. 不同血液净化方法对维持性血液透析患者血清 β_2 微球蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(36):4040-4042.
- [12] 黄雯, 唐熙, 王兴纯. 高通量血液透析联合血液透析滤过序贯治疗慢性肾衰竭的临床效果及对钙磷代谢、预后的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(6):55-58.

NLR、A β 、IGF-1 对老年结直肠癌根治术患者术后早期认知功能的预测价值

张浩宇* 杜伏阳 尹学军 毛煜

[摘要] **目的** 探讨血清中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、 β -淀粉样蛋白(A β)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)对老年结直肠癌根治术患者术后认知功能障碍(POCD)的预测价值。**方法** 分析2019年1月至2022年12月合肥市第八人民医院收治的122例腹腔镜结直肠癌根治术患者的临床资料,术后使用简易精神状态检查表(MMSE)对患者认知功能进行评估,将患者分为POCD组及非POCD组。对两组术后24 h内血清NLR、A β 、IGF-1水平进行比较,二元Logistic回归分析患者术后发生POCD的影响因素,受试者工作曲线(ROC)分析血清NLR、A β 、IGF-1水平对老年结直肠癌根治术患者发生POCD的预测价值。**结果** 术后7 d共有54例患者出现POCD。POCD组NLR及A β 水平高于非POCD组,IGF-1水平低于非POCD组,差异均有统计学意义($t=5.894, 6.108, 6.481, P<0.05$);多元Logistic回归分析显示,手术时间长、NLR及A β 上升、IGF-1下降是患者术后发生POCD的危险因素($P<0.05$),受教育年限高是患者术后发生POCD的保护因素($P<0.05$);ROC曲线结果显示,血清NLR、A β 、IGF-1单独及联合检测预测老年结直肠癌根治术患者发生POCD的曲线下面积分别为0.774、0.779、0.794、0.910,联合检测优于单一检测($P<0.05$)。**结论** 血清NLR、A β 、IGF-1水平异常可能与老年结直肠癌根治术患者发生POCD有关,通过三者联合检测对预测POCD发生具有较好的应用价值。

[关键词] 中性粒细胞与淋巴细胞比值; β -淀粉样蛋白; 胰岛素样生长因子-1; 结直肠癌根治术; 认知功能障碍

The predictive value of NLR, A β and IGF-1 on early postoperative cognitive function in elderly patients undergoing radical resection of colorectal cancer

ZHANG Haoyu*, DU Fuyang, YIN Xuejun, MAO Yu

(Department of Anesthesiology, the Eighth People's Hospital of Hefei, Chaohu, Anhui, China, 238000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of serum neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), amyloid β -protein (A β) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients undergoing radical resection of colorectal cancer. **Methods** The clinical data of 122 patients who underwent laparoscopic radical resection for colorectal cancer at Hefei Eighth People's Hospital from January 2019 to December 2022 were retrospectively analyzed. The cognitive function of these patients was evaluated using mini-mental state examination (MMSE) after the operation. The patients were then divided into two groups: those with POCD and those without (non-POCD). The levels of serum NLR, A β and IGF-1 within 24 hours after the operation were compared between the two groups. The influencing factors of POCD after operation were analyzed using binary logistic regression. The receiver operating curve (ROC) was used to evaluate the predictive value of serum NLR, A β and IGF-1 levels for POCD in elderly patients undergoing radical resection for colorectal cancer. **Results** POCD was observed in 54 patients 7 days after their operation. The levels of NLR and A β in the POCD group were higher than those in the non-POCD group, while the level of IGF-1 was lower than in the non-POCD group, the differences were statistically sig-

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2008085QC114)

作者单位:合肥市第八人民医院麻醉科,安徽,巢湖238000

*通信作者:张浩宇, E-mail: zhy13605656000@163.com

nificant ($t=5.894, 6.108, 6.481, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that long operation time, increased NLR and $A\beta$ levels, and decreased IGF-1 were risk factors for postoperative POCD ($P<0.05$). Additionally, higher years of education were shown to be protective factors against postoperative POCD ($P<0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve of serum NLR, $A\beta$, IGF-1 alone and combined detection in predicting POCD in elderly patients undergoing radical resection of colorectal cancer were 0.774, 0.779, 0.794 and 0.910, respectively. The combined detection was better than single detection ($P<0.05$). **Conclusion** The abnormal levels of serum NLR, $A\beta$, and IGF-1 may be related to the occurrence of POCD in elderly patients undergoing radical resection of colorectal cancer. The combined detection of these three markers has a significant application value in predicting the occurrence of POCD.

[KEY WORDS] Neutrophil/lymphocyte ratio; Amyloid β -protein; Insulin-like growth factor-1; Radical resection of colorectal cancer; Cognitive dysfunction

认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)指的是患者在手术后出现的一种临时性大脑功能紊乱、认知功能受损的情况,POCD会使患者出现记忆减退、思维迟缓等症状,同时加重患者焦虑、抑郁等心理问题,严重影响术后康复及治疗效果^[1]。据相关数据^[2]显示,老年结直肠癌根治术患者POCD的发生率高达40%以上。因此,在早期对高危患者准确识别并进行有效管理,以预防患者出现POCD对于促进术后疾病康复至关重要。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)是一种常用的炎症指标,相关研究^[3]证实,NLR水平上升与行外科手术患者发生POCD密切相关。 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, $A\beta$)是由 β -淀粉样前体蛋白分解产生的蛋白质, $A\beta$ 聚集会干扰神经元之间的正常通信,损害神经突触,引发神经系统退行性变化^[4]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)具有促进大脑发育、神经元兴奋性、血管生成、突触发生和神经元存活、生长及分化等多种作用,是一种细胞保护分子。文献^[5]表明,IGF-1水平与认知功能的发展呈负相关。本研究将探讨血清NLR、 $A\beta$ 、IGF-1的水平对老年结直肠癌根治术患者发生POCD的预测价值,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

分析2019年1月至2022年12月合肥市第八人民医院收治的122例例行腹腔镜结直肠癌根治术患者的临床资料。纳入标准:①满足《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》^[6]中结直肠癌的有关标准及手术指征;②术前未存在认知功能障碍;③年龄 ≥ 65 岁;④美国麻醉医师协会(American Society

of Anesthesiologists, ASA)分级^[7] II或III级;⑤患者或其法定监护人理解研究目的并同意参与研究。排除标准:①临床资料不全;②合并感染性疾病或免疫系统疾病;③药物依赖、酗酒;④合并心脏、肺部、神经系统或精神障碍疾病;⑤合并其他恶性肿瘤。本研究已通过合肥市第八人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法

所有手术均由同组麻醉师及外科医师完成。患者在进入手术室后静进行心电图、动脉血压、血氧饱和度等常规监测,麻醉诱导用药为静脉内注射0.6 mg/kg罗库溴铵、0.05 mg/kg咪达唑仑、0.2~0.4 mg/kg依托咪酯、0.3~0.5 μ g/kg舒芬太尼,待患者进入麻醉状态后气管插管以维持通气和供氧。麻醉维持为静脉持续注射0.15~0.30 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹瑞芬太尼,4~8 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹丙泊酚,间断追加10~20 mg罗库溴铵维持肌肉松弛。

1.2.2 血清学检测

于术后24 h内抽取所有研究对象空腹血液4 mL,设置转速3 500 r/min,离心半径8.5 cm,离心10 min后,取上层血清备用。采用全自动血细胞分析仪(基蛋生物科技股份有限公司,型号:BHA-3000)检测中性粒细胞、淋巴细胞计数绝对值;采用迈瑞CL-1000i型全自动免疫分析仪通过化学发光免疫分析法(试剂盒厂家:宁波天康生物科技有限公司)测定 $A\beta$ 及IGF-1水平。NLR计算公式为中性粒细胞绝对值($\times 10^9$ 个/L)/淋巴细胞绝对值($\times 10^9$ 个/L)。

1.2.3 认知功能评估与患者分组

在所有患者手术前及术后7 d采用简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)^[8]评估患者认知功能,该量表共30分, ≤ 26

分则判定为认知功能障碍。根据术后7 d的MMSE将患者分为POCD组(MMSE评分≤26分)及非POCD组(MMSE评分>26分)。

1.3 统计分析

采用统计学软件SPSS 24.0进行数据分析。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;应用二元Logistic回归分析患者术后发生POCD的影响因素;受试者工作曲线(ROC)分析血清NLR、A β 、IGF-1水平对老年结直肠癌根治术患者发生POCD的预测价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

本研究纳入的122例患者中,术后7 d共有54例出现POCD,发生率为44.26%。两组年龄、性别、ASA分级、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、ASA分级、疾病类型、BMI、苏醒时间、术前MMSE评分相比,差异无统计学意义(P>0.05);POCD组手术时长、NLR及A β 水平高于非POCD组,IGF-1水平低于非POCD组,文化程度高中及以上比例低于非POCD组,有高血压史比例高于非POCD组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 二元Logistic回归分析老年结直肠癌根治术患者发生POCD的影响因素

结果显示,手术时间长、NLR及A β 上升、IGF-1下降是患者术后发生POCD的危险因素(P<0.05),受教育年限高是患者术后发生POCD的保护因素(P<0.05)。见表2。

2.3 血清NLR、A β 、IGF-1单独及联合检测对老年结直肠癌根治术患者发生POCD的预测价值

ROC曲线结果显示,血清NLR、A β 、IGF-1单独检测预测老年结直肠癌根治术患者发生POCD的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为

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

指标	POCD组 (n=54)	非POCD组 (n=68)	t/ χ^2 值	P值
年龄	71.24±3.95	69.97±3.87	1.784	0.077
性别			0.535	0.465
男	29(53.70)	41(60.29)		
女	25(46.30)	27(39.71)		
吸烟史	32(59.26)	37(54.41)	0.288	0.592
饮酒史	43(79.63)	47(69.12)	0.190	0.190
有高血压史	36(66.67)	32(47.06)	4.691	0.030
有糖尿病史	22(40.74)	24(35.29)	0.380	0.538
ASA分级			1.297	0.255
II级	41(75.93)	49(72.06)		
III级	13(24.07)	19(27.94)		
疾病类型			0.722	0.396
结肠癌	26(48.15)	38(55.88)		
直肠癌	28(51.85)	30(44.12)		
文化程度			5.518	0.020
初中及以下	33(61.11)	27(39.71)		
高中及以上	21(38.89)	41(60.29)		
BMI(kg/m ²)	22.51±2.67	23.14±2.89	1.237	0.219
手术时间(min)	247.65±25.34	226.89±21.58	4.885	<0.001
苏醒时间(min)	14.15±3.97	12.98±3.84	1.647	0.102
术前MMSE评分	28.49±0.31	28.60±0.36	1.781	0.078
NLR	16.13±4.65	11.46±4.09	5.894	<0.001
A β (pg/mL)	125.31±15.94	107.83±15.51	6.108	<0.001
IGF-1(pg/mL)	84.79±10.28	98.44±12.47	6.481	<0.001

0.774、0.779、0.794,三者联合检测的AUC为0.910,高于单一检测(P<0.05)。见表3、图1。

表3 血清NLR、A β 、IGF-1单独及联合检测对老年结直肠癌根治术患者发生POCD的预测价值

Table 3 The predictive value of serum NLR, A β , IGF-1 alone and combined detection for POCD in elderly patients undergoing radical resection of colorectal cancer

指标	临界值	AUC	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	95% CI	P值
NLR	16.04	0.774	0.498	65.0	84.8	0.690~0.859	<0.05
A β	107.05	0.779	0.448	80.9	63.9	0.697~0.860	<0.05
IGF-1	95.63	0.794	0.470	85.2	61.8	0.716~0.872	<0.05
联合检测		0.910	0.742	88.9	85.3	0.856~0.965	<0.05

表2 二元Logistic回归分析老年结直肠癌根治术患者发生POCD的影响因素

Table 2 Binary Logistic regression analysis of the influencing factors of POCD in elderly patients undergoing radical resection of colorectal cancer

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
高血压	否=0,是=1	0.428	0.367	1.360	1.534	0.747~3.150	0.244
文化程度	初中及以下=0,高中及以上=1	-0.543	0.231	5.526	0.581	0.369~0.914	0.019
手术时间	实际值	0.564	0.224	6.340	1.758	1.133~2.727	0.011
NLR	实际值	0.671	0.215	9.740	2.981	1.284~2.981	0.002
A β	实际值	0.224	0.087	6.629	1.251	1.055~1.484	0.010
IGF-1	实际值	-0.409	0.155	6.963	0.664	0.490~0.900	0.008

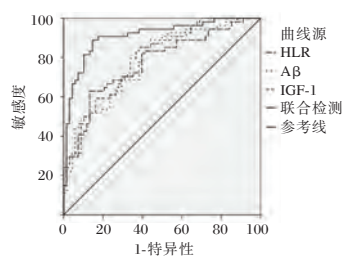


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

3 讨论

POCD是外科手术后的常见并发症之一,患者的年龄越高,POCD的发病率随之增长,且在所有患者中,老年患者受此并发症的影响最大,恢复期也最长,导致老年患者在手术后不仅身体恢复困难,心理状况也受到严重影响,已成为对老年患者康复和预后影响最大的术后风险之一^[9]。POCD产生的病理过程复杂,其分子途径与多种神经心理疾患密切相关,氧化应激反应、炎症、自噬功能异常、突触功能损害以及神经营养支持不足均在POCD的发生发展中起重要作用^[10]。

An等^[11]研究指出,炎症在认知损害的病理生理学中起重要作用,NLR水平上升会增加认知障碍发生风险,且检测NLR水平有助于判断中老年人诊断认知功能障碍。本研究显示,POCD组NLR水平高于非POCD组,且NLR水平上升是老年结直肠癌根治术患者发生POCD的危险因素,提示NLR与POCD的发展密切相关。其原因可能为,外科手术及疼痛会引发机体防御反应,致使中性粒细胞增多,其会通过受损的血脑屏障进入中枢,产生大量促炎性分子,从而加剧脑部的炎症,同时,手术的应激反应会导致淋巴细胞功能暂时受损,使其比例相对下降,最终导致NLR的上升^[12],而随炎症的加重,NLR亦随之升高,因而POCD风险增加。Požgain等^[13]研究发现,手术后的认知功能下降与A β 有关,手术会导致肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6等促炎因子释放增加,导致神经炎症,从而使A β 水平上升,最终引起认知功能障碍。本研究结果显示,POCD组A β 水平高于非POCD组,且A β 水平上升是老年结直肠癌根治术患者发生POCD的危险因素,与上述研究结果相符,提示了A β 诊断POCD的可能性。赵灿等^[14]通过动物实验研究发现,POCD大鼠模型的IGF-1信号通路处于下调状态,手术会使大鼠模型IGF-1

活性降低,导致认知功能障碍。本研究中,POCD组IGF-1水平低于非POCD组,且IGF-1水平降低是老年结直肠癌根治术患者发生POCD的危险因素,表明IGF-1水平影响POCD发生发展。其机制可能为低IGF-1水平反映机体神经保护物质无法维持神经元的正常状态,从而导致神经损伤和认知功能的损害,因此使POCD风险增加。

本研究发现,手术时间长是患者发生POCD的危险因素,文化程度高是患者发生POCD的保护因素。其原因可能为,较长的手术时间可能导致患者长时间处于低氧、缺血和代谢紊乱的环境,增加神经损伤的风险;文化程度高的患者可能更会通过学习了解疾病知识,应对术后刺激具有更多的认知处理策略和复原力,从而降低POCD发生率^[15]。进一步ROC曲线结果显示,血清NLR、A β 、IGF-1指标联合检测时对老年结直肠癌根治术患者发生POCD的AUC最高,说明联合三指标监测更有助于准确预测POCD发生。

综上所述,血清NLR、A β 、IGF-1水平异常可能与老年结直肠癌根治术患者发生POCD有关,对三者联合检测对预测术后发生POCD具有较好的应用价值。

参考文献

- [1] 代晨旭,张野.右美托咪定应用于老年结直肠癌根治术中对麻醉苏醒期及神经认知功能的保护作用[J].中国老年学杂志,2021,41(10):2093-2096.
- [2] 张亚飞,吴超,肖骥峰.目标导向容量治疗对老年结直肠癌根治术病人术后认知功能障碍的影响[J].临床外科杂志,2020,28(4):370-373.
- [3] Yong R, Meng Y. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, an independent risk factor for postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with gastric cancer[J]. Geriatr Gerontol Int, 2020,20(10):927-931.
- [4] 林晓峰,赵艳茹,黄子俊.右美托咪定对术后认知功能障碍大鼠脑中A β 蛋白沉积和突触间ACh传递的影响[J].脑与神经疾病杂志,2021,29(9):563-567.
- [5] Wang B, Lin X, Zhou J, et al. Insulin-like growth factor-1 improves postoperative cognitive dysfunction following splenectomy in aged rats[J]. Exp Ther Med, 2021,21(3):215.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J].中华外科杂志,2018,56(4):241-258.
- [7] Horvath B, Kloesel B, Todd MM, et al. The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System[J]. Anesthesiology, 2021,135(5):904-919.

(下转第1233页)

肺鳞状细胞癌组织 *PCBP1*、*GPSM2* 表达与 EMT、临床病理特征和预后的关系

章方莉¹ 赵欢² 刘珊^{2*}

[摘要] 目的 探究肺鳞状细胞癌组织聚(rC)结合蛋白1(*PCBP1*)、G蛋白信号调控因子2(*GPSM2*)表达与上皮-间质转化(EMT)、临床病理特征和预后的关系。方法 收集2019年1月至2023年1月联勤保障部队第九八四医院、火箭军特色医学中心及池州市人民医院收治的92例肺鳞状细胞癌患者活检或手术标本。采用逆转录多聚酶链反应(RT-PCR)法检测并比较肺鳞状细胞癌组织、癌旁组织*PCBP1*、*GPSM2* mRNA表达,分析肺鳞状细胞癌组织中*PCBP1*、*GPSM2*表达与EMT相关蛋白(β -catenin)、临床病理特征关系。随访1年后将患者分为预后良好组和预后不良组,比较两组肺鳞状细胞癌组织中*PCBP1*、*GPSM2* mRNA表达,绘制ROC曲线评估*PCBP1*、*GPSM2*表达对肺鳞状细胞癌患者预后不良的预测价值。结果 肺鳞状细胞癌组织中*PCBP1*表达显著低于癌旁组织,差异有统计学意义($t=6.502, P<0.05$);*GPSM2*表达显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($t=8.401, P<0.05$)。 β -catenin胞膜阳性见于肺鳞状细胞癌及癌旁组织,核阳性仅见于癌组织,且为灶状阳性表达。 $(P<0.05)$ 。spearman相关性分析,肺鳞状细胞癌组织中*PCBP1*与 β -catenin表达呈负相关,*GPSM2*与 β -catenin表达呈正相关($r=-0.3286, 0.445, P<0.05$)。肺鳞状细胞癌组织中*PCBP1*低表达、*GPSM2*高表达与分化程度、N分期、M分期、肺内转移相关($P<0.05$)。预后不良组*PCBP1* mRNA水平低于预后良好组,而*GPSM2* mRNA水平平均高于预后良好组,差异有统计学意义($t=6.639, 4.768, P<0.05$)。ROC曲线显示,*PCBP1*联合*GPSM2*预测肺鳞状细胞癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)最大,为0.924。结论 肺鳞状细胞癌组织中*PCBP1*低表达、*GPSM2*高表达与EMT相关蛋白、肿瘤分化程度、N分期、M分期、肺内转移及预后相关。

[关键词] 肺癌; *PCBP1*; *GPSM2*; 上皮-间质转化

Relationship between *PCBP1* and *GPSM2* expression and EMT, clinicopathological features and prognosis in lung squamous cell carcinoma

ZHANG Fangli¹, ZHAO Huan², LIU Shan^{2*}

(1. Department of Pathology, 984 Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Beijing, China, 100094; 2. Department of Pathology, Rocket Army Characteristic Medical Center, Xicheng, Beijing, China, 100088)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between the expression of poly (rC) -binding protein 1 (*PCBP1*) and G protein signal regulator 2 (*GPSM2*) in lung squamous cell carcinoma and epithelial-mesenchymal transition (EMT), clinicopathological features and prognosis. **Methods** Biopsy or surgical specimens were collected from 92 patients with lung squamous cell carcinoma who were admitted to the 984th Hospital of Joint Logistics Support Force, Rocket Force Characteristic Medical Center and Chizhou People's Hospital from January 2019 to January 2023. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect and compare the expression of *PCBP1* and *GPSM2* mRNA in lung squamous cell carcinoma tis-

基金项目:北京市卫生健康委关于首都卫生发展科研专项项目(首发2020-1-2022)

作者单位:1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八四医院病理科,北京100094

2. 火箭军特色医学中心病理科,北京100088

*通信作者:刘珊, E-mail:16249286@qq.com

sues and adjacent tissues. Additionally, the expression of *PCBP1* and *GPSM2* in lung squamous cell carcinoma tissues was analyzed in relation to EMT-related protein (β -catenin) and clinicopathological features. After 1 year of follow-up, the patients were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group. The expression of *PCBP1* and *GPSM2* mRNA in lung squamous cell carcinoma tissues was compared between the two groups. An ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of *PCBP1* and *GPSM2* expression for poor prognosis in patients with lung squamous cell carcinoma. **Results** The expression of *PCBP1* in lung squamous cell carcinoma was significantly lower than that in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($t=6.502$, $P<0.05$). The expression of *GPSM2* was significantly higher than that in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($t=8.401$, $P<0.05$). The positive expression of β -catenin membrane was found in lung squamous cell carcinoma and adjacent tissues, while the nuclear positive expression was only found in cancer tissues, and it was focal positive expression ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that *PCBP1* was negatively correlated with β -catenin expression in lung squamous cell carcinoma, and *GPSM2* was positively correlated with β -catenin expression ($r=-0.3286$, 0.445 , $P<0.05$). The low expression of *PCBP1* and the high expression of *GPSM2* in lung squamous cell carcinoma were related to the degree of differentiation, N stage, M stage and lung metastasis ($P<0.05$). The level of *PCBP1* mRNA in the poor prognosis group was lower than that in the good prognosis group, while the level of *GPSM2* mRNA was higher than that in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ($t=6.639$, 4.768 , $P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of *PCBP1* combined with *GPSM2* in predicting poor prognosis of patients with lung squamous cell carcinoma was the largest, which was 0.924. **Conclusion** The low expression of *PCBP1* and the high expression of *GPSM2* in lung squamous cell carcinoma are related to EMT-related proteins, tumor differentiation, N stage, M stage, pulmonary metastasis and prognosis.

[KEY WORDS] Lung cancer; *PCBP1*; *GPSM2*; Epithelial-mesenchymal transition

肺癌是临床常见的恶性肿瘤之一,肺非小细胞癌占肺癌的80%~85%,其中重要的组织学亚型是鳞状细胞癌^[1]。但临床大部分肺鳞状细胞癌患者确诊时已处于晚期,预后极差^[2]。因此,探索新的治疗靶点是临床工作者关注的重点。聚(rC)结合蛋白1(poly(C)-binding protein 1, *PCBP1*)基因在人类染色体的2p12-p13上,其可能通过反转录转座源于 *PCBP2* mRNA,然而, *PCBP2* 是一种癌基因,有研究^[3]显示, *PCBP1* 作为癌基因发挥作用,也有报道^[4]其作为抑癌基因起作用。Liu等^[5]提出 *PCBP1* 可能在预防非小细胞癌的上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)过程中发挥重要作用。G蛋白信号调节蛋白2(G-protein-signaling modulator 2, *GPSM2*)可通过控制C蛋白活性的蛋白参与细胞的有丝分裂^[6]。*GPSM2*的过表达被证实与多种恶性肿瘤的发生发展有关,且有研究提示沉默 *GPSM2* 通过诱导 Snail 表达促进非小细胞肺癌转移^[7]。本研究拟分析 *PCBP1*、*GPSM2* 在肺鳞状细胞癌组织中的表达情况,同时收集患者的EMT、病理特征及预后资料,进一步探讨其在肺鳞状细胞癌中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2019年1月至2023年1月联勤保障部队第九八四医院、火箭军特色医学中心及池州市人民医院收治的92例肺鳞状细胞癌患者活检或手术标本。纳入标准:①均行外科手术,术前未行化疗、放疗等其他治疗手段;②能提供足够的癌组织和癌旁组织(距离癌组织3 cm)样本进行相关检测。排除标准:①术前行新辅助治疗;②合并其他恶性肿瘤;③有远处转移并行姑息性手术。收集患者病例病理资料,包括年龄、性别、肿瘤最大径、分化程度、TNM分期、肝转移、肺内转移等,本研究已通过中国人民解放军联勤保障部队第九八四医院伦理委员会审批(2023-45-61)。所有患者均知情且签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 肺鳞状细胞癌组织、癌旁组织 *PCBP1*、*GPSM2* mRNA 表达

将TRIzol加入破碎的组织中提取总RNA,测定RNA浓度后, *PCBP1*:用试剂盒(塔克拉公司)反转录cDNA; *GPSM2*:取1 μ g总RNA按试剂盒

(PrimeScript RT)说明书将RNA反转录为cDNA。取3 μ L cDNA按说明书(SYBR Premix Ex Taq™ II Kit)加入引物进行逆转录多聚酶链反应(RT-PCR)。根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行计算。

1.2.2 肺鳞状细胞癌组织、癌旁组织EMT表达

应用免疫组织化学二步法,鼠抗人 β -catenin单克隆抗体均购自美国SantaCruz公司。石蜡包埋组织4 μ m,切片常规脱蜡至水,抗原修复,一抗过夜(4 $^{\circ}$ C),二抗30 min(37 $^{\circ}$ C),DAB(二氨基联苯胺, Diaminobenzidine)显色,予以蒸馏水中止反应,通过苏木素进行复染,盐酸乙醇分化,中性树胶封片。以阳性切片作为阳性对照,将磷酸盐缓冲液(PBS)作阴性对照。由2名资深病理医师独立观察评估免疫组织化学切片。将细胞膜出现棕黄色信号定义为 β -catenin膜表达阳性细胞,将细胞核出现棕黄色细胞定义为 β -catenin核表达阳性细胞,计算10个400倍视野的阳性细胞数,以阳性肿瘤细胞百分比 $\geq 5\%$ 判定为阳性,其余为阴性,计算阳性率^[8]。

1.2.3 PCBP1、GSPM2表达及分组

根据肺鳞状细胞癌组织中PCBP1 mRNA表达中位数(0.73)将患者分为低表达组($<0.73, n=46$)和高表达组($\geq 0.73, n=46$);GSPM2 mRNA表达中位数(5.26)将患者分为低表达组($<5.26, n=46$)和高表达组($\geq 5.26, n=46$)。

1.3 随访及预后分组

所有患者通过门诊、电话进行为期1年的随访,随访截止至2024年1月或患者死亡。将随访期间死亡病例划分为预后不良组($n=19$),其余纳入预后良好组($n=73$)。

1.4 统计学方法

应用SPSS 21.0软件完成数据处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用独立样本 t 检验;spearman相关性分析肺鳞状细胞癌组织中PCBP1、GSPM2表达与EMT的关系;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估肺鳞状细胞癌组织中PCBP1、GSPM2表达对患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌旁组织和肺鳞状细胞癌组织中PCBP1、GSPM2及EMT表达情况比较

肺鳞状细胞癌组织中PCBP1表达显著低于癌旁组织,而GSPM2表达显著高于癌旁组织,差异

有统计学意义($P < 0.05$)。 β -catenin胞膜阳性见于肺鳞状细胞癌及癌旁组织,核阳性仅见于癌组织,且为灶状阳性表达。 $(P < 0.05)$ 。见表1。

表1 癌旁组织和肺鳞状细胞癌组织中PCBP1、GSPM2及EMT表达情况比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 1 The expression of PCBP1, GSPM2 and EMT in paracancerous tissues and lung squamous cell carcinoma tissues were compared $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组织	n	PCBP1 mRNA	GSPM2 mRNA	β -catenin 核阳性率(%)
癌旁组织	92	0.82 \pm 0.10	4.23 \pm 1.69	0.00(0/92)
肺鳞状细胞癌组织	92	0.65 \pm 0.23	6.53 \pm 2.01	10.87(10/92)
t/χ^2 值		6.502	8.401	10.575
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 肺鳞状细胞癌组织中PCBP1、GSPM2表达与EMT的关系

spearman相关性分析,肺鳞状细胞癌组织中PCBP1与 β -catenin表达呈负相关($r = -0.329, P < 0.05$),GSPM2与 β -catenin表达呈正相关($r = 0.445, P < 0.05$)。

2.3 肺鳞状细胞癌组织中PCBP1、GSPM2 mRNA表达与病理特征的关系

肺鳞状细胞癌组织中PCBP1低表达、GSPM2高表达与肿瘤分化程度、N分期、M分期、肺内转移比较差异有统计学意义($P < 0.05$);与年龄、性别、肿瘤最大径、T分期、肝转移比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.4 肺鳞状细胞癌组织中PCBP1、GSPM2 mRNA表达与预后的关系

预后不良组PCBP1 mRNA水平低于预后良好组,而GSPM2 mRNA水平均高于预后良好组($P < 0.05$)。见表3。

2.5 肺鳞状细胞癌组织中PCBP1、GSPM2表达对患者预后的预测价值

ROC曲线显示,PCBP1联合GSPM2预测肺鳞状细胞癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)最大,为0.924,优于单一检测($P < 0.05$)。见表4、图1。

3 讨论

在国内肺癌发病率、病死率均高于全球平均水平,且呈低龄化趋势^[9]。其中,肺鳞状细胞癌发病率排名第二。目前该疾病的治疗手段包括手术、化疗、放疗等,但预后仍不理想^[10]。近年来肺癌相关研究较多,非小细胞肺癌的相关靶点有表

表2 肺鳞状细胞癌组织中 *PCBP1*、*GPSM2* mRNA 表达与病理特征的关系 [n(%)]

Table 2 The relationship between the expression of *PCBP1*, *GPSM2* mRNA and pathological features in lung squamous cell carcinoma tissues [n(%)]

病理特征	n	<i>PCBP1</i> 低表达	χ^2 值	P值	<i>GPSM2</i> 高表达	χ^2 值	P值
年龄(岁)							
<50	11	5(10.87)	0.103	0.748	7(15.22)	0.929	0.335
≥50	81	41(89.13)			39(84.78)		
性别							
男	41	22(47.83)	0.396	0.529	25(54.35)	3.564	0.059
女	51	24(52.17)			21(45.65)		
肿瘤最大径(cm)							
<5	80	38(82.61)	1.533	0.216	37(80.43)	3.450	0.063
≥5	12	8(17.39)			9(19.57)		
分化程度							
高、中分化	67	28(60.87)	6.646	0.010	29(63.04)	4.449	0.035
低分化	25	18(39.13)			17(36.96)		
T分期							
T1	34	17(36.96)	0.097	0.925	15(32.61)	0.907	0.364
T2	27	13(28.26)			14(30.43)		
T3	19	10(21.74)			10(21.74)		
T4	12	6(13.04)			7(15.22)		
N分期							
N0	64	26(56.52)	2.446	0.015	28(60.87)	2.340	0.019
N1	6	4(8.70)			5(10.87)		
N2	16	14(30.43)			13(28.26)		
N3	6	2(4.35)			2(4.35)		
M分期							
M0	69	39(84.78)	4.696	0.030	40(86.96)	7.014	0.008
M1	23	7(15.22)			6(13.04)		
肝转移							
是	15	5(32.60)	1.991	0.158	6(13.04)	0.716	0.397
否	77	41(67.39)			40(86.96)		
肺内转移							
是	12	10(21.74)	6.133	0.013	11(23.91)	9.583	0.002
否	80	36(78.26)			35(76.09)		

表3 肺鳞状细胞癌组织中 *PCBP1*、*GPSM2* mRNA 表达与预后的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The relationship between *PCBP1*, *GPSM2* mRNA expression and prognosis in lung squamous cell carcinoma ($\bar{x} \pm s$)

指标	预后良好组 (n=73)	预后不良组 (n=19)	t值	P值
<i>PCBP1</i> mRNA	0.70±0.15	0.45±0.13	6.639	<0.001
<i>GPSM2</i> mRNA	6.08±1.79	8.24±1.63	4.768	<0.001

表皮生长因子受体(EGFR)及其抑制剂、成纤维生长因子受体1(FG-FR1)及其抑制剂等。随着临床诊断及治疗技术的改善,驱动基因阳性的非小细胞肺癌患者经过靶向治疗生存期有所延长,但由于存在获得性耐药,5年存活率仍低于10%^[11];而驱动基因阴性的非小细胞肺癌患者无法进行靶向治疗,仍以化疗为主,生存获益有限^[12]。因此,探索

表4 肺鳞状细胞癌组织中 *PCBP1*、*GPSM2* 表达对患者预后的预测价值

Table 4 The predictive value of *PCBP1* and *GPSM2* expression in lung squamous cell carcinoma for the prognosis of patients

指标	AUC	截断值	95% CI	敏感度	特异度	P值
<i>PCBP1</i> mRNA	0.875	1.105	0.791-0.958	0.789	0.863	<0.001
<i>GPSM2</i> mRNA	0.799	7.115	0.702-0.896	0.699	0.737	<0.001
两者联合	0.924		0.865-0.982	0.842	0.877	<0.001

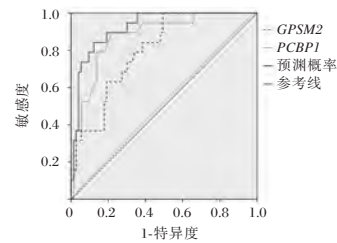


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

新的、有效的治疗靶点,对肺鳞状细胞癌患者进行个体化治疗,评估患者预后,对提高此类患者生存期具有重要的现实意义。

至今尚未明确肺鳞状细胞癌的发病机制,但部分研究^[13]已表明癌基因的复杂调控在多种恶性肿瘤的进展过程发挥重要作用,同时也是诱发肺鳞状细胞癌患者不良预后的重要因素之一。*PCBP1* 位于细胞质、细胞核,这也提示了它在细胞质、细胞核中发挥多种作用。最新研究^[14]显示,*PCBP1-AS1* 的敲低显著促进了肺腺癌细胞的迁移和侵袭。在乳腺癌中,*GPSM2* 通过调控 PSD-95/Dlg/ZO-1 结合激酶(PBK)干扰癌细胞的分化,在乳腺癌细胞中检测到 *GPSM2* 过表达,说明患者预后不良^[15]。EMT 表现为部分上皮细胞的细胞黏附功能缺陷,导致细胞活动性增强并转化为间质细胞,与肿瘤转移等有关。EMT 的标志性变化是 β -catenin 的细胞核表达升高。本研究显示,在肺鳞状细胞癌组织中 β -catenin 胞核表达较癌旁组织升高,且与 *PCBP1*、*GPSM2* 密切相关。提示 *PCBP1*、*GPSM2* 两者可能通过影响 β -catenin 的表达引起肿瘤细胞之间的黏附功能缺失,增加基底膜的降解,介导肿瘤细胞的侵袭、转移。本研究显示,*PCBP1* 低表达、*GPSM2* 过表达与与肿瘤分化程度、N分期、M分期、肺内转移相关。可能是由于 *PCBP1*、*GPSM2* 的异常表达使机体肿瘤细胞相关凋亡受到感染,从而加快了肿瘤细胞的侵袭与

迁移过程。Liu等^[5]的研究揭示,PCBP1低表达与E-cadherin表达的降低和波形蛋白表达的升高相关,且PCBP1高表达与更好的预后相关,提示PCBP1可能在阻止肺癌细胞ETM过程中发挥重要作用,有望成为抑制肺癌转移的有前景的治疗靶点。本研究随访1年后也发现,预后不良组PCBP1 mRNA水平低于预后良好组,而GPSM2 mRNA水平高于预后良好组;进一步绘制ROC曲线发现,PCBP1、GPSM2的AUC均>0.7,且两者联合预测肺鳞状细胞癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)最大,为0.921。以上证据支持PCBP1、GPSM2共同参与了肺鳞状细胞癌的恶化过程,有望成为病情监测、预后评估的新型肿瘤标志物,值得深入分析。

综上所述,肺鳞状细胞癌中PCBP1呈低表达、GPSM2呈高表达,且与EMT相关蛋白、肿瘤分化程度、N分期、M分期、肺内转移及预后相关,有望成为肺癌预后不良评估指标,并且可能作为新型治疗靶点的潜能。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Osmani L, Askin F, Gabrielson E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): moving from targeted therapy to immunotherapy [J]. Semin Cancer Biol, 2018, 52(1):103-109.
- [3] Peng K, Chen X, Lin A, et al. PolyC- RNA-binding protein 1 (PCBP1) enhances tropomyosin3 (TPM3) mRNA stability to promote the progression of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Bioengineered, 2022, 13(4):8581-8592.
- [4] Guo J, Jia R. Splicing factor poly (rC)-binding protein 1 is a novel and distinctive tumor suppressor [J]. J Cell Physiol, 2018, 234(1):3341.
- [5] Liu Y, Gai L, Liu J, et al. Expression of poly (C)-binding protein 1 (PCBP1) in NSCLC as a negative regulator of EMT and its clinical value [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 1; 8(6):7165-72.
- [6] Campbell AP, Smrcka AV. Targeting G protein-coupled receptor signalling by blocking G proteins [J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(11):789-803.
- [7] Deng M, Liu B, Zhang z, et al. Knockdown of G-protein-signaling modulator 2 promotes metastasis of non-small-cell lung cancer by inducing the expression of Snail [J]. Cancer Sci, 2020, 111(9):3210-3221.
- [8] 李霞,徐美林,耿华,等. Gli-1与EMT相关蛋白在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(24):1232-1237.
- [9] 敬世霞,苏明萍,袁映红. 川东北地区3146例新发肺癌病例特征分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(11):1397-1400.
- [10] 柏昆,张铭,剧素贞,等. 增强CT检查联合EGFR、NSE及SCC检测在肺癌诊断及预后评估中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(12):2121-2124+2129.
- [11] 张语涵,张耀帅,牛雯雯,等. 阿美替尼对非小细胞肺癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(10):1045-1053.
- [12] Callegari D, Ranaghan KE, Woods CJ, et al. L718Q mutant EGFR escapes covalent inhibition by stabilizing a non-reactive conformation of the lung cancer drug osimertinib [J]. Chem Sci, 2018, 9(10):2740-2749.
- [13] 杨燕,张利绒. 肺鳞状细胞癌和肺腺癌差异表达基因[J]. 内蒙古大学学报(自然科学版), 2020, 51(4):392-401.
- [14] Li Z, Pan C, Wang Z, Deng X, et al. LncRNA PCBP1-AS1 correlated with the functional states of cancer cells and inhibited lung adenocarcinoma metastasis by suppressing the EMT progression [J]. Carcinogenesis, 2021, 42(7):931-939.
- [15] Deng M, Zhang Z, Liu B, et al. Localization of GPSM2 in the Nucleus of Invasive Breast Cancer Cells Indicates a Poor Prognosis [J]. Front Oncol, 2020, 10:227.

(上接第1228页)

- [8] 张雪卫,傅强. 脑脊液中β淀粉样蛋白42和神经丝轻链蛋白水平与术后神经认知功能障碍的相关性:基于90例66~78岁患者[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(4):574-578.
- [9] 林智平,陈妍,王兰兰,等. 外周血S100A9水平和老年宫颈癌患者术后认知功能障碍发生的关系[J]. 中国医药科学, 2021, 11(14):18-21.
- [10] 秦晓宇,王春爱. 术后认知功能障碍新机制铁死亡的研究进展[J]. 生命科学研究, 2022, 26(6):501-508.
- [11] An P, Zhou X, Du Y, et al. Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio with Mild Cognitive Impairment in Elderly Chinese Adults: A Case-control Study [J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(14):1309-1315.
- [12] 谢辉兰,张民皓,马丽丽,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对老年胃癌根治术患者术后早期认知功能的预测价值[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(11):1130-1133.
- [13] Požgain Z, Dulić G, Kondža G, et al. Is postoperative cognitive decline after cardiac surgery associated with plasma beta amyloid 1-42 levels? [J]. J Cardiothorac Surg, 2022, 17(1):6.
- [14] 赵灿,付志杰,张乐,等. β-石竹烯通过上调海马胰岛素生长因子-1缓解小鼠围术期神经认知障碍的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(10):1927-1930.
- [15] 郭飞,高昌俊,袁方明,等. 老年肺癌患者术后远期认知功能及其影响因素调查分析[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(7):1256-1261.

术前血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 检测在心脏瓣膜置换术患者术后预后中的预测作用

高阳* 朱玉 吕妍 廉洁 秦欣欣

[摘要] **目的** 分析术前血清高敏肌钙蛋白 I (hs-TnI)、同型半胱氨酸 (Hcy) 及脑钠肽 (BNP) 检测在心脏瓣膜置换术 (CVR) 患者术后预后中的预测作用。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月间郑州市第七人民医院收治的行 CVR 术患者 132 例。术后行 1 年随访, 分析随访情况并分组; 比较无不良事件组、不良事件组血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 水平; 为识别影响 CVR 术患者预后的独立危险因素, 首先筛选 NYHA 分级、LVEF、hsTnI、Hcy 和 BNP 等潜在因素, 并进行单因素分析。随后, 采用逐步前进法的多因素二元 Logistic 回归分析, 深入探讨这些因素对患者预后的独立影响。**结果** 132 例接受 CVR 术治疗的患者在随访终止时, 101 例患者未发生不良事件 (即无不良事件组), 31 例患者发生不良事件 (即不良事件组)。不良事件组中, 人工瓣膜功能衰退 2 例、瓣周漏 1 例、人工瓣膜性心内膜炎 1 例、再次更换瓣膜 1 例、出血 6 例、血栓栓塞 3 例、恶性心律失常 15 例、出现死亡 2 例, 共计发生率为 23.48% (31/132)。不良事件组血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 水平均显著高于无不良事件组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。单因素二元 Logistic 回归分析显示, NYHA 分级、LVEF、hsTnI、Hcy、BNP 是影响 CVR 患者预后的影响因素 ($P < 0.05$)。多因素二元 Logistic 回归分析显示, NYHA 分级为 III~IV 级、LVEF < 45%、术前血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 水平升高是影响 CVR 患者术后不良事件发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 术前血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 检测在 CVR 术患者术后预后中具有重要的预测作用, 术前上述生物标志物水平升高可能提示患者存在较高的不良事件风险。因此, 在临床工作中, 应加强对术前血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 的监测和评估, 以便及时发现并处理潜在的风险因素, 从而提高 CVR 术后患者的预后质量。

[关键词] hsTnI; Hcy; BN; 心脏瓣膜置换术

Predictive role of preoperative serum hsTnI, Hcy and BNP in postoperative prognosis of patients undergoing heart valve replacement

GAO Yang*, ZHU Yu, LV Yan, LIAN Jie, QIN Xinxin

(Department of Cardiovascular Surgery, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the predictive role of preoperative serum high-sensitivity troponin I (hs-TnI), homocysteine (Hcy) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients undergoing heart valve replacement (CVR). **Methods** 132 patients who underwent CVR from January 2020 to January 2023 at Zhengzhou Seventh People's Hospital were selected. Follow-up was performed for one-year post-operation, and the follow-up was analyzed and grouped. The levels of serum hsTnI, Hcy and BNP were compared between the non-adverse event group and the adverse event group. In order to identify the independent risk factors affecting the prognosis of patients undergoing CVR, potential factors such as NYHA grade, LVEF, hsTnI, Hcy and BNP were screened, and univariate analysis was conducted. Subsequently, stepwise multivariate binary logistic regression analysis was used to explore the independent influence of these factors on the prognosis of patients. **Results** Out of the 132 patients who underwent CVR, 101 experienced no adverse events at the end of

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2022020865)

作者单位: 郑州市第七人民医院心血管外科, 河南, 郑州 450000

*通信作者: 高阳, E-mail: qygy2008@126.com

the follow up period (i.e., the no-adverse-event group) and 31 experienced adverse events (i.e., the adverse-event group). In the adverse events group, there were 2 cases of prosthetic valve failure, 1 case of perivalvular leakage, 1 case of prosthetic valve endocarditis, 1 case of valve replacement again, 6 cases of haemorrhage, 3 cases of thromboembolism, 15 cases of malignant arrhythmia, and 2 cases of emergence of death, with a total incidence rate of 23.48% (31/132). Serum hsTnI, Hcy and BNP levels in the adverse-event group were significantly higher than those in the no-adverse-event group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Based on univariate binary logistic regression analysis, the influential factors affecting the prognosis of CVR patients ($P<0.05$) were NYHA classification, LVEF, hsTnI, Hcy, and BNP. Multifactorial binary logistic regression analysis, using the presence or absence of adverse events as the dependent variable (0=no adverse events, 1=adverse events), revealed that NYHA class III~IV, LVEF<45%, and elevated levels of serum hsTnI, Hcy, and BNP were independent risk factors affecting the occurrence of postoperative adverse events in patients with CVR ($P<0.05$). **Conclusion** Serum hsTnI, Hcy and BNP tests play a crucial role in the postoperative prognosis of patients undergoing CVR. Elevated levels of these biomarkers may indicate a higher risk of adverse events. Therefore, it is important to enhance monitoring and assessment of serum levels of hsTnI, Hcy and BNP in the clinic. This will help in detecting potential risk factors promptly, ultimately improving the prognosis of CVR surgery.

[KEY WORDS] HsTnI; Hcy; BN; Heart valve replacement

心脏瓣膜病是常见的心脏疾病之一,其主要治疗手段是心脏瓣膜置换术(Cardiac Valve Replacement, CVR),但患者术后仍面临较大的死亡风险^[1]。为了更准确地预测患者术后预后情况,医学界一直在寻找有效的生物标志物。其中,高敏肌钙蛋白I(high-sensitivity troponin I, hs-TnI)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)等生物标志物因其独特的生物学特性和临床价值,备受临床关注^[2]。本文旨在分析术前血清hsTnI、Hcy及BNP检测在心脏瓣膜置换术患者术后预后中的预测作用,以期准确地评估患者的心肌损伤程度、心血管风险及心脏功能状态,为医生提供患者术后恢复情况的预测信息,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年1月间郑州市第七人民医院收治的行CVR术患者132例。纳入标准:①术前经心脏彩超检查确诊为瓣膜病变^[3],且行CVR术;②年龄、性别、体重等基本信息齐全;③术后随访资料完整;④同期未接受冠状动脉旁路移植术。排除标准:①伴有其他严重心脏疾病,如心肌病、先天性心脏病;②合并恶性肿瘤或其他严重疾病;③既往行其他心脏手术者;④伴有严重感染性疾病。本研究经本院医学伦理委员会批准,且患者及家属知晓本研究并同意。

其中男78例、女54例,平均年龄(56.39±10.25)岁,原发病:风湿性心脏瓣膜54例、感染性心内膜炎34例,缺血性心脏瓣膜病26例,退行性心脏瓣膜病18例,术前NYHA分级:I~II级88例,III~IV级44例。

1.2 方法

1.2.1 血清hsTnI、Hcy及BNP检测

于CVR术前12h内,采集患者外周静脉血3mL,置于Microfuge 16台式微量离心机(贝克曼库尔特公司)进行离心,转速3500r/min、离心时间15min、离心半径9cm,分离血清,置于-80℃保存。采用化学发光微粒子免疫检测hsTnI,(维百奥(北京)生物科技有限公司);采用循环酶法检测Hcy(艾美捷科技有限公司);采用发光免疫法检测BNP(广州万孚生物技术股份有限公司)。

1.2.2 随访及分组

所有患者行1年随访,起始随访时间设定为患者出院后的第1个月,之后,按照1次/月的频率连续随访,直至2024年1月,方式包括电话沟通和门诊复查。在随访过程中,详细记录发生不良预后的患者数量、失访的患者数量以及医生的诊断结果等信息。不良预后事件,具体涵盖人工瓣膜功能衰退、瓣周漏、人工瓣膜性心内膜炎、需要二次手术、再次更换瓣膜、各类出血事件(如脑出血、胃出血、牙龈出血等)、血栓栓塞、恶性心律失常及这些事件导致的死亡等^[4]。若患者失访、拒绝访问、中途退出或死于与研究无关的原因,则被定义为

删失。将随访期间出现不良预后事件的患者归为不良事件组,而治疗后病情得到改善的患者则归为无不良事件组。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据,正态计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐性时采用独立样本 *t* 检验;通过单因素分析和逐步前进法多因素二元 Logistic 回归分析筛选死亡危险因素,纳入标准为 0.05,剔除标准为 0.10。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况

132 例接受 CVR 术治疗的患者在随访终止时,无患者删失。其中 101 例患者未发生不良事件(即无不良事件组),31 例患者发生不良事件(即不良事件组)。不良事件组中,人工瓣膜功能衰退 2 例、瓣周漏 1 例、人工瓣膜性心内膜炎 1 例、再次更换瓣膜 1 例、出血 6 例、血栓栓塞 3 例、恶性心律失常 15 例、出现死亡 2 例,共计发生率为 23.48%(31/132)。

2.2 无不良事件组、不良事件组血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 水平比较

不良事件组血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 水平均显著高于无不良事件组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 132 例 CVR 患者术后不良事件发生的单因素分析

单因素二元 Logistic 回归分析先死, NYHA 分级、LVEF、hsTnI、Hcy、BNP 是影响 CVR 患者预后的影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 132 例 CVR 患者术后不良事件发生的多因素分析

多因素二元 Logistic 回归分析中,以有无不良事件发生为因变量(0=无不良事件,1=不良事件),结果

表 1 无不良事件组、不良事件组血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum hsTnI, Hcy and BNP levels between the no-adverse-event group and adverse-event group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hsTnI(pg/mL)	Hcy(μ mol/L)	BNP(pg/mL)
无不良事件组	101	31.37 \pm 7.42	24.55 \pm 5.39	173.66 \pm 31.25
不良事件组	31	50.65 \pm 10.49	34.86 \pm 7.76	339.20 \pm 65.96
<i>t</i> 值		11.408	8.340	19.243
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

显示, NYHA 分级为 III~IV 级、LVEF<45%、术前血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 水平升高是影响 CVR 患者术后不良事件发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 132 例 CVR 患者术后不良事件发生的多因素二元 Logistic 回归分析

Table 3 Multifactorial binary logistic regression analysis of postoperative adverse events in 132 CVR patients

变量	赋值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
NYHA 分级	0=I~II 级, 1=III~IV 级	1.377	1.059~2.145	<0.001
LVEF	0=<45%, 1= \geq 45%	1.770	1.543~3.699	<0.001
hsTnI	0=降低, 1=升高	1.652	1.476~3.272	<0.001
Hcy	0=降低, 1=升高	1.433	1.250~2.846	<0.001
BNP	0=降低, 1=升高	1.850	1.405~3.785	<0.001

3 讨论

CVR 作为治疗心脏瓣膜病变的重要手术方式,其术后患者的预后状况一直备受关注。国内研究提示,重症 CVR 患者围术期的病死率约为 4.76%,出院患者不良预后的发生率约为 41.1%^[5]。本次研究中,共有 132 例患者接受 CVR 术,并在随访终止时进行评估。结果显示,101 例患者未发生不良事件,被归为无不良事件组;而 31 例患者出现不同类型的不良事件,构成不良事件组。这一数据明显低于既往报道的出院患者不良预后发生率(41.1%),分析可能与手术技术的进步、术前评估

表 2 132 例 CVR 患者术后不良事件发生的单因素二元 Logistic 回归分析

Table 2 One-way binary logistic regression analysis of the occurrence of postoperative adverse events in 132 CVR patients

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
年龄(\geq 60 岁 vs <60 岁)	0.008	0.206	0.031	1.522	0.659~1.796	0.560
性别(男 vs 女)	0.036	0.142	3.052	1.439	0.702~1.658	0.066
NYHA 分级(III~IV 级 vs I~II 级)	0.399	0.194	4.886	1.466	1.025~2.421	0.030
LVEF(\geq 45% vs <45%)	0.678	0.105	9.665	1.533	1.120~2.587	<0.001
LVEDD(\geq 70 mm vs <70 mm)	0.463	0.148	2.669	1.029	0.856~1.345	0.060
hsTnI(升高 vs 降低)	1.563	0.241	11.265	1.569	1.222~2.634	<0.001
Hcy(升高 vs 降低)	1.863	0.208	10.689	1.602	1.342~2.853	<0.001
BNP(升高 vs 降低)	1.453	0.166	12.458	1.633	1.483~2.776	<0.001

的完善、术后管理的改进以及患者自我管理能力的提高等多种因素有关。然而,尽管不良事件的总发生率有所降低,但仍需关注并预防 CVR 术后常见并发症,如出血、血栓栓塞和恶性心律失常等。

hsTnI 是一种心肌特异性标志物,通过监测术前血清 hsTnI 水平,可以及时发现心肌损伤,预测术后心功能不全的发生,从而指导临床治疗^[5]。一项针对 CVR 术患者的研究^[6]发现,术前血清 hsTnI 水平升高与 CVR 术患者术后心功能不全的高发生率密切相关。Hcy 是一种身体消化蛋白质时产生的物质,与血管内皮细胞损伤、血管平滑肌细胞增殖等过程密切相关,高水平 Hcy 可能会增加心血管疾病的风险^[7]。当 CVR 术患者术前 Hcy 水平升高时,可能意味着血管内皮细胞已经受到损伤,血管功能出现异常,可能增加术后不良事件的风险,如心功能不全、血栓形成等^[8]。BNP 是一种由心室细胞分泌的激素,主要用于反映心脏的功能状态^[9]。在心室负荷过重或扩张时,BNP 水平会升高^[10-11]。有研究^[12]证实,术前血清 BNP 水平升高与 CVR 术患者术后心功能不全和心力衰竭的发生密切相关。本次研究发现,不良事件组术前血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 水平均显著高于无不良事件组,说明术前血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 水平变化可能与术后不良事件的发生密切相关。故在 CVR 术后管理中,应密切关注术前上述生物标志物的水平变化,对异常升高患者,及早采取干预措施,降低不良事件的发生。

行单因素二元 Logistic 回归分析,发现术前 NYHA 分级、LVEF、hsTnI、Hcy、BNP 是影响 CVR 患者预后的影响因素。上述因素可直接或间接地反映患者心脏功能、心肌损伤和代谢状态。其中 NYHA 分级和 LVEF 反映心脏功能的状况;hsTnI 和 BNP 作为心肌损伤的标志物,可直接反映心肌细胞的损伤程度;而 Hcy 则可反映患者体内代谢的异常状态^[13-14]。进一步多因素二元 Logistic 回归分析,发现 NYHA 分级为 III~IV 级、LVEF<45%、术前血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 水平升高是影响 CVR 患者术后不良事件发生的独立危险因素。结果提示,评估 CVR 患者预后时,需要综合考虑上述独立危险因素,以便为患者制定更加精准的治疗方案。

综上所述,术前血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 检测在 CVR 术患者术后预后中具有重要的预测作用,术前上述生物标志物水平升高可能提示患者存在

较高的不良事件风险。因此,在临床工作中,应加强对术前血清 hsTnI、Hcy 及 BNP 的监测和评估,以便及时发现并处理潜在的风险因素,从而提高 CVR 术后患者的预后质量。

参考文献

- [1] 刘然,严婷婷,陈琪,等.行经导管主动脉瓣置换术的主动脉瓣狭窄患者心脏康复实践与探索[J].中国胸心血管外科临床杂志,2022,29(12):1567-1573.
- [2] 黄晓佳,梅敏,李成德,等.脑钠肽、同型半胱氨酸及肌钙蛋白 I 在慢性心力衰竭中的表达及临床意义[J].检验医学与临床,2016,13(13):1852-1854.
- [3] 雷佳瑞.超声心动图评价心脏瓣膜病患者心功能与心肌受损的研究进展[J].临床超声医学杂志,2018,20(2):114-117.
- [4] Zaninotto M, Padoan A, Mion MM, et al. Short-term biological variation and diurnal rhythm of cardiac troponin I (Access hs-TnI) in healthy subjects[J]. Clin Chim Acta, 2020, 504:163-167.
- [5] 汤佳美,奚佳颖,阚通,等.心脏彩超检查联合血清 BNP、ALB、CysC 在慢性心力衰竭患者预后评估中的临床价值分析[J].现代生物医学进展,2022,22(19):3655-3659.
- [6] 陈志丹,杨俊波,胡知朋,等.主动脉夹层围手术期及远期全因死亡率的影响因素分析[J].中国中西医结合急救杂志,2023,30(2):191-195.
- [7] 李开,饶莉.线粒体自噬的分子生物学过程及其在心脏疾病中的作用[J].心血管病学进展,2022,43(3):222-224+228.
- [8] 周倩,邹小华,王丰,等.心脏瓣膜置换术患者术中体外循环后并行时间的影响因素[J].贵州医科大学学报,2022,47(1):85-89+95.
- [9] Lam CSP, Castillo R, Ho DT, et al. High-sensitivity troponin I for cardiovascular risk stratification in the general asymptomatic population: Perspectives from Asia-Pacific[J]. Int J Cardiol, 2019,282:93-98.
- [10] Chen Y, Chan YH, Chung HY, et al. Cardiovascular events prediction by left ventricular longitudinal strain and serum high-sensitivity troponin I in patients with axial spondyloarthritis[J]. Clin Rheumatol, 2020,39(11):3373-3382.
- [11] 潘永青,潘玲,陈航,等.同型半胱氨酸与心脏瓣膜置换术后急性肾损伤发生的关系[J].中华肾脏病杂志,2019,35(8):588-595.
- [12] 陈兴华,韩露,王丽媛,等.瓣膜置换术同期射频消融和左心耳闭合对心脏瓣膜病合并心房颤动患者预后的影响[J].中国医药,2023,18(10):1461-1465.
- [13] 李芳,吴红艳,丁雪茹,等.术前血清半乳糖凝集素-3 及氨基末端 B 型脑钠肽水平与心脏瓣膜置换术后即刻人工瓣膜功能异常的相关性[J].心肺血管病杂志,2021,40(3):249-253.
- [14] Castro-Portillo E, López-Izquierdo R, Sanz-García A, et al. Role of prehospital point-of-care N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute life-threatening cardiovascular disease[J]. Int J Cardiol, 2022,364:126-132.

外周血淋巴细胞、LMR、IL-6对脓毒血症预后的预测价值

程琦 朱峰 周碧*

[摘要] **目的** 探讨脓毒血症外周血淋巴细胞、淋巴细胞/单核细胞(LMR)、白细胞介素-6(IL-6)水平及三者对脓毒血症预后的预测价值。**方法** 选取2020年1月至2022年12月安徽省宿州市立医院儿童感染科收治的120例脓毒血症患儿临床资料,按病情分为轻症组(76例)、重症组(44例)。比较两组外周血淋巴细胞、LMR、IL-6水平;按10天转归情况将脓毒血症患者分为预后良好组(79例)和预后不良组(41例),比较两组上述血清指标、血常规[白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子(TNF- α)]水平、急性生理及慢性健康状况II(APACHE II)和儿童序贯器官衰竭(p-SOFA)评分,并分析影响脓毒血症预后的相关因素及外周血淋巴细胞、LMR、IL-6水平对脓毒血症预后的预测价值。**结果** 轻症组外周血淋巴细胞、LMR水平高于重症组($t=7.033, 4.828, P<0.05$),IL-6低于重症组,差异均有统计学意义($t=6.880, P<0.05$);预后良好组外周血淋巴细胞、LMR均高于预后不良组($t=6.915, 5.932, P<0.05$),APACHE II、p-SOFA评分及IL-6、CRP、PCT、TNF- α 水平低于预后不良组,差异均有统计学意义(5.552, 7.893, 6.778, 17.540, 14.868, 12.296, $P<0.05$);外周血淋巴细胞、LMR、IL-6、CRP、PCT、TNF- α 及APACHE II和p-SOFA均是引起预后不良的独立影响因素($P<0.05$);外周血淋巴细胞、LMR、IL-6对脓毒血症预后的联合预测效能高于单一检测(AUC=0.957, $P<0.05$)。**结论** 外周血淋巴细胞、LMR、IL-6在脓毒血症患儿中表达异常且均为其预后不良影响因素,三者联合预测对脓毒血症预后具有重要的预测价值。

[关键词] 白细胞介素-6;外周血淋巴细胞;淋巴细胞/单核细胞;脓毒血症;预后

Prognostic value of peripheral blood lymphocytes, LMR and IL-6 in sepsis

CHENG Qi, ZHU Feng, ZHOU Bi*

(Department of Pediatrics, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Anhui, China, 234000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the levels of lymphocyte, lymphocyte/monocyte (LMR) and interleukin-6 (IL-6) in peripheral blood of sepsis and their prognostic value. **Methods** The clinical data of 120 children with sepsis admitted to the Pediatric Infection Department of Suzhou Municipal Hospital in Anhui Province from January 2020 to December 2022 were retrospectively collected. They were divided into a mild group (76 cases) and a severe group (44 cases) based on their disease conditions. The levels of peripheral blood lymphocytes, LMR and IL-6 were compared between the two groups. Based on a 10-day outcome, the patients with sepsis were further divided into a good prognosis group (79 cases) and a poor prognosis group (41 cases). The above serum indicators, blood routine [including white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor (TNF- α)] levels, acute physiological and chronic health status II (APACHE II) and childhood sequential organ failure (p-SOFA) scores were compared between the two groups. The prognostic factors of sepsis and the prognostic value of lymphocyte, LMR and IL-6 levels in peripheral blood were analyzed. **Results** The levels of peripheral blood lymphocytes and LMR in mild patients were higher than those in severe patients ($t=7.033, 4.828, P<0.05$), and IL-6 was lower than in severe patients, with statistical significance ($t=6.880, P<0.05$). Peripheral blood lymphocytes

基金项目:安徽省临床医学研究转化专项(202304295107020119)

作者单位:安徽省宿州市立医院儿科,安徽,宿州 234000

*通信作者:周碧, E-mail:qq6642895@163.com

and LMR in the good prognosis group were higher than in the poor prognosis group ($t=6.915, 5.932, P<0.05$), APACHE II, P-SOFA scores and IL-6, CRP, PCT, TNF- α levels were lower in the poor prognosis group, and the differences were statistically significant (5.552, 7.893, 6.778, 17.540, 14.868, 12.296, $P<0.05$). Peripheral blood lymphocytes, LMR, IL-6, CRP, PCT, TNF- α , APACHE II and P-SOFA were all independent influencing factors for poor prognosis ($P<0.05$). The combined predictive efficacy of peripheral blood lymphocytes, LMR and IL-6 was higher than that of single detection ($AUC=0.957, P<0.05$). **Conclusion** The abnormal expression of peripheral blood lymphocytes, LMR and IL-6 in children with sepsis are all adverse prognostic factors. The combined prediction of these three factors has important prognostic value for sepsis.

[KEY WORDS] Peripheral blood lymphocytes; Lymphocyte to monocyte ratio; Interleukin-6; Sepsis; Prognosis

脓毒血症即脓毒症,是由细菌等病原体进入到血液循环入侵宿主引发的一种急性重病,具有全身炎症反应综合征、免疫缺陷、原发感染病灶等复杂临床表现,严重者还可引发器官障碍和低灌注压^[1]。脓毒血症在全球每年发病数约1 800万,是重症监护室的重要致死原因,因此脓毒血症的早期诊疗及对病情发展的及时判断意义重大^[2]。近年来,生物标志物在疾病诊断和预后的应用上逐渐得到认可,白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)是具有多重免疫调节作用的炎症标志物,可反映感染性疾病的严重程度^[3]。淋巴细胞作为机体重要的免疫细胞参与了脓毒血症的发生发展,其高计数可作为一个独立的预后因素^[4]。淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte/monocyte ratio, LMR)是一种反映全身抗炎-促炎平衡的新型标志物,与多种感染性疾病密切相关^[5]。由于单独运用IL-6评估脓毒血症预后的预测价值有限,故本研究通过与患者外周血淋巴细胞、LMR、水平进行联合练车,并分析三者对脓毒血症预后的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年12月安徽省宿州市立医院儿童感染科收治的120例脓毒血症患儿临床资料,按病情严重程度分为轻症组(76例)、重症组(44例)。按照10天转归情况分为预后良好组(病情转归或平稳)79例及预后不良组(需转入儿童重症监护病房或治疗无效出院者)41例。纳入标准:①患儿脓毒血症确诊需与《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》^[6]相关标准一致;②无其他血液系统或感染性疾病;③患儿临床资料完整且年龄不超过18岁;④研究经患儿监护人确认并签署知情书。排除标准:①近期大量输血者;②严

重脏器功能障碍者;③伴恶性肿瘤或其他重大疾病者;④先天性免疫功能不全者。本研究经安徽省宿州市立医院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

①收集所有患者临床基本资料。②于清晨采集所有脓毒症患者空腹外周静脉血,经离心机离心(离心半径10 cm,转速为3 500 r/min)处理15 min后收集血清。IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)检测方法为酶联免疫吸附法;C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)检测方法为免疫比浊法;降钙素原(Procalcitonin, PCT)检测方法为电化学发光法;白细胞计数(white blood cell count, WBC)、淋巴细胞计数及单核细胞计数使用全自动血细胞分析仪检测,并计算LMR。LMR=淋巴细胞/单核细胞计数。具体检测方法需遵循试剂盒具体说明书。③采用急性生理学及慢性健康状况评分系统(acute physiology and chronic health evaluation system, APACHE II)^[7]及儿童序贯器官衰竭评分(Pediatric sequential organ failure assessment, p-SOFA)^[8]对病情进行评分。APACHE II主要评估内容为:年龄、急性生理学及慢性健康状况,理论总分为71分,综合反映患者病情严重程度,分数越高,病情越重。p-SOFA评估内容主要为6个系统或器官的衰竭程度,即循环系统、神经系统、呼吸系统、肝、肾、凝血功能,分别以0~4分进行计分,分数越高,则对应病情越重。

1.3 统计学方法

数据统计分析软件版本为IMB SPSS 25.0。计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,两组间比较行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;多因素Logistics回归和ROC曲线分析外周血淋巴细胞、LMR、IL-6与脓毒血症预后的关系和预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重症组、轻症组外周血淋巴细胞、LMR、IL-6水平对比

两组组淋巴细胞计数及 LMR:轻症组高于严重组,IL-6水平为轻症组低于严重组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 重症组、轻症组的一般资料及外周血淋巴细胞、LMR、IL-6水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of general data and peripheral blood lymphocyte, LMR and IL-6 levels in severe group and mild group ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6 (ng/L)	淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	LMR
轻症组	76	21.49 \pm 5.06	1.04 \pm 0.29	16.53 \pm 4.28
重症组	44	30.20 \pm 8.83	0.69 \pm 0.21	12.77 \pm 3.80
t值		6.880	7.033	4.828
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 预后良好组和预后不良组一般资料及外周血指标水平对比

预后良好组 IL-6、CRP、PCT、TNF- α 水平 IL-6、APACHE II 及 SOFA 评分低于预后不良组, LMR 及淋巴细胞计数高于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 预后良好组和预后不良组一般资料及外周血指标水平对比 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

Table 2 Comparison of general data and peripheral blood indexes between survival group and death group [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

一般资料	预后良好组 (n=79)	预后不良组 (n=41)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	8.89 \pm 2.14	9.01 \pm 2.63	0.269	0.7891
性别			0.112	0.738
	男 36(45.57)	20(25.32)		
	女 43(54.43)	21(26.58)		
CRP(mg/L)	96.01 \pm 15.23	155.37 \pm 21.44	17.540	<0.001
PCT(μ g/L)	3.59 \pm 0.94	6.37 \pm 1.03	14.868	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	12.57 \pm 3.87	13.69 \pm 4.09	1.475	0.143
TNF- α (pg/mL)	142.62 \pm 27.17	210.56 \pm 31.49	12.296	<0.001
APACHE II(分)	19.43 \pm 6.21	26.38 \pm 7.04	5.552	<0.001
P-SOFA(分)	3.21 \pm 1.01	5.11 \pm 1.62	7.893	<0.001
IL-6(ng/L)	21.70 \pm 5.14	30.45 \pm 9.01	6.778	<0.001
LMR	16.76 \pm 4.32	12.23 \pm 3.17	5.932	<0.001
淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	1.03 \pm 0.29	0.68 \pm 0.20	6.915	<0.001

2.3 IL-6、LMR及淋巴细胞计数等与脓毒血症预后的关系

取表2中存在统计学差异的单因素作为自变量,以患者预后不良作为因变量,带入多因素分析得出

IL-6、LMR及淋巴细胞计数合并 CRP、PCT、TNF- α 水平、APACHE II 及 P-SOFA 评分均是影响脓毒血症预后死亡的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

表3 IL-6、LMR及淋巴细胞计数等与脓毒血症预后的关系
Table 3 Relationship between IL-6, LMR and lymphocyte count and prognosis of sepsis

一般资料	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI值	P值
CRP	0.560	0.276	4.117	1.751	1.019~3.007	0.042
PCT	0.632	0.214	8.722	1.881	1.237~2.862	0.003
TNF- α	0.555	0.239	5.392	1.742	1.090~2.783	0.020
APACHE II	0.614	0.231	7.065	1.848	1.175~2.906	0.008
P-SOFA	0.589	0.244	5.827	1.802	1.117~2.907	0.016
IL-6	0.614	0.188	10.666	1.848	1.278~2.671	0.001
LMR	0.614	0.223	7.581	1.848	1.194~2.861	0.006
淋巴细胞计数	0.601	0.245	6.018	1.824	1.128~2.948	0.014

2.4 IL-6、LMR及淋巴细胞计数联合预测脓毒血症预后的ROC特征

IL-6、LMR及淋巴细胞计数联合预测脓毒血症预后的 AUC 为 0.957,均高于单一检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 IL-6、LMR及淋巴细胞计数联合预测脓毒血症预后的ROC特征

Table 4 ROC characteristics of IL-6, LMR and lymphocyte count combined to predict the prognosis of sepsis

组别	截点值	敏感性 (%)	特异性 (%)	95% CI	AUC
IL-6	27.05 (ng/L)	68.3	88.6	0.702~0.899	0.801
LMR	16.29	92.7	55.7	0.713~0.870	0.792
淋巴细胞计数	0.89 $\times 10^9/L$	87.8	68.4	0.780~0.914	0.847
IL-6+LMR+ 淋巴细胞计数		80.5	97.5	0.925~0.989	0.957

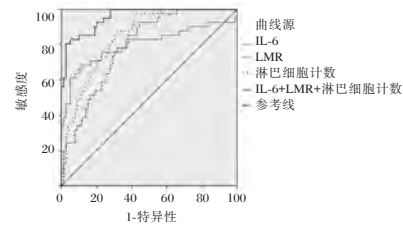


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

3 讨论

脓毒血症因病情凶险且复杂多变,在重症监护室病死率中占重要地位,可导致患者全身多种重要组织器官衰竭和脓毒血休克^[9]。有研究^[10]认为,免疫功能紊乱是脓毒症患者影响因素之一,免疫性指标的检测对病情评估和预后有一定参考意义。

本次研究结果表明,重症组、轻症组外周血淋巴细胞、LMR、IL-6水平存在较大差异,提示外周血淋巴细胞、LMR、IL-6可能参与脓毒血症的病情发展,且与病情严重程度有较大关联。在不同预后患者资料中,预后良好组IL-6、CRP、PCT、TNF- α 、APACHE II及p-SOFA评分明显低于预后不良组,外周血淋巴细胞、LMR则反之,说明以上指标与脓毒血症患者的病情密切相关,炎症反应、免疫抑制及器官衰竭越严重,则患者预后不良的可能性越大。这可能归因于,当机体严重感染时,内毒素刺激组织过度激活炎症反应,使IL-6、PCT、TNF- α 等炎症因子水平迅速升高,引起免疫应答,使单核细胞出现异常表达,并降低T、B淋巴细胞水平,导致LMR下降,机体免疫失衡,进一步引发器官功能异常加重病情,使APACHE II及p-SOFA评分升高。IL-6是由单核、巨噬等细胞在炎性刺激下产生,可在细菌感染3小时内发生大量表达且自身也可促进CRP及PCT等表达上升^[11]。脓毒血症可促进单核细胞CD64等分子大量释放,并增强与内毒素、抗体的结合,造成单核细胞大量增殖,而其自身还可分泌多种促炎细胞因子,并引起血管生成和抗免疫反应,还可与脂肪细胞直接接触,造成器官功能障碍,对疾病预后产生负面影响^[12]。淋巴细胞来自于淋巴器官,参与体内免疫应答,脓毒血症发生严重感染时,体内抗原负荷高而促炎和抗炎因子大量分泌,引起大量淋巴细胞衰竭凋亡,从而导致淋巴细胞减少和免疫功能丧失^[13]。CRP受微生物入侵影响,可在数小时内由IL-6介导在肝脏中大量合成,还可通过激活补体系统途径调节淋巴细胞及单核细胞活性,影响LMR比值失衡^[14]。在多因素回归分析中,IL-6、LMR及淋巴细胞计数合并CRP、PCT、TNF- α 水平、APACHE II及p-SOFA评分均是影响NSCLC化疗预后死亡的危险因素。炎症因子的大量表达和外周血淋巴细胞减少及LMR失衡反映了机体出现免疫抑制和特异性免疫反应失调,使机体对病原体侵袭的敏感性减弱,使宿主免疫系统偏离稳态,导致机体感染或病情加重,最终造成多种器官功能障碍和死亡^[15]。ROC曲线进一步分析发现,外周血淋巴细胞、LMR、IL-6三者联合检测对脓毒血症预后效能均高于三者中任一指标单独检测,进一步验证了联合检测预测价值较高,可作为评估脓毒血症预后的作用标志物。

综上所述,外周血淋巴细胞、LMR、IL-6可帮助评估脓毒血症患者病情的严重程度,且均是影

响脓毒血症预后不良的独立影响因素,三者联合可作为脓毒血症的预后预警指标,预测价值确切。

参考文献

- [1] 张丽华,张莉,张丽萍,等.脓毒症患者肠内营养喂养不耐受现状及影响因素研究[J].华南预防医学,2023,49(2):174-178.
- [2] Orfanu A, Popescu C, Tilican C, et al. The usefulness of neutrophil/lymphocyte count ratio in the diagnosis of bacterial sepsis-An old parameter with new implications[J]. Rev Rom Med Lab, 2020,16(1):39-48.
- [3] 李鹏程,谢江帆,靳三丁.血清IL-6联合淋巴细胞/单核细胞比值对严重烧伤患儿脓毒血症诊断及预后评估的价值[J].中国现代医学杂志,2021,31(19):25-32.
- [4] 胡小勇,夏洪韬.SAA、PCT及淋巴细胞计数在脓毒血症预后评估中的作用分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1515-1518.
- [5] Pan YC, Jia ZF, Cao DH, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio (LM-R) could independently predict overall survival of resectable gastric cancer patients [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(52): e13896.
- [6] 中华医学会重症医学分会.中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J].中华危重病急救医学,2015,54(6):401-426.
- [7] Akavipat P, Thinkhamrop J, Thinkhamrop B, et al. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score-the clinical predictor in neurosurgical intensive care unit [J]. Acta Clin Croat, 2019,58(1):50-56.
- [8] Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatrics Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill children [J]. JAMA Pediatr, 2017,171(10):e172352.
- [9] Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis [J]. J Infect, 2019,41(5):339-348.
- [10] 彭智慧,颜海鹏,卢秀兰,等.补体C3对儿童脓毒症患者预后的预测价值[J].中国当代儿科杂志,2023,25(9):941-946.
- [11] 刘蕾蕾,华玮,居培红,等.脓毒症患者血清中白细胞介素-6和降钙素原表达及其临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(6):527-530.
- [12] 王伟,刘丰芹,贾方兰.血清PCT、IL6、NT-proBNP联合hs-TnT在早期急诊脓毒症患者诊断中的临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(4):643-646+651.
- [13] Huang J, Zhang J, Wang F, et al. Association between comorbid asthma and prognosis of critically ill patients with severe sepsis: a cohort study [J]. Sci Rep, 2021,11(1):395-397.
- [14] 吴波,张琼芳,王芳,等.脓毒血症患者血清PCT、内毒素、CRP水平与病原菌及预后的关系分析[J].中国血液净化,2022,21(6):432-435.
- [15] 廖晓莹,吴迪,吴明江,等.免疫抑制治疗在脓毒血症治疗中的作用[J].中国免疫学杂志,2023,39(1):168-171.

原发性膝骨关节炎患者 CRP/PAB 比值与病情严重性、发病的关系

张恒林¹ 钟开义² 李梅桂³ 符妹垂^{4*}

[摘要] 目的 探讨原发性膝骨关节炎(KOA)患者C反应蛋白/前清蛋白(CRP/PAB)比值与病情严重性、发病的关系。方法 选取2021年2月至2023年1月海南西部中心医院收治的93例原发性KOA患者作为本次研究对象(KOA组),根据Kellgren-Lawrence(KL)分级将患者分为轻中度组66例(KL分级1~3级)、重度组27例(KL分级4级)。另外选取同时期来本院进行体检的130名健康人作为对照组。比较KOA组与对照组、KOA患者轻中度组与重度组血清CRP、PAB水平及CRP/PAB比值情况;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估CRP、PAB、CRP/PAB比值对原发性KOA患者病情的预测价值;采用二分类Logistic逐步回归分析探讨原发性KOA患者发病的影响因素。结果 KOA组血清CRP水平和CRP/PAB比值高于对照组,PAB水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。重度组血清CRP水平和CRP/PAB比值高于轻中度组,PAB水平低于轻中度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CRP、PAB、CRP/PAB比值预测原发性KOA患者病情的曲线下面积(AUC)分别为0.849(0.797~0.901)、0.751(0.699~0.803)、0.903(0.851~0.955),截点值分别为52.55 mg/L、172.77 mg/L、0.37,特异度分别为0.680、0.571、0.870,灵敏度分别为0.913、0.913、0.845。二分类Logistic逐步回归分析显示,高龄($OR=2.368$, 95% CI : 1.584~3.539)、有KOA家族史($OR=2.158$, 95% CI : 1.475~3.156)、CRP/PAB比值 ≥ 0.37 ($OR=2.782$, 95% CI : 1.797~4.306)是原发性KOA患者发病的独立危险因素($P<0.05$)。结论 血清CRP/PAB比值升高与原发性KOA的发病和病情严重程度密切相关,可作为预测原发性KOA患者病情的潜在生物标记物,有一定的临床应用价值。

[关键词] 原发性膝骨关节炎; C反应蛋白/前清蛋白比值; 病情; 影响因素

Relationship between CRP/PAB ratio and severity or onset in patients with primary knee osteoarthritis

ZHANG Henglin¹, ZHONG Kaiyi², LI Meigui³, FU Meichui^{4*}

(1. Department of Orthopedics, Hainan Western Central Hospital, Danzhou, Hainan, China, 571700; 2. Department of Nephrology, Western Central Hospital of Hainan, Danzhou, Hainan, China, 571700; 3. Department of Oncology, Hainan Western Central Hospital, Danzhou, Hainan, China, 571700; 4. Department of Ultrasound, Western Central Hospital of Hainan, Danzhou, Hainan, China, 571700)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between the C-reactive protein/prealbumin (CRP/PAB) ratio and the severity and onset of the disease in patients with primary knee osteoarthritis (KOA).

Methods 93 patients with primary KOA admitted to Hainan Western Central Hospital from February 2021 to January 2023 were selected as the subjects of this study (KOA group). According to the Kellgren Lawrence (KL) classification, the patients were divided into a mild to moderate group of 66 cases (KL grading 1-3) and a severe group of 27 cases (KL grading 4). In addition, 130 healthy individuals who came to our hospital for

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200008)

作者单位:1.海南西部中心医院骨科,海南,儋州 571700

2.海南西部中心医院肾内科,海南,儋州 571700

3.海南西部中心医院肿瘤内科,海南,儋州 571700

4.海南西部中心医院超声科,海南,儋州 571700

*通信作者:符妹垂, E-mail: fumeichui123@163.com

physical examinations during the same period were selected as the control group. The study aimed to compare the serum CRP, PAB levels, and CRP/PAB ratio between the KOA group and the control group, as well as between the mild to moderate group and the severe group. The predictive value of CRP, PAB, and the CRP/PAB ratio on the condition of primary KOA patients was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. The influencing factors of primary KOA patients were identified using binary logistic stepwise regression analysis. **Results** The serum CRP level and the CRP/PAB ratio in the KOA group were higher than those in the control group, while the PAB level was lower than that in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The serum CRP level and the CRP/PAB ratio in the severe group were higher than those in the mild to moderate group, and the PAB level was lower than that in the mild to moderate group, with statistical significance ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of CRP, PAB and CRP/PAB ratio in predicting the disease condition of patients with primary KOA were 0.849 (0.797~0.901), 0.751 (0.699~0.803) and 0.903 (0.851~0.955), respectively. Cut-off values were 52.55 mg/L, 172.77 mg/L and 0.37, the specificity was 0.680, 0.571 and 0.870, and the sensitivity was 0.913, 0.913 and 0.845, respectively. Old age ($OR=2.368$, 95% CI : 1.584~3.539), family history of KOA ($OR=2.158$, 95% CI : 1.475~3.156), CRP/PAB ratio was ≥ 0.37 ($OR=2.782$, 95% CI : 1.797~4.306) were independent risk factors for primary KOA patients ($P<0.05$). **Conclusion** The increase in the CRP/PAB ratio in serum is closely related to the onset and severity of primary KOA. This ratio can be used as a potential biomarker to predict the disease in primary KOA patients and has certain clinical application value.

[KEY WORDS] Primary knee osteoarthritis; C-reactive protein/prealbumin ratio; Disease condition; influence factor

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是慢性关节疾病的一种常见类型,以膝关节软骨退行性病变、继发性骨质增生为主要特征,病情发展到一定阶段会导致患者的行走能力逐渐丧失,在影响生活质量的同时还会使患者的日常活动受限^[1]。因此,早期诊断和治疗原发性KOA显得尤为重要。既往文献^[2-3]报道,慢性炎症在KOA的发生与发展过程中起着关键作用,白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 等炎症细胞因子都参与其中,可作为KOA的炎症标记物。C反应蛋白/前清蛋白(C-reactive protein/prealbumin, CRP/PAB)比值以CRP水平除以PAB水平表示,通过常规化验即可获得相关数据,可以连续动态监测,其在评价炎症程度、营养状况等方面具有一定优势。目前临床关于CRP/PAB比值与心血管疾病、恶性肿瘤等的相关报道较多^[4-5]。近年来关于CRP/PAB比值与原发性KOA的关系日益受到学者们的关注,本研究主要探讨原发性KOA患者CRP、PAB水平及两者比值(CRP/PAB比值)情况,分析其与患者病情严重性、发病的关系,旨在为临床更好地诊治原发性KOA提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2021年2月至2023年1月海南西部中心医

院收治的93例原发性KOA患者作为本次研究对象(KOA组),男女人数比例为35:58;年龄区间介于45~82岁,平均年龄(54.15 \pm 6.33)岁;体质量指数(body mass index, BMI)区间介于18~30 kg/m²,平均BMI(23.71 \pm 4.45) kg/m²;有KOA家族史9例。根据Kellgren-Lawrence(KL)分级将患者分为轻中度组($n=66$, KL分级1~3级)、重度组($n=27$, KL分级4级)。纳入标准:①首次确诊为原发性KOA,并符合《中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)》^[6]中的相关诊断标准者;②入组患者年龄 ≥ 45 岁;③患者及家属对本次研究知晓,并签署书面同意书。排除标准:①其他明显影响血中“CRP、PAB”浓度测定的因素(包括严重感染、肝炎、恶性肿瘤等);②继发性KOA;③既往有下肢骨折或外伤史者;④合并髋关节、手关节、颈椎关节等其他部位的骨性关节炎;⑤处于妊娠期或哺乳期的女性;⑤存在精神相关疾病,无法配合研究者。

另外选取同时期来本院进行体检的130名健康人作为对照组,男女人数比例为52:78;年龄区间介于45~82岁,平均年龄(54.02 \pm 6.27)岁;BMI区间介于18~30 kg/m²,平均BMI(23.02 \pm 4.41) kg/m²。KOA组的一般资料与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本院医学伦理委员已审核批准本研究。

1.2 检测方法

健康人体检当日、原发性KOA患者入院次日清晨经外周静脉采集空腹血液标本5 mL,离心处理,离心参数:速度3 200 r/min、时间10 min、半径12 cm,分离上层血清并保存于冰箱内待检,采用DS-452全自动生化分析仪及配套试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)检测血清CRP、PAB水平,并计算这两项指标的比值(CRP/PAB比值=CRP/PAB)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估CRP、PAB、CRP/PAB比值对原发性KOA患者病情的预测价值;采用二分类Logistic逐步回归分析探讨原发性KOA患者发病的影响因素($\alpha_{\lambda}=0.05$ 、 $\alpha_{\text{出}}=0.10$)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CRP、PAB水平及CRP/PAB比值比较

KOA组血清CRP水平和CRP/PAB比值高于对照组,PAB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CRP、PAB水平及CRP/PAB比值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of CRP, PAB levels and CRP/PAB ratio between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	PAB(mg/L)	CRP/PAB比值
对照组	130	6.29±1.44	293.05±21.26	0.03±0.01
KOA组	93	47.05±5.13	185.23±15.17	0.27±0.03
<i>t</i> 值		86.045	41.863	84.920
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情原发性KOA患者CRP、PAB水平及CRP/PAB比值比较

重度组血清CRP水平和CRP/PAB比值高于轻中度组,PAB水平低于轻中度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 CRP、PAB、CRP/PAB比值对原发性KOA患者病情的预测价值

CRP、PAB、CRP/PAB比值预测原发性KOA患者病情的曲线下面积(area under curve, AUC) 95%置信区间(confidence interval, CI)分别为0.849 (0.797~0.901)、0.751 (0.699~0.803)、0.903 (0.851~0.955)。见表3、图1。

表2 不同病情原发性KOA患者CRP、PAB水平及CRP/PAB比值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of CRP and PAB levels and CRP/PAB ratio in patients with primary KOA of different conditions ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	PAB(mg/L)	CRP/PAB比值
轻中度组	66	39.43±4.29	202.49±16.50	0.14±0.04
重度组	27	65.67±7.05	143.04±11.37	0.59±0.12
<i>t</i> 值		21.965	17.107	27.168
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 CRP、PAB、CRP/PAB比值对原发性KOA患者病情的预测价值

Table 3 Prediction value of CRP, PAB, and CRP/PAB ratio for the condition of primary KOA patients

指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度
CRP	0.849	0.797~0.901	52.55 mg/L	0.680	0.913
PAB	0.751	0.699~0.803	172.77 mg/L	0.571	0.913
CRP/PAB比值	0.903	0.851~0.955	0.37	0.870	0.845

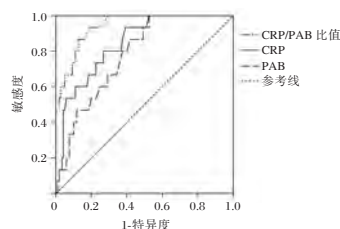


图1 预测ROC曲线

Figure 1 Prediction ROC curve

2.4 原发性KOA患者发病的二分类Logistic逐步回归分析

以是否患有原发性KOA为因变量(否=0;是=1),以年龄、性别、BMI、KOA家族史、CRP、PAB、CRP/PAB比值为自变量进行二分类Logistic逐步回归($\alpha_{\lambda}=0.05$ 、 $\alpha_{\text{出}}=0.10$),结果显示,高龄($OR=2.368$, 95%CI: 1.584~3.539)、有KOA家族史($OR=2.158$, 95%CI: 1.475~3.156)、CRP/PAB比值 ≥ 0.37 ($OR=2.782$, 95%CI: 1.797~4.306)是原发性KOA患者发病的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

据相关报道^[7]显示,过去30年间我国KOA的发病率持续上升,从1990年的377.20/10万增至2019年的402.30/10万,未来其防治形势非常不乐观。原发性KOA发生的确切机制还没有完全明确,一般认为与年龄、肥胖、遗传等多种因素有关。膝关节X线虽然是临床上诊断KOA的“金标准”,

表4 原发性KOA患者发病的二分类Logistic逐步回归分析

Table 4 Binary logistic stepwise regression analysis of the incidence of primary KOA in 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	0.862	0.205	17.681	2.368(1.584~3.539)	<0.001
性别	男=0; 女=1	0.437	0.246	3.156	1.548(0.956~2.507)	0.076
BMI	<28 kg/m ² =0; ≥28 kg/m ² =1	0.402	0.221	3.309	1.495(0.969~2.305)	0.069
KOA家族史	无=0; 有=1	0.769	0.194	15.713	2.158(1.475~3.156)	<0.001
CRP	<52.55 mg/L=0; ≥52.55 mg/L=1	0.611	0.326	3.513	1.842(0.972~3.490)	0.061
PAB	<172.77 mg/L=0; ≥172.77 mg/L=1	0.576	0.298	3.736	1.779(0.992~3.190)	0.053
CRP/PAB比值	<0.37=0; ≥0.37=1	1.023	0.221	21.045	2.782(1.797~4.306)	<0.001

但这项检查诊断早期KOA的特异度和灵敏度偏低,且对人体有辐射危害,临床应用受到限制。因此,寻找和发现与原发性KOA相关的生物标记物有着重要的临床意义。

CRP是急性时相反应蛋白家族的成员之一,当体内发生炎症或损伤时,其水平会在短时间内达到正常值的好几倍,甚至几十倍^[8]。一项研究^[9]发现,CRP水平升高可提高巨噬细胞及单核细胞的浸润程度,加剧关节损害。另一项研究^[10]发现,血清CRP水平升高与膝关节骨赘严重程度相关。PAB的合成与分解受到多种因素的影响,其水平低意味着个体营养状况不佳或存在某些消耗性疾病^[11]。有研究^[12]发现,类风湿关节炎患者PAB呈低表达,且与患者临床症状体征、疾病活动性密切关联。CRP/PAB比值是将CRP、PAB整合为一体的新型指标,对炎症性疾病具有一定的预测价值。黄雅等^[13]研究发现,CRP/PAB比值升高与重症肺炎患儿病情恶化有关。范孟静等^[14]研究发现,CRP/PAB比值升高与脓毒症患者不良预后有关,可作为预测患者预后的辅助指标。本研究结果显示,KOA组CRP/PAB比值高于对照组;重度组CRP/PAB比值高于轻中度组,提示原发性KOA患者CRP/PAB比值升高,且与患者病情有关。CRP水平升高往往提示患者体内的炎症反应明显增强,此时血液循环中的炎症细胞因子含量较高,可刺激软骨细胞分泌多种金属蛋白酶,致使胶原蛋白的分解速度加快,从而引发原发性KOA^[15]。而随着CRP水平持续升高,关节的滑膜炎加重,可导致患者病情进一步恶化。原发性KOA病情进展期间,免疫系统被异常激活会刺激炎症细胞产生大量的炎症介质,这些炎症介质作用于肝脏后会干扰PAB的合成,从而造成PAB水平降低。原发性KOA患者的病情越严重,体内炎症反应程度越高,合成的PAB越少,其水平也就越低。CRP/PAB比值是根据CRP、PAB

数据计算得到,其在评估原发性KOA患者发病及进展过程中有着重要的临床价值。

本研究预测价值分析结果显示,CRP/PAB比值预测原发性KOA患者病情的AUC、特异度等指标均高于CRP或PAB预测,说明CRP/PAB比值预测原发性KOA患者病情的效能更好,能够为临床提供更可靠的治疗依据。本研究影响因素分析结果显示,高龄、有KOA家族史、CRP/PAB比值≥0.37是原发性KOA患者发病的独立危险因素。提示可通过监测CRP/PAB比值变化来预警原发性KOA发病的风险,同时需要提高对高龄、有KOA家族史群体的关注度,尽早实施预防性干预,从而达到降低原发性KOA发病风险的目的。

综上所述,血液中CRP/PAB比值升高与原发性KOA的发病和病情严重程度密切相关,可作为预测原发性KOA患者病情的潜在生物标记物,有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 王俊江,王红建,宋晓磊,等. MMP3、IL-18对膝骨关节炎的疗效评估价值及与PGE-2的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(11): 1866-1870.
- [2] 熊国星,张国忠,王泽茂,等. 肾俞穴针刀治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(11): 74-78.
- [3] 张里援,陈湘宜,吴惠明. 关节滑液白细胞介素-1 β 、白细胞介素-17及转化生长因子- β 1在中老年膝骨性关节炎中的表达及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(4): 454-457.
- [4] 吴曹荣,崔雯,汤滨滨,等. C反应蛋白/前白蛋白比值与急性心力衰竭患者预后的相关性[J]. 检验医学, 2023, 38(6): 579-583.
- [5] Maruyama S, Okamura A, Kanie Y, et al. C-reactive protein to prealbumin ratio: a useful inflammatory and nutritional index for predicting prognosis after curative resection in esophageal squamous cell carcinoma patients[J]. Langenbecks Arch Surg, 2022, 407(5): 1901-1909.

(下转第1250页)

MRSA 感染 SP 患者 T 细胞亚群及 *TLR4*、*TLR2*、TP、ALB 诊断价值

蒲发晓^{1*} 任婷远² 张宇¹

[摘要] **目的** 探讨耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染重症肺炎(SP)患者外周血 T 细胞亚群变化,并分析外周血 Toll 样受体 4(*TLR4*)、Toll 样受体 2(*TLR2*)及血清总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)联合检测对其的诊断价值。**方法** 于 2020 年 1 月至 2022 年 12 月从河西学院附属张掖人民医院选取 MRSA 感染 SP 患者 179 例为感染组,另选 MRSA 未感染 SP 患者 181 例为对照组。分析 MRSA 耐药情况,比较两组外周血 T 细胞亚群、*TLR4*、*TLR2* 及血清 TP、ALB 水平,并分析外周血 *TLR4*、*TLR2*、血清 TP、ALB 诊断 MRSA 感染 SP 的价值。**结果** MRSA 耐药率较高的抗菌药物包括青霉素、苯唑西林、红霉素、克林霉素、四环素、环丙沙星;完全敏感的抗菌药物包括替加环素、呋喃妥因、利奈唑胺、奎努普汀。较对照组,感染组外周血 CD19⁺、*TLR4*、*TLR2* 水平更高($t=15.378$ 、 13.408 、 12.113 , $P<0.05$);外周血 CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺及血清 TP、ALB 水平更低($t=23.295$ 、 26.320 、 17.810 , $P<0.05$)。以感染组为阳性,对照组为阴性绘制 ROC 曲线进行分析,结果显示血清 *TLR4*、*TLR2*、TP、ALB 联合检测诊断 MRSA 感染 SP 的曲线下面积(AUC)值高于四者单一检测($P<0.05$)。**结论** MRSA 感染 SP 患者外周血 T 细胞亚群异常变化,且外周血 *TLR4*、*TLR2* 呈高表达,血清 TP、ALB 呈低表达,四者联合检测的诊断价值更高。

[关键词] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;重症肺炎;T 细胞亚群;Toll 样受体 4;Toll 样受体 2;总蛋白;白蛋白

Analysis of T cell subsets and *TLR4*, *TLR2*, TP, ALB in SP patients infected with MRSA

PU Faxiao^{1*}, REN Tingyuan², ZHANG Yu¹

(1. Department of Laboratory Medicine, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University, Zhangye, Gansu, China, 734000; 2. Department of Pathology, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University, Zhangye, Gansu, China, 734000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of peripheral blood T-lymphocyte subpopulations in patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) infected severe pneumonia (SP) and to analyze the diagnostic value of the combined peripheral blood toll-like receptor 4 (*TLR4*), toll-like receptor 2 (*TLR2*), and serum total protein (TP), albumin (ALB) assay for their diagnosis. **Methods** From January 2020 to December 2022, 179 cases of MRSA infected SP patients were selected from Zhangye People's Hospital affiliated with Hexi College as the infected group, and another 181 cases of MRSA uninfected SP patients were selected as the control group. The drug resistance of MRSA was analyzed, the levels of peripheral blood T lymphocyte subpopulations, *TLR4*, *TLR2*, and serum TP and ALB between the two groups were compared, and the value of peripheral blood *TLR4*, *TLR2*, serum TP, and ALB for diagnosis of MRSA infection with SP was analyzed. **Results** Antimicrobial drugs with high MRSA resistance rates include penicillin, benzoxiline, erythromycin, clindamycin, tetracycline, and ciprofloxacin. Antimicrobial drugs with complete sensitivity include tigecycline, furtoxin, linezolid, and quinupristin. In comparison with the control group, peripheral blood CD19⁺, *TLR4*, and *TLR2* levels were higher in the infected group ($t=15.378$, 13.408 , and 12.113 , $P<$

基金项目:甘肃省教育厅高校教师创新基金项目(2024A-154);张掖市市级科技计划项目(ZY2023BJ15)

作者单位:1. 河西学院附属张掖人民医院检验科,甘肃,张掖 734000

2. 河西学院附属张掖人民医院病理科,甘肃,张掖 734000

*通信作者:蒲发晓, E-mail: 250107896@qq.com

0.05), while levels of CD4⁺, CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺, and serum TP and ALB were lower ($t=23.295, 26.320$, and $17.810, P<0.05$). The ROC curve was plotted and analyzed with the infected group as positive and the control group as negative. The results showed that the area under the curve (AUC) value of serum TLR4, TLR2, TP, and ALB combined test for diagnosis of MRSA infected SP was 0.932, which was higher than that of the four single tests (0.811, 0.861, 0.865, and 0.849, $P<0.05$). **Conclusion** Patients with MRSA-infected SP had abnormal changes in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and high expression of peripheral blood *TLR4* and *TLR2*. Additionally, they showed low expression of serum TP and ALB. The combined detection of the four markers had a higher diagnostic value.

[KEY WORDS] Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Severe pneumonia; T-lymphocyte subsets; Toll-like receptor 4; Toll-like receptor 2; Total protein; Albumin

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是引起社区及医院下呼吸道感染的常见致病菌^[1]。重症肺炎(Severe pneumonia, SP)是临床常见的急危重病,其若未及时诊治可导致病情发展,引起肺部损伤、多器官衰竭及全身炎症反应综合征等,增加患者死亡风险^[2]。近年来,据报道^[3]显示,MRSA感染SP患者发生率明显攀升,严重危及患者健康及生命安全。研究^[4]发现,MRSA感染SP患者病情进展过程中多伴有T细胞亚群及细胞因子异常变化。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)、*TLR2*多分布于细胞上,可识别多种病原体表面结构,参与机体炎症调控过程^[5-6]。总蛋白(Total protein, TP)、白蛋白(Albumin, ALB)常用于评估患者自身抵抗疾病的能力^[7]。故推测TLR4、TLR2、TP、ALB可能参与MRSA感染SP患者疾病进展过程。本研究将探索MRSA感染SP患者外周血T淋巴细胞亚群变化及外周血*TLR4*、*TLR2*、血清TP、ALB联合检测的临床指导价值。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

于2020年1月至2022年12月从河西学院附属张掖人民医院选取MRSA感染SP患者179例为感染组,另选MRSA未感染SP患者181例为对照组。纳入标准:①MRSA感染SP诊断参照文献^[8];②年龄超过18周岁者;③能够积极配合临床各项检查者;④对本研究知情同意等。排除标准:①肺结核及肺癌者;②伴有其他急慢性感染者;③长期接受免疫抑制剂及用糖皮质激素治疗者;④肝、肾等重要器官严重损害者等。研究设计已获得本院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

经本院电子病历系统收集患者基本资料,包括年龄、体质指数(BMI)、性别、有无吸烟史、气胸、呼吸衰竭、意识障碍及是否合并脑卒中、糖尿病、心血管疾病等。

1.2.2 MRSA耐药率检测

入院后24 h内采集患者深部痰液,参照文献^[9]中的操作说明,使用微生物鉴定药敏分析系统(MA 120,珠海美华医疗公司)进行耐药性分析。药敏结果按照文献^[10]中的标准进行判定。质控菌株为SAATCC 25923,购自中国食品药品检定研究院。耐药率=某一抗菌药物耐药的菌株数/全部进行药敏试验的菌株数。

1.2.3 外周血T细胞亚群及血清TP、ALB水平检测

入院后24 h内采集患者静脉血6 mL,取2 mL外周血予以安捷伦生物(杭州)有限公司提供的NovoCyte D3001流式细胞仪测定CD19⁺、CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺水平,并计算CD4⁺/CD8⁺;另外取2 mL外周血离心(按3 000 r/min、半径8 cm离心15 min)后检测血清TP、ALB水平,检测仪器为全自动生化分析仪(BLA-360,珠海高端特医疗公司)。

1.2.4 外周血*TLR4*、*TLR2*水平检测

取剩余2 mL外周血提取单核细胞总核糖核酸:于离心管中加入氯仿震荡(15 s)、孵育(30℃, 3 min)并离心(4℃),于新离心管中(含异丙醇)加入水相层混匀,离心弃上清液,加入乙醇,洗涤、离心弃上清液,室温干燥核糖核酸沉淀(10 min),取2 μL测定浓度,判断样本合格后用反转录试剂盒(北京伊塔生物科技有限公司)合成互补脱氧核糖核酸,聚合酶链反应扩增,予以^{2-ΔΔCt}法计算外周血*TLR4*、*TLR2*相对表达量。以β-actin为内参,设计及合成引物由上海合星公司完成。引物序列见表1。

表1 引物序列
Table 1 Primer sequences

引物	引物序列
<i>TLR4</i>	上游引物: 5'-ACCCAGATTGTAGGACAGAGGGCATTAGACCTGTCCCTGAACC-3' 下游引物: 5'-GTAGTTTCGTGGATGCCACAG-3'
<i>TLR2</i>	上游引物: 5'-GCCTCTCCAAGGAAGAATCC-3' 下游引物: 5'-TCCTGTTGTTGGACAGGTCA-3'
<i>β-actin</i>	上游引物: 5'-TGGCACCCAGCACAATGAA-3' 下游引物: 5'-CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA-3'

1.3 统计学方法

用SPSS 26.0统计处理数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较用独立样本 t 检验。绘制受试者工作特征曲线获取曲线下面积,分析外周血 $TLR4$ 、 $TLR2$ 、血清TP、ALB诊断MRSA感染SP的价值。 $P < 0.05$ 为比较有差异。

2 结果

2.1 两组基本情况比较

两组基本情况比较无差异($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组基本情况比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

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

指标	感染组(179例)	对照组(181例)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59.36±5.57	59.42±5.43	0.103	0.918
BMI(kg/m ²)	22.78±1.79	22.84±1.82	0.315	0.753
性别			0.010	0.919
男	92(51.40)	94(51.93)		
女	87(48.60)	87(48.07)		
吸烟史			0.189	0.663
有	78(43.58)	83(45.86)		
无	101(56.42)	98(54.14)		
气胸			0.216	0.642
有	33(18.44)	30(16.57)		
无	146(81.56)	151(83.43)		
呼吸衰竭			0.106	0.745
有	98(54.75)	96(53.04)		
无	81(45.25)	85(46.96)		
意识障碍			0.216	0.642
有	33(18.44)	30(16.57)		
无	146(81.56)	151(83.43)		
合并脑卒中			0.004	0.951
是	44(24.58)	45(24.86)		
否	135(75.42)	136(75.14)		
合并糖尿病			0.290	0.590
是	51(28.49)	47(25.97)		
否	128(71.51)	134(74.03)		
合并心血管疾病			0.106	0.745
是	98(54.75)	96(53.04)		
否	81(45.25)	85(46.96)		

2.2 MRSA耐药情况分析

MRSA耐药率较高的抗菌药物包括青霉素、苯唑西林、红霉素、克林霉素、四环素、环丙沙星。见表3。

表3 MRSA耐药情况分析

Table 3 MRSA resistance analysis

抗菌药物	耐药株数	耐药率(%)
青霉素	179	100.00
红霉素	154	86.03
克林霉素	150	83.80
四环素	137	76.54
庆大霉素	79	44.13
万古霉素	4	2.23
替加环素	0	0.00
苯唑西林	179	100.00
莫西沙星	104	58.10
环丙沙星	121	67.60
左氧氟沙星	66	36.87
利福平	31	17.32
呋喃妥因	0	0.00
利奈唑胺	0	0.00
奎努普汀	0	0.00

2.3 两组外周血T细胞亚群比较

较对照组,感染组外周血CD19⁺水平更高,外周血CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺水平更低($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组外周血T细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

指标	感染组($n=179$)	对照组($n=181$)	t 值	P 值
CD19 ⁺ (%)	19.76±3.35	15.27±2.04	15.378	<0.001
CD8 ⁺ (%)	28.76±2.24	28.81±2.30	0.209	0.835
CD4 ⁺ (%)	43.09±5.62	57.95±6.45	23.295	<0.001
CD3 ⁺ (%)	42.35±5.57	58.75±6.23	26.320	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.12±0.25	1.67±0.33	17.810	<0.001

2.4 两组外周血 $TLR4$ 、 $TLR2$ 及血清TP、ALB水平比较

较对照组,感染组外周血 $TLR4$ 、 $TLR2$ 水平更高,血清TP、ALB水平更低($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组外周血 *TLR4*、*TLR2* 及血清 TP、ALB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of *TLR4*, *TLR2*, TP and ALB levels in peripheral blood between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	感染组(n=179)	对照组(n=181)	t值	P值
外周血 <i>TLR4</i>	1.82±0.58	1.19±0.25	13.408	<0.001
外周血 <i>TLR2</i>	2.13±0.67	1.44±0.37	12.113	<0.001
血清 TP(g/L)	42.52±6.13	53.68±8.93	13.809	<0.001
血清 ALB(g/L)	29.76±4.85	36.94±5.57	13.038	<0.001

2.5 外周血 *TLR4*、*TLR2*、血清 TP、ALB 单一及联合检测对 MRSA 感染 SP 的诊断价值

以感染组为阳性,对照组为阴性绘制 ROC 曲线进行分析,结果显示血清 *TLR4*、*TLR2*、TP、ALB 联合检测诊断 MRSA 感染 SP 的 AUC 值为 0.932,高于四者单一检测($P < 0.05$)。见表 6、图 1。

表6 外周血 *TLR4*、*TLR2*、血清 TP、ALB 单一及联合检测对 MRSA 感染 SP 的诊断价值

Table 6 Diagnostic value of single and combined detection of *TLR4*, *TLR2*, TP and ALB in peripheral blood for MRSA infection SP

指标	cut-off	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	P值
<i>TLR4</i>	>1.51	0.811	0.767~0.851	69.27	87.85	0.571	<0.001
<i>TLR2</i>	>1.72	0.861	0.821~0.895	78.21	85.08	0.633	<0.001
TP	≤49.58 g/L	0.865	0.825~0.899	88.27	72.93	0.612	<0.001
ALB	≤33.22 g/L	0.849	0.808~0.884	79.33	75.69	0.550	<0.001
联合		0.932 ^{abcd}	0.900~0.955	82.68	90.06	0.727	<0.001

注:与 *TLR4* 比较, ^a $P < 0.05$;与 *TLR2* 比较, ^b $P < 0.05$;与 TP 比较, ^c $P < 0.05$;与 ALB 比较, ^d $P < 0.05$ 。

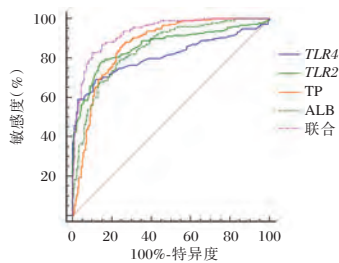


图1 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve

3 讨论

MRSA 是一种具有较强适应能力的显性克隆菌株,该菌株是目前医院感染的主要致病菌之一。MRSA 感染 SP 是由 MRSA 感染引起的一种感染性疾病,近年来据报道^[11]显示,其发生率呈上升趋势。合理选用抗菌药物治疗 MRSA 感染 SP,有利于避免发生细菌耐药,进而增加 MRSA 感染 SP 患

者的临床治疗难度,导致患者预后不理想。本研究结果发现,MRSA 耐药率较高的抗菌药物包括青霉素、苯唑西林、红霉素、克林霉素、四环素、环丙沙星;完全敏感的抗菌药物包括替加环素、呋喃妥因、利奈唑胺、奎努普汀完全敏感,耐药率,与陆燕夏等^[12]报道的结果基本一致,说明 MRSA 具有多重耐药的特点。认为可能与 MRSA 能通过促进细胞膜通透性降低、修饰酶产生、抗菌药物作用靶点改变等对抗菌药物产生耐药性有关。

T 细胞亚群主要包括 T 抑制细胞(CD8⁺、CD19⁺)和 T 辅助细胞(CD3⁺、CD4⁺),CD4⁺/CD8⁺可反映机体细胞免疫^[13]。本研究结果提示 MRSA 感染 SP 患者外周血 T 细胞亚群异常变化,具有更低的免疫水平。在 MRSA 感染 SP 患者病情进展过程中,机体内的炎症细胞被激活,进而分泌大量的抗炎和促炎因子,加之机体内的淋巴细胞发生凋亡,引起 T 细胞亚群异常变化,进而导致 CD19⁺水平明显升高,CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显下降,最终引起机体细胞免疫功能发生严重紊乱。

TLR 为机体抗感染的第一道屏障,*TLR4*、*TLR2* 为天然免疫系统病原模式识别受体,在抗感染及免疫信号转导中发挥着重要作用。研究^[14]发现,*TLR4*、*TLR2* 可介导免疫炎症反应,二者水平升高可引起炎症反应亢进,诱发感染恶化。本研究结果说明 MRSA 感染 SP 患者外周血 *TLR4*、*TLR2* 呈高表达。MRSA 感染 SP 患者病情进展过程中,单核吞噬系统被激活,进一步引起 *TLR4*、*TLR2* 表达激活,进而引起二者水平明显升高。TP 是一种可反映机体营养状态的指标,ALB 主要是一种由肝脏产生的蛋白质,具有多种生理作用,可调节血管内外液体分布,参与免疫调节、抗炎等过程。研究^[15]发现,当人体存在急、慢性消耗性疾病或处于营养不良状态时可引起 TP、ALB 水平明显下降。本研究中较对照组,感染组血清 TP、ALB 水平更低,提示 MRSA 感染 SP 患者血清 TP、ALB 呈低表达。分析可能是因为 MRSA 感染 SP 患者病情进展过程中,肝脏合成蛋白减少,且机体蛋白摄入量下降,而全身症状使蛋白质消耗及分解代谢水平明显升高,进而引起血清 TP、ALB 水平明显降低。血液学检查诊断手段具有方便、快捷及无创等特点。本研究绘制 ROC 曲线进行分析,结果显示血清 *TLR4*、*TLR2*、TP、ALB 联合检测诊断 MRSA 感染 SP 的 AUC 值高于四者单一检测,说明血清

TLR4、*TLR2*、TP、ALB 联合检测可相互补足,进一步提高对 MRSA 感染 SP 的诊断价值。

综上,MRSA 感染 SP 患者外周血 T 细胞亚群异常变化,且外周血 *TLR4*、*TLR2* 呈高表达,血清 TP、ALB 呈低表达,四者联合检测对 MRSA 感染 SP 的诊断价值更高。

参考文献

- [1] Turner NA, Sharma - Kuinkel BK, Maskarinec SA, et al. Methicillin-resistant staphylococcus aureus: an overview of basic and clinical research[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(4): 203-218.
- [2] Qu J, Zhang J, Chen Y, et al. Aetiology of severe community acquired pneumonia in adults identified by combined detection methods: a multi-centre prospective study in china[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 556-566.
- [3] 曹红云,于晓锋,齐晓伟,等. 1例乙型流感病毒合并耐甲氧西林金黄色葡萄球菌致重症肺炎患者临床特点分析[J]. 国际病毒学杂志, 2021, 28(4): 329-331.
- [4] Lin SY, Lin NY, Huang YY, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal carriage and infection among patients with diabetic foot ulcer[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2020, 53(2): 292-299.
- [5] 石安惠,牟杰. 重症肺炎患者外周血 *TLR2*、*TLR4* 表达情况及与炎症因子的关系[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(7): 933-936.
- [6] 张新黎,郭昌云. 重症肺炎患者炎症因子水平和 *TLR2*、*TLR4* 的关系研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 114-115.
- [7] 周星求,赖智权,麦伟流,等. 血清 CRP/ALB、NLR、GLI 水平对重症肺炎患者预后的预测价值[J]. 广州医药, 2022, 53(4): 47-50.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌肺炎诊治与预防专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10): 734-738.
- [9] 叶应妩,王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 南京: 东南大学出版社, 1997: 151-151.
- [10] 李小鹏,王治国. 美国临床实验室标准化委员会标准与指南[J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24(4): 251-252.
- [11] 陈肖,陈朴,林媛媛,等. 老年重症耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染患者替考拉宁的药动学研究和药效学评价[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(11): 1478-1483.
- [12] 陆燕夏,王月琴,陈海,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染重症肺炎患者外周血单核细胞 *TLR2* 及 *TLR4* 表达水平及意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(23): 3532-3536.
- [13] 董辉,杨璐瑜,付守芝,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染重症肺炎患者预后因素分析及其对外周血免疫细胞亚群的影响[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(1): 102-106.
- [14] 裘益萍,胡丹平,赵德军,等. 重症肺炎肺泡灌洗液 *TLR4*、*TLR2*、HMGB1 表达水平变化及其预后评估价值分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(21): 2627-2631.
- [15] 俞国燕,余军,李珍. 老年重症耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎患者血清白蛋白、总蛋白水平与短期预后的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(1): 66-70.

(上接第 1245 页)

- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [7] 冯晓晴,蔡道章,余星磊,等. 基于 GBD 大数据中国膝关节关节炎疾病负担现状与趋势分析[J]. 现代预防医学, 2022, 49(10): 1753-1760.
- [8] 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.
- [9] 张锦,白兰,陈思宇. RF、ESR、CRP 及 MCV 与 RA 患者病情变化的关系[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2023, 20(1): 111-113.
- [10] Martel-Pelletier J, Tardif G, Rousseau Trépanier J, et al. The ratio adipsin/MCP-1 is strongly associated with structural changes and CRP/MCP-1 with symptoms in obese knee osteoarthritis subjects: data from the Osteoarthritis Initiative[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(8): 1163-1173.
- [11] Bretscher C, Buergerin M, Gurzeler G, et al. Association between prealbumin, all-cause mortality, and response to nutrition treatment in patients at nutrition risk: Secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2023, 47(3): 408-419.
- [12] 李凤,陈静丹,李珍珍. 类风湿关节炎患者前白蛋白水平与临床表现的关系探讨[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(1): 14-18.
- [13] 黄雅,杨晓祥,黄惠萍,等. 重症肺炎患儿的 C 反应蛋白/前白蛋白比值及其对患儿临床转归的评估价值[J]. 广西医学, 2022, 44(22): 2613-2617.
- [14] 范孟静,段美丽,林瑾,等. 血清 sTM、PCT、CRP/PAB 比值与脓毒症患者 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性及其联合检测对预后的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(4): 660-665.
- [15] Alexander LC Jr, McHorse G, Huebner JL, et al. A matrix metalloproteinase-generated neopeptide of CRP can identify knee and multi-joint inflammation in osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 226.

关于27 639例人乳头瘤病毒基因分型检测的分析

刘亚林¹ 李沛² 解燕川¹ 康婧祎¹ 陈河涛^{1*}

[摘要] **目的** 分析目前洛阳市人群人乳头瘤病毒(HPV)感染的现状。**方法** 从LIS系统中收集2020年6月28日至2022年11月30日河南科技大学第一附属医院HPV基因检测的结果以及患者临床资料,剔除信息不全的病例。分析男性与女性之间的感染差异、HPV阳性率、感染亚型及年龄分布等特点。**结果** 共收集27 639例,其中阳性率女性(27.86%)比男性(23.12%)高,差异有统计学意义($\chi^2=7.404, P<0.05$)。感染率排在前五的亚型依次是男性:HPV16、HPV6、HPV11、HPV39、HPV58;女性:HPV16、HPV52、HPV58、HPV61、HPV51。感染类型均以单重和双重感染为主,男性最多可检出五重感染,女性最多可检出十重感染。男性人群中,年龄最小16岁,最大68岁,各年龄层之间阳性率差异无统计学意义($\chi^2=10.906, P>0.05$);女性人群年龄最小14岁,最大89岁,阳性率较高的两个年龄阶段分别是<20岁(39.80%)和60~69岁(38.20%),各年龄层之间阳性率差异有统计学意义($\chi^2=259.381, P<0.05$)。**结论** 本次研究结果显示男女人群中HPV感染的优势型别为16和58型,其中女性HPV感染与年龄因素相关。应在本地区加强宣传教育,提高公众对HPV感染的认识和重视程度。

[关键词] 人乳头瘤病毒;男性;女性;年龄

Analysis of 27 639 cases of human papillomavirus genotyping detection

LIU Yalin¹, LI Pei², XIE Yanchuan¹, KANG Jingyi¹, CHEN Hetao^{1*}

(1. Central Laboratory, the First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, China, 471003; 2. Laboratory Department, Xinan County People's Hospital, Luoyang, Henan, China, 471003)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the status of human papillomavirus (HPV) infection in the population of Luoyang. **Methods** To collect the results of HPV gene detection and clinical data of patients at the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from the LIS system from June 28, 2020 to November 30, 2022. Cases with incomplete information were excluded. The differences in infection between men and women, HPV positive rate, infection subtypes, and age distribution were analyzed. **Results** A total of 27 639 cases were collected, with a higher positive rate in women (27.86%) compared to men (23.12%). There was a significant difference in the data ($\chi^2=7.404, P<0.05$). The top five subtypes of infection in men were HPV16, HPV6, HPV11, HPV39, and HPV58, while in women they were HPV16, HPV52, HPV58, HPV61, and HPV51. The types of infection were mainly single and double infections, with a maximum of five infections detected in men and ten infections detected in women. In the male population, the youngest age was 16 and the oldest age was 68, there was no significant difference in the positive rate among different age groups ($\chi^2=10.906, P>0.05$). In the female population, the youngest age was 14 and the oldest age was 89. The two age stages with higher positive rates were <20 years old (39.80%) and 60-69 years old (38.20%). There was a significant difference in the positive rate among different age groups ($\chi^2=259.381, P<0.05$). **Conclusion** The research results show that the most common types of HPV infection in both men and women are type 16 and type 58, with female HPV infection being related to age factors. It is necessary to

基金项目:洛阳市医疗卫生指导性科技计划项目(2302008Y)

作者单位:1.河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院中心实验室,河南,洛阳471003

2.新安县人民医院检验科,河南,洛阳471003

*通信作者:陈河涛, E-mail: chenht951753@163.com

strengthen publicity and education in this area and raise public awareness and the importance of HPV infection.

[KEY WORDS] Human papillomavirus; Men; Women; Age

人乳头瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)是一种常见的无包膜的双链环状DNA的病毒,属于乳头多瘤空泡病毒科乳头瘤病毒属^[1]。HPV感染在人群中非常普遍,大多数人在一生中至少会感染一种类型的HPV。根据其致病性,可分为高危型和低危型。高危型HPV感染与宫颈癌、肛门癌和喉癌等恶性肿瘤的发生密切相关,而低危型HPV感染则会引起皮肤和黏膜的疣状增生,如尖锐湿疣等^[2]。至今发现的HPV有200多种,其中约40种与生殖道感染相关^[3-4]。HPV主要通过性接触传播,但也可以通过直接接触感染部位或间接接触污染物传播。例如,共用毛巾或浴巾等个人卫生用品也可能传播HPV。

本研究通过对本院27 639例HPV基因检测结果的回顾性分析,了解临床HPV感染的现状及男女之间的差异,为HPV的防治工作提供重要参考数据。

1 资料与方法

1.1 调查对象

从实验室信息管理系统(Laboratory Information Management System, LIS)中调取2020年6月28日至2022年11月30日河南科技大学第一附属医院HPV基因检测的结果以及患者临床资料,剔除姓名、性别、年龄信息不全的病例。共27 639例,其中男性占比2.46%(679/27 639),年龄16~68岁;女性占比97.54%(26 960/27 639)年龄14~89岁。本研究经院伦理委员会批准通过,并豁免研究对象知情同意。

1.2 标本采集

男性:用细小棉拭子伸入尿道2~5 cm,捻动拭子采集分泌物。

女性:由医生以窥阴器或阴道张开器暴露宫颈,将宫颈刷置于宫颈口,轻轻搓动宫颈刷使其顺时针旋转5圈,取出宫颈刷,放入已加有专用细胞保存液的取样管中。

1.3 标本检测

1.3.1 核酸提取

使用潮州凯普生物化学有限公司的核酸提取试剂盒(DNA-L型磁珠法),配合中元全自动核酸提取仪提取HPVDNA。

1.3.2 扩增与杂交检测

提取完成的核酸用雅睿MA6000荧光定量PCR仪扩增,扩增产物采用凯普全自动核酸分子杂交仪进行杂交检测。配套试剂为潮州凯普生物化学有限公司的37种人乳头瘤病毒分型检测试剂盒(PCR+导流杂交法)。37种HPV亚型分别为6、11、42、43、44、16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、81、26、34、40、54、55、57、61、67、69、70、71、72、73、82、83及84型。

1.4 统计学分析

采用IBMSPSSStatistics26统计学软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 男女间阳性率比较

共27 639例标本中,女性人群阳性率(27.86%)高于男性人群阳性率(23.12%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 男女间阳性率比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of positive rates between males and females [$n(\%)$]

性别	阴性(例数)	阳性率
男	522	157(23.12)
女	19 450	7 510(27.86)
χ^2 值		7.404
P值		0.007

2.2 HPV感染的基因型分布特征

在37种基因型中,男性人群中排名前五的五种基因型依次为HPV16、HPV6、HPV11、HPV39、HPV58,未检出HPV26、HPV35、HPV45、HPV69、HPV72、HPV83这六种基因型;女性人群中排名前五的五种基因型依次为HPV16、HPV52、HPV58、HPV61、HPV51。见表2。其中HPV16、HPV58两型在两个人群中感染率排名均比较靠前,且两者在男女人群中的阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.3 多重HPV基因亚型感染的分布特征

半数以上阳性人群均为单重HPV亚型(男62.42%、女66.96%)感染,双重亚型感染占比:男22.29%;女20.59%。3重及以上亚型感染占比较

表2 37种HPV基因型分布特征 [n(%)]

Table 2 Distribution characteristics of 37 HPV genotypes [n(%)]

感染类型	HPV 基因型	男性(n=157)	女性(n=7 510)	
低危型	6	32(20.38)	245(3.26)	
	11	15(9.55)	135(1.80)	
	34	1(0.64)	106(1.41)	
	40	6(3.82)	157(2.09)	
	42	10(6.37)	439(5.85)	
	43	8(5.10)	195(2.60)	
	44	1(0.64)	148(1.97)	
	54	7(4.46)	616(8.20)	
	55	2(1.27)	183(2.44)	
	57	1(0.64)	4(0.05)	
	61	6(3.82)	727(9.68)	
	67	4(2.55)	80(1.07)	
	69	0(0.00)	46(0.61)	
	71	4(2.55)	62(0.83)	
	72	0(0.00)	9(0.12)	
	81	5(3.18)	520(6.92)	
	83	0(0.00)	22(0.29)	
	84	4(2.55)	154(2.05)	
	高危型	16	33(21.02)	1 300(17.31)
		18	8(5.10)	214(2.85)
31		3(1.91)	267(3.56)	
33		6(3.82)	273(3.64)	
35		0(0.00)	141(1.88)	
39		15(9.55)	553(7.36)	
45		0(0.00)	64(0.85)	
51		13(8.28)	695(9.25)	
52		10(6.37)	1 058(14.09)	
56		11(7.01)	387(5.15)	
疑似高危型	58	15(9.55)	842(11.21)	
	59	7(4.46)	183(2.44)	
	66	3(1.91)	313(4.17)	
	68	10(6.37)	418(5.57)	
	26	0(0.00)	8(0.11)	
	53	12(7.64)	620(8.26)	
	70	1(0.64)	210(2.80)	
	73	2(1.27)	74(0.99)	
	82	1(0.64)	65(0.87)	

表3 HPV16和HPV58型在男女人群中的阳性率比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of HPV16 and HPV58 positivity rates between male and female populations [n(%)]

性别	HPV16		HPV58	
	阴性(例数)	阳性率	阴性(例数)	阳性率
男	646	33(4.86)	664	15(2.21)
女	25 660	1 300(4.82)	26 118	842(3.12)
χ^2 值	0.002		1.842	
P值	0.963		0.175	

少(男 15.29%、女 12.45%)。女性人群最多有十重亚型感染(2例),男性最多只检测到5重感染。见表4。

表4 人群HPV基因型感染的多重分布 [n(%)]

Table 4 Multiple distribution of HPV genotype infections in the population [n(%)]

合并感染(种)	男性(n=157)	合并感染(种)	女性(n=7 510)
1	98(62.42)	1	5 029(66.96)
2	35(22.29)	2	1 546(20.59)
3	13(8.28)	3	548(7.30)
4	6(3.82)	4	255(3.40)
5	5(3.18)	5	84(1.12)
		6	28(0.37)
		7	7(0.09)
		8	8(0.11)
		9	3(0.04)
		10	2(0.03)

2.4 HPV感染在不同年龄人群中的分布

男性以<20岁和>60岁两个年龄段人群阳性率最高,均达到50.00%,阳性率最低年龄段为30~39岁(19.59%),但整体不同年龄层间阳性率差异无统计学意义($P>0.05$);女性以年龄<20岁人群阳性率最高(39.80%)、30~39岁年龄段阳性率最低(23.43%),且整体不同年龄层间阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 HPV感染的年龄分布特征 [n(%)]

Table 5 Age distribution characteristics of HPV infections [n(%)]

年龄分层	男性		女性		
	阴性	阳性率	年龄分层	阴性	阳性率
<20	5	5(50.00)	<20	121	80(39.80)
20~29	200	63(23.95)	20~29	3 063	1 166(27.57)
30~39	197	48(19.59)	30~39	5 479	1 677(23.43)
40~49	77	21(21.43)	40~49	5 335	1 844(25.69)
50~60	38	15(28.30)	50~59	3 908	1 881(32.49)
>60	5	5(50.00)	60~69	1 108	685(38.20)
			70~80	381	159(29.44)
			>80	55	18(24.66)
χ^2 值	10.906		259.381		
P值	0.053		0.000		

3 讨论

HPV病毒具有高度的宿主特异性,主要感染人类的皮肤和黏膜组织。大多数HPV病毒感染是无症状的,病毒可以在体内潜伏多年而不引起任何明显的症状。该病毒亚型众多,不同亚型之间外壳蛋白在功能、结构和免疫原性上均不同,因此人体针对一种亚型感染产生的抗体对其他型别不具有交叉保护性,这就易造成不同亚型多重或多次的感染^[5]。HPV感染被认为是男性和女性感染相关癌症的主要原因之一^[6]。

在2008–2021年间有多项研究^[7-10]发现本地区的女性 HPV 阳性率结果分别为 30.2%、16.4%、20.49%、12.3%，且样本量均不超过 7 000，可见阳性率偏差较大，分析原因可能与样本量太小有关，不具有整体女性人群代表性。本研究对 26 960 例女性 HPV 结果进行分析，总体阳性率为 27.86%。对男性人群 HPV 感染的相关研究较少，刘艳等^[11]对 2018–2022 年间的 258 例男性人群研究发现阳性率为 39.92%，样本量较小，本次研究分析了 679 例男性人群，阳性率为 23.12%。相比女性，本次研究样本量依旧太小，本研究结果显示阳性率女性高于男性，差异有统计学意义，但不能排除因男性样本量太小造成的偏差。

与相关研究^[7-10]一致的是，女性人群中 HPV16、HPV52 是洛阳地区感染率较高的两种亚型，且 HPV16、HPV58 两型在男女人群中感染率均比较靠前，目前已经获批的女性九价(HPV6、11、16、18、31、33、45、52 和 58)HPV 疫苗包含这两型。这为将来 HPV 疫苗的的全人群接种提供有价值的

数据。本研究显示人群中多种 HPV 亚型感染占少数，以单重和双重为主。但目前的研究^[12]结果显示，多种亚型感染可能引发交叉保护，从而降低治病风险，未来仍需进一步探究多重感染与单一感染的区别，从而更好指导临床。

女性 HPV 阳性率与年龄呈现显著的相关性。整体人群中阳性率前两名均为 <20 岁和 60 岁以上人群，呈现年轻化和高龄化两个极端，其中男性不能排除因样本量太少引起的偏差。分析原因，<20 岁人群可能与性活跃较高且防护意识薄弱、缺乏对 HPV 抵抗力有关^[13-14]；60 岁以上人群可能与免疫系统功能下降^[15]、缺乏足够的卫生意识和自我防护措施有关。此外，社会主要结构人群分布在 20~60 岁，该人群卫生意识和自我防护意识相对较强，以及 HPV 疫苗的接种，所以该人群阳性率相对较低。

综上所述，本研究对人群中 HPV 的现状和基因型分布提供了基本信息，但同时也发现男性人群进行 HPV 检查的意识不强，在 HPV 的防治工作开展中，男性人群同样扮演重要角色。

参考文献

- [1] 李萍, 陈少强, 邓长娟, 等. 长沙地区 60 354 例患者人乳头瘤病毒感染情况及亚型分析[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(4): 360-366.
- [2] Hwang ST, Jeong KJ, Park M, et al. Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(1): 51-56.
- [3] Koenraad DV, Qina T, Sandhya X, et al. The Papillomavirus Episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis[J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(Database issue): D571-8.
- [4] Gordana H, Laia A, Belen L, et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer[J]. J Pathol, 2014, 234(4): 441-451.
- [5] Barbara B, Andreas O, Bettina D, et al. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer[J]. Int J Cancer, 2002, 102(3): 237-243.
- [6] Serrano B, Brotons M, Bosch XF, et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018: 4714-4726.
- [7] 孟晓峰, 李晓雯. 洛阳地区女性人乳头瘤病毒感染及基因分型情况调查[J]. 郑州大学学报(医学版), 2011, 46(1): 140-141.
- [8] 冯丹丹. HPV 感染基因型在洛阳女性人群中的分布及其与宫颈癌早期筛查的相关性[J]. 河南预防医学杂志, 2020, 31(6): 444-446.
- [9] 曹颖, 王亚男, 王康, 等. 洛阳市 2 416 例女性人乳头瘤病毒感染情况及基因亚型分析[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2020, 11(4): 17-20.
- [10] 王莹, 王晓川, 宋淑亚, 等. 洛阳市某三甲医院 6538 例女性 HPV 感染及亚型分布特征分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(11): 2014-2017+2022.
- [11] 刘艳, 沈倩云, 程文国. 男科门诊患者人乳头瘤病毒感染基因型分析[J]. 中国现代医生, 2023, 61(36): 78-82.
- [12] Laia B, Mireia D, Xavier C, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings[J]. J Infect Dis, 2010, 202(12): 1789-1799.
- [13] 肖霄, 缪鹏飞. 上海市某三级医院门诊女性患者人乳头瘤病毒亚型感染及年龄特征调查[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(6): 1281-1285.
- [14] 王小利, 常永超, 刘海花, 等. 洛阳地区女性 HPV 感染及病毒亚型分布特征研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(14): 1905-1907.
- [15] Althoff KN, Proma P, Burke AE, et al. Correlates of cervicovaginal human papillomavirus detection in perimenopausal women[J]. J Womens Health (Larchmt), 2009, 18(9): 1341-1346.

帕博利珠单抗联合 AP 对非小细胞肺癌患者疗效及血清 sMICA 水平的影响

徐红利 李君霞 张佳佳 杨海鹏 陈爽*

[摘要] **目的** 分析帕博利珠单抗联合培美曲塞+顺铂(AP)对非小细胞肺癌(NSCLC)患者疗效及血清可溶性 MHC-1 类链相关蛋白 A(sMICA)水平的影响。**方法** 根据随机字表法将 2019 年 3 月至 2022 年 3 月期间河南省胸科医院收治的 102 例 NSCLC 患者分为两组,对照组($n=51$)采用 AP 方案;研究组($n=51$)采用 AP 联合帕博利珠单抗;分析两组疗效、血清 sMICA 水平、生活质量评分、随访 1 年的生存率和不良反应。**结果** 研究组缓解率和疾病控制率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血清 sMICA 水平低于治疗前,且研究组血清 sMICA 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组生活质量好转率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访期间无失访病例,研究组生存率(44/51)显著高于对照组(35/51),差异有统计学意义($\chi^2=5.631, P<0.05$)。两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 帕博利珠单抗联合培美曲塞+顺铂可以提高 NSCLC 患者疾病控制率,降低血清 sMICA 水平。

[关键词] 帕博利珠单抗;培美曲塞;顺铂;非小细胞肺癌;可溶性 MHC-I 类链相关蛋白 A

Effect of pembrolizumab combined with AP on efficacy and serum sMICA levels in patients with non-small cell lung cancer

XU Honghong, LI Junxia, ZHANG Jijia, YANG Haipeng, CHEN Shuang*

(Department of Pharmacy, Henan Chest Hospital /Affiliated Chest Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of pembrolizumab combined with pemetrexed+cisplatin (AP) on the efficacy and serum soluble MHC-1 chain-associated protein A (sMICA) levels in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** According to the random word table method, 102 NSCLC patients admitted to Henan Chest Hospital from March 2019 to March 2022 were divided into two groups. The control group ($n=51$) received the AP regimen. The research group ($n=51$) received AP combined with pembrolizumab. The study analyzed the efficacy, serum sMICA levels, quality of life scores, 1-year follow-up survival rate, and adverse reactions of both groups. **Results** The remission rate and disease control rate of the research group were higher than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the serum sMICA levels in the two groups were lower than before treatment, and the serum sMICA levels in the study group were lower than those in the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). The improvement rate of quality of life in the research group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were no missing cases during the follow-up period. The survival rate of the study group (44/51) was significantly higher than that of the control group (35/51) ($\chi^2=5.631, P<0.05$). There was no statistically significant difference in adverse reactions

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20201238)

作者单位:河南省胸科医院/郑州大学附属胸科医院药剂科,河南,郑州 450000

*通信作者:陈爽, E-mail:56027560@qq.com

between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The pembrolizumab combined with pemetrexed+cisplatin can enhance the disease control rate and reduce serum sMICA levels in NSCLC patients.

[KEY WORDS] Pembrolizumab; Pemetrexed; Cisplatin; Non-small cell lung cancer; Soluble MHC class I chain-related protein A

肺癌是人类最常见的疾病之一,其发病率呈现不断上升趋势,严重影响国民身体健康^[1]。非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的一种主要类型,其病理类型主要以鳞癌和腺癌等为主。目前对于肺癌患者的治疗方式主要有手术、放化疗治疗等,但大部分肺癌患者在确诊时多处于中晚期,错过最佳治疗时间,只能采取放化疗的方式来进行治疗^[2],因此提高化学药物的治疗效果尤为重要。培美曲塞+顺铂(AP)可在一定程度上杀死肿瘤细胞,但也会引发不良反应,降低患者生活质量^[3]。帕博利珠单抗为程序性死亡分子(Programmed Death-1, PD-1)抑制剂,可经抑制PD-1结合PD-L1,致使T淋巴细胞激活增强机体免疫引发抗肿瘤效应^[4]。可溶性MHC-I类链相关蛋白A(soluble MHC class I chain-related protein A, sMICA)是由MHC-I类链相关蛋白(MHC class I chain-related protein A, MICA)脱落而成的,在机体发生恶性肿瘤时可在血清中检测到sMICA水平显著升高,研究^[5]显示,sMICA参与NSCLC的发生发展。本研究主要探讨帕博利珠单抗联合AP对NSCLC患者血清sMICA水平及疾病控制率的影响,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据随机数字表法将2019年3月至2022年3月河南省胸科医院收治的102例NSCLC患者分为两组,每组51例。纳入标准:①符合NSCLC诊断标准,分期为Ⅲ~Ⅳ期^[6];②在临床经过临床病理学和影像学确诊为NSCLC;③入组前患者均未进行化、放疗;④有完整的临床、病理及随访资料;⑤研究对象及家属自愿签署承诺书。排除标准:①合并恶性肿瘤者;②合并肝脏肾脏重要脏器功能障碍者;③对于化疗药物存在禁忌者;④存在精神疾病不能正常配合治疗者。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本院伦理委员会同意并批准本研究[伦审第(2019LW-LC003)号]。

表1 两组基本资料的比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

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

一般资料	对照组($n=51$)	研究组($n=51$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	63.25±5.12	64.55±5.30	1.260	0.211
男/女	26/25	28/23	0.157	0.692
BMI(kg/m^2)	22.34±6.04	22.56±6.75	0.173	0.863
临床分期			0.165	0.685
Ⅲ期	32(62.75)	30(37.25)		
Ⅳ期	19(58.82)	21(41.18)		
类型			0.382	0.537
鳞癌	31(60.78)	20(39.22)		
腺癌	34(66.67)	17(33.33)		
吸烟	32(62.75)	34(66.67)	0.172	0.679
饮酒	24(47.06)	26(50.98)	0.157	0.692
文化程度			0.300	0.584
小学	28(54.90)	27(52.94)		
中学	16(31.37)	15(29.41)		
大学	7(13.73)	9(17.65)		

1.2 治疗方法

对照组采用AP方案治疗,患者在化疗前1周常规每天口服叶酸(北京斯利安公司)400 μg ,至少5 d,再肌肉注射维生素 B_{12} (天津金耀公司)1 000 μg ,用药开始前、当天及第二天给予地塞米松片(广东华南药业公司)4 mg,2次/天。治疗第1 d,对照组静滴500 mg/m^2 注射用培美曲塞二钠(先声药业有限公司,国药准字H20133215)与生理盐水100 mL混合液,滴注30 min,1次/d;75 mg/m^2 顺铂(齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20073652)与500 mL生理盐水混合后静滴,滴注2 h。

研究组AP方案基础上联合帕博利珠单抗(爱尔兰MSD Ireland,生产批号:R22872)治疗。化疗前1 d,静滴200 mg,滴注30 min。

21 d为1周期,化疗周期期间间隔2周,两组均治疗4个周期。

1.3 临床疗效

临床疗效评定参照文献^[7],完全缓解(Complete remission, CR):病灶完全消失,且完全消失时间在四周以上;部分缓解(Partial response, PR):病灶最大径之和缩小 $\geq 30\%$ 并维持四周以上;病情稳定(Stable disease, SD):病灶最大径之和增加 $< 20\%$

或缩小 $<30\%$;疾病进展(Progressive disease, PD):病灶最大径之和增加 $\geq 20\%$ 。

1.4 血清指标的检测

所有患者在治疗前以及治疗4个周期之后,采集患者空腹时外周静脉血5 mL,进行离心(3 500 r/min, 20 min, 离心半径15 cm),取上清液进行检测。采用酶联免疫吸附法检测血清sMICA水平,试剂盒购自上海酶研公司,按照说明书进行检测。

1.5 生活质量评分(Quality of life, QOL)评价^[8]

入组时及四个周期治疗后,评价两组生活质量评分,相比入组前,QOL评分较入组前减少 ≥ 10 分为下降,增加 <10 分或减少为稳定,增加 ≥ 10 分为好转。

1.6 随访

患者在出院后对患者进行随访1年,记录患者的生存状态,并计算患者的生存率。随访时间截

止到2023年3月。

1.7 不良反应

记录两组在治疗期间出现的不良反应(恶心呕吐、腹泻、白细胞降低、血小板降低以及乏力等)^[9],并计算不良反应发生率。

1.8 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,采用Kaplan-Meier绘制生存曲线,行log-rank检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

研究组缓解率和疾病控制率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组疗效比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	CR	PR	SD	PD	缓解率	疾病控制率
对照组	51	10(19.61)	7(13.73)	15(29.41)	19(37.25)	17(33.33)	32(62.75)
研究组	51	16(31.37)	13(25.49)	15(29.41)	7(13.73)	29(56.86)	44(86.27)
t/χ^2 值						5.702	7.433
P 值						0.017	0.006

2.2 两组血清sMICA水平比较

两组血清sMICA水平治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,两组血清sMICA水平低于治疗前,且研究组血清sMICA水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组血清sMICA水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	sMICA(pg/mL)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后		
对照组	51	380.24 \pm 43.45	312.58 \pm 34.51	8.708	<0.001
研究组	51	381.31 \pm 42.86	271.35 \pm 29.27	15.130	<0.001
t 值		0.125	6.507		
P 值		0.901	<0.001		

2.3 两组生活质量评分的比较

研究组生活质量好转率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组1年随访情况比较

随访期间无失访病例。研究组生存率(44/51)显著高于对照组(35/51),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.631, P < 0.05$)。见图1。

表4 两组生活质量评分比较 [$n(\%)$]

Table 4 Comparison of quality of life scores between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	下降	稳定	好转
对照组	51	15(29.41)	17(33.33)	19(37.26)
研究组	51	7(13.73)	12(23.53)	32(62.74)
χ^2 值				6.627
P 值				0.010

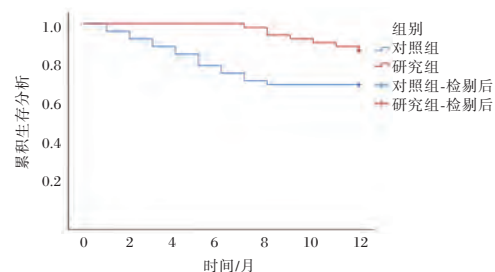


图1 两组1年随访情况比较

Figure 1 Comparison of 1-year follow-up between the two groups

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

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	恶心 呕吐	腹泻	白细胞 降低	血小板 降低	乏力
对照组	51	32(62.75)	17(33.33)	24(47.06)	20(39.22)	30(58.82)
研究组	51	35(68.63)	18(35.29)	26(50.98)	23(45.10)	32(62.74)
χ^2 值		0.391	0.043	0.157	0.362	0.165
P值		0.532	0.835	0.692	0.547	0.685

3 讨论

NSCLC 发病率占肺癌的 85%, 其早期症状不明显, 当患者出现胸痛、咳嗽、发热、呼吸困难的症状时, 多数已发展成为晚期^[10], 只能采取放化疗的方式来进行治疗。因此, 选取安全有效的化学药物, 提升治疗效果尤为重要。

培美曲塞可经破坏叶酸依赖性正常代谢抑制肿瘤细胞复制, 阻断肿瘤生长^[11]。顺铂作为细胞周期非特异性药物, 能抑制肿瘤细胞的 DNA 复制, 发挥强效的抗肿瘤作用^[12]。有研究^[13]发现, AP 治疗 NSCLC 效果较为理想, 不会导致患者不良反应明显增加。本研究发现, 研究组缓解率、疾病控制率、生活质量好转率显著高于对照组, 说明博利珠单抗联合培美曲塞+顺铂可以发挥免疫治疗的效果, 增强患者免疫活性和疾病控制率, 改善患者的生活质量。进一步分析发现, 研究组生存率显著高于对照组, 说明联合治疗可以延长患者的生存期。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 说明研究组安全性较好。

MICA 作为自然杀伤细胞 2 族成员 D (Natural killer cell group 2D, NKG2D) 的配体, 相对分子质量 43 kD, 在各种肿瘤细胞表面均有表达, 可发挥免疫应答的作用^[5]。sMICA 是 MICA 从细胞表面脱落形成的蛋白质分子, 参与肿瘤的发生发展。sMICA 可以降低 NKG2D 的表达, 进而使肿瘤细胞逃脱免疫细胞的识别和杀伤^[14]。有研究^[15]发现, 血清 sMICA 在 NSCLC 中显著升高, 还与患者不良预后有关^[5]。还有研究发现, 血清 sMICA 在胸腔镜肺癌根治术后显著降低。本研究发现, 治疗后两组血清 sMICA 水平显著降低, 且研究组低于对照组, 与上述研究相似, 说明二者联合可以抑制肿瘤转移。这可能是由于培美曲塞+顺铂具有抗肿瘤的作用, 可以抑制肿瘤的生长。帕博利珠单抗通过抑

制与受体配体 PD-L1 结合, 刺激免疫系统的抗肿瘤功能, 增强患者自身免疫功能, 提高了治疗效果。

综上所述, 帕博利珠单抗联合培美曲塞+顺铂可以提高 NSCLC 患者疾病控制率, 降低血清 sMICA 水平。

参考文献

- [1] 张龄吉. 肺癌细胞中沉默 PRR11 诱发自噬并抑制细胞增殖[J]. 中华医学教育探索杂志, 2018, 17(9): F0003
- [2] 付毅, 廉政君, 拜都如拉·艾尼吐, 等. 单孔胸腔镜下肺段及肺叶切除术治疗早期肺癌的临床效果[J]. 保健医学研究与实践, 2024, 21(1): 60-64.
- [3] Inamura K. Adjuvant chemotherapy in patients with early-stage non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(4): 637-638.
- [4] 韩璐, 厉锋. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期 NSCLC 患者的治疗效果[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10): 1692-1700.
- [5] 孔彦, 田亮. 非小细胞肺癌患者血清 DJ-1、sMICA 水平与临床病理特征及预后的关系研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(5): 64-69.
- [6] 中国抗癌协会病理专业委员会肺癌学组. ROS1 阳性非小细胞肺癌诊断病理专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(4): 248-251.
- [7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECISTT[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90+111.
- [8] 谢娟, 邹勇. 仙蟾片联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌对患者免疫功能、生活质量及远期疗效的影响[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(5): 766-769.
- [9] 黄芳, 龚环宇, 熊正平. 雷替曲塞联合奥沙利铂 TACE 治疗 BCLCB/C 期肝细胞的安全性及疗效[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27(1): 76-79.
- [10] 袁杨, 周雨霏, 陈伟, 等. 合并尘肺的非小细胞肺癌患者围手术期安全性分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(3): 488-492.
- [11] 郭俊玮. 培美曲塞联合铂类药物老年晚期肺腺癌的治疗与安全性分析[J]. 世界复合医学, 2019, 5(12): 26-28.
- [12] Alanni R, Hou J, Azzawi H, et al. Cancer adjuvant chemotherapy prediction model for non-small cell lung cancer[J]. IET Syst Biol, 2019, 13(3): 129-135.
- [13] 赵云龙, 刘阳. 非小细胞肺癌功能基因与化疗药物疗效关系的研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2020, 21(1): 61-64.
- [14] Luo Q, Luo W, Huang H, et al. Tumor-derived soluble MICA obstructs the NKG2D pathway to restrain NK cytotoxicity[J]. Aging Dis, 2020, 11(1): 118-128.
- [15] 黄圣凯, 李琼, 黄莺, 等. 三维可视化辅助单孔胸腔镜肺癌根治术治疗效果的临床研究[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(2): 99-101.

格列美脲联合达格列净治疗2型糖尿病肾病的疗效及对BUN、CREA、ACR水平的影响

李晓燕¹ 韩士彬¹ 常丽¹ 黄帅^{2*}

[摘要] **目的** 探究格列美脲联合达格列净治疗2型糖尿病肾病的疗效及对尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、尿白蛋白/肌酐比值(ACR)水平的影响。**方法** 选取2021年3月至2023年3月120例临泉县人民医院内分泌科收治的2型糖尿病肾病患者为研究对象,依据治疗方式的不同分为达格列净治疗组(对照组)64例(给予达格列净治疗)与格列美脲联合达格列净治疗组(研究组)56例(给予格列美脲联合达格列净治疗)。对比两组临床疗效、血糖达标时间及胰岛素日用量间的差异,比较达格列净治疗组与格列美脲联合达格列净治疗组治疗前后的血糖指标及BUN、CREA、ACR水平。**结果** 格列美脲联合达格列净治疗组临床治疗总有效率96.43%显著高于达格列净治疗组82.81%,差异具有统计学意义($\chi^2=2.006, P<0.05$)。治疗12周后,与达格列净治疗组比较,格列美脲联合达格列净治疗组血糖达标时间明显缩短,胰岛素日用量也显著减少,差异均有统计学意义($t=4.449, 9.958, P<0.05$)。两组FPG、HbA1c、BUN、CREA、ACR水平均下降,且格列美脲联合达格列净治疗组FPG、HbA1c、BUN、CREA、ACR水平低于达格列净治疗组,差异有统计学意义($t=4.382, 4.028, 20.741, 2.930, 2.360, P<0.05$)。**结论** 与单用达格列净治疗相比,采用格列美脲联合达格列净治疗可有效改善2型糖尿病肾病患者血糖控制情况,调节胰岛素抵抗状态,降低BUN、CREA、ACR水平。

[关键词] 格列美脲; 达格列净; 糖尿病肾病; 尿素氮; 肌酐; 尿白蛋白/肌酐比值

Efficacy of glimepiride combined with Dagliagrazin in the treatment of type 2 diabetic nephropathy and its effect on BUN, CREA and ACR levels

LI Xiaoyan¹, HAN Shibin¹, CHANG Li¹, HUANG Shuai^{2*}

(1. Department of Endocrinology, Linquan County People's Hospital, Fuyang City, Anhui Province, Fuyang, Anhui, China, 236400; 2. Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Fuyang City, Fuyang, Anhui, China, 236400)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the efficacy of glimepiride combined with dagliprazin in the treatment of type 2 diabetic nephropathy and the effects on the levels of urea nitrogen (BUN), creatinine (CREA) and urinary albumin/creatinine ratio (ACR). **Methods** 120 patients with type 2 diabetic nephropathy who were admitted to the Endocrinology Department of Linquan County People's Hospital from March 2021 to March 2023 were selected as the study subjects. They were divided into two groups based on different treatment methods: 64 cases received dagliaglizin treatment, while 56 cases received glimepiride combined with dagliprazin treatment. The treatment duration was 12 weeks. The differences in clinical efficacy, blood glucose standard time and daily insulin dosage between the two groups were compared, and the blood glucose indexes, BUN, CREA and ACR levels before and after treatment were compared between the dagliaglizin treatment group and the glimepiride combined with dagliprazin treatment group. **Results** The total effective rate of glimepiride combined with dagliprazin group was 96.43%, which was significantly higher than that of

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2009095NA01)

作者单位:1.安徽省阜阳市临泉县人民医院内分泌科,安徽,阜阳236400

2.阜阳市第二人民医院内分泌科,安徽,阜阳236400

*通信作者:黄帅, E-mail:13955882164@139.com

dagliprazin group (82.81%), the difference was statistically significant ($\chi^2=2.006, P<0.05$). After 12 weeks of treatment, compared with dagliagrazin treatment group, the blood glucose standard time of glimepiplus combined with dagliagin treatment group was significantly shortened, and the daily insulin dosage was also significantly reduced, with statistical significance ($t=4.449, 9.958, P<0.05$). The levels of FPG, HbA1c, BUN, CREA, and ACR in both groups were decreased, and the levels of FPG, HbA1c, BUN, CREA, and ACR in glimepiplus combined with dagliagin group were lower than those in Dagliagin group, with statistical significance ($t=4.382, 4.028, 20.741, 2.930, 2.360, P<0.05$). **Conclusion** Compared to using daaglizin alone, the combination of glimepiride and dagliprazin can effectively enhance blood glucose control, regulate insulin resistance, and reduce BUN, CREA and ACR levels in patients with type 2 diabetic nephropathy.

[KEY WORDS] Glimepiride; Dagliprazin; Diabetic nephropathy; Urea nitrogen; Creatinine; Urinary albumin/creatinine ratio

2型糖尿病是全球流行性疾病,据近年来数据统计报道,2型糖尿病肾病的患病率逐渐呈年轻化趋势发展,到2045年患病人数将达到7.83亿人^[1]。2型糖尿病肾病是由2型糖尿病患者微血管病变导致的肾小球硬化,其发病机制复杂,可导致肾脏、心脏、周围神经、血管、眼睛等多个器官功能损害,对2型糖尿病患者的生命健康造成威胁^[2]。因此,治疗管理2型糖尿病肾病的关键为降糖与肾脏保护。达格列净是治疗糖尿病的重点药物,其通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收发挥降糖作用,还能减少尿蛋白,保护肾功能^[3]。格列美脲属磺脲类药物,通过结合 β 细胞磺酰脲受体1刺激机体分泌胰岛素来降低血糖^[4]。尿素氮(Urea nitrogen, BUN)、肌酐(Creatine, CREA)、尿微量白蛋白/肌酐比值(Albumin/Urine Creatinine Ratio, ACR)水平是临床常用的肾功能监测指标,可反映治疗过程中的肾脏变化情况。本研究旨在探讨格列美脲联合达格列净治疗2型糖尿病肾病的疗效及对肾功能的影响,为临床2型糖尿病肾病的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年3月至2023年3月120例临泉县人民医院内分泌科收治的2型糖尿病肾病患者为研究对象。纳入标准:①符合2020版《中国2型糖尿病防治指南》^[5]和美国肾脏预后指南标准^[6]中的糖尿病肾病3期诊疗标准:ACR处于30至300 mg/g或尿蛋白排泄率持续增加,范围处于20至200 $\mu\text{g}/\text{min}$,于本院确诊糖尿病肾病;②年龄18至80岁,文化程度小学以上;③入组前一个月内未接受任何血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂治疗;④糖化血红蛋白值(hemoglobin

A1c, HbA1C)处于7.0%~10.0%;⑤病程1年以上;⑥理解、知情本研究并签署《知情同意书》。排除标准:①妊娠期和哺乳期妇女;②1型糖尿病等其他类型的糖尿病导致的早期糖尿病肾病;③透析患者;④存在糖尿病急性并发症,如糖尿病酮症、酮症酸中毒等;⑤尿路感染及各种其他病因所致的体温上升、收缩压升高等。本研究经临泉县人民医院医学伦理会审批通过。

依据治疗方式的不同分为达格列净治疗组(64例)(对照组)与格列美脲联合达格列净治疗组(56例)(研究组)。对照组男37例,女27例,平均年龄(53.65 \pm 10.54)岁;平均病程(6.16 \pm 1.78)年;体质指数(Body Mass Index, BMI)平均(24.72 \pm 2.33)kg/m²;HbA1C平均(8.11 \pm 0.46)%。研究组男31例,女25例,平均年龄(55.07 \pm 9.58)岁;平均病程(6.72 \pm 1.34)年;体质指数(Body Mass Index, BMI)平均(25.03 \pm 2.15)kg/m²;HbA1C平均(8.24 \pm 0.50)%。两组性别、年龄、病程、BMI、HbA1C等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可进行比较。

1.2 治疗方法

全部患者规律口服盐酸二甲双胍片(石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字H20054790,规格:250 mg/片),2片/次,3次/d。同时嘱咐患者低钠、低脂饮食,多饮水,每日饮水量以2 L为宜。对照组:患者每日早晨口服达格列净(阿斯利康制药有限公司,国药准字HJ20170119,规格:10 mg),1片/次,1次/d,连续治疗12周。研究组:在口服盐酸二甲双胍片与达格列净的基础上予以格列美脲(重庆康刻尔制药有限公司,国药准字H20030800,规格:2 mg/片)口服治疗。1片/次,1次/d,共持续12周。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床疗效^[7]

在治疗12周后从蛋白尿控制角度进行疗效评估。显效:患者临床症状明显改善,CREA水平下降 $\geq 30\%$,24 h尿蛋白定量下降 $\geq 40\%$,尿蛋白排泄率下降 $\geq 70\%$;有效:患者症状减轻,CREA水平下降 $\geq 10\%$,24 h尿蛋白定量下降 $\geq 15\%$,尿蛋白排泄率下降 $\geq 50\%$;无效:上述指标未达到有效标准,患者症状甚至出现恶化。总有效=治愈率+有效率。

1.3.2 两组血糖达标时间及胰岛素用量

由责任护士记录并比较对照组及研究组患者血糖达标时间及治疗期间的胰岛素用量。

1.3.3 两组治疗前后血糖指标

于两组患者治疗前(入院24小时内)、治疗12周后抽取5 mL血样,抽血前隔夜禁食至少8小时。血样3 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm),分离血清后将其放入4℃冰箱中储存。采用日本日立公司生产的7170型全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)两项指标水平。

1.3.4 两组治疗前后肾功能指标

于治疗前(入院24小时内)、治疗12周后收集两组患者晨起中段尿液,从两组尿样中抽取10 mL,经10 min离心后(离心半径为15 cm)将其上清液放入离心管中进行储存。应用雅培公司所生产型号为Ci-8200的生化分析仪测定BUN、CREA,肌氨酸氧化酶法测定并计算ACR。

1.4 统计学方法

采用SPSS Statistics 21统计学软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效

研究组临床治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组血糖达标时间及胰岛素用量

治疗12周后,与对照组比较,研究组血糖达标时间明显缩短,胰岛素日用量也显著减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组临床治疗有效率比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	显效	有效	无效	总有效
研究组	56	23(41.07)	31(55.36)	2(3.57)	54(96.43)
对照组	64	19(29.69)	34(53.13)	11(1.56)	53(82.81)
χ^2 值					2.006
P 值					0.045

表2 两组血糖达标时间及胰岛素用量比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	血糖达标时间(d)	胰岛素日用量(U/kg.d)
研究组	56	6.14 \pm 1.29	33.27 \pm 3.08
对照组	64	7.37 \pm 1.68	39.68 \pm 3.86
t 值		4.449	9.958
P 值		<0.001	<0.001

2.3 两组治疗前后的血糖水平

治疗12周后,两组FPG、HbA1c水平均下降,且研究组FPG、HbA1c水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后的血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of blood glucose levels before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)		HbA1c(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	56	8.71 \pm 0.78	6.51 \pm 0.48 ^a	8.23 \pm 0.54	6.54 \pm 0.24 ^a
对照组	64	8.54 \pm 0.67	6.87 \pm 0.42 ^a	8.34 \pm 0.57	6.89 \pm 0.61 ^a
t 值		1.284	4.382	1.081	4.028
P 值		0.202	<0.001	0.282	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后的肾功能水平

治疗12周后,两组BUN、CREA、ACR水平均下降,且研究组BUN、CREA、ACR水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

高血糖会诱导近端肾小管分泌炎症分子和生长因子,从而激活炎症反应,引起巨噬细胞聚集,诱导肾间质纤维化,从而直接导致糖尿病肾病的发生^[8]。研究^[9]报告称,达格列净等钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂的肾脏保护作用可能与肾脏炎症和纤维化的减轻有关。研究^[10]显示,HbA1c与微血管并发症的发生呈正相关,HbA1c每降低1%,微血管并发症的风险就会降低37%。因此严格控

表4 两组治疗前后的肾功能水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of renal function before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN(mmol/L)		CREA(μ .mol/L)		ACR(mg/g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	56	14.17 \pm 2.33	6.21 \pm 1.18 ^a	86.74 \pm 11.24	71.72 \pm 6.24 ^a	124.52 \pm 56.04	72.52 \pm 24.73 ^a
对照组	64	14.44 \pm 2.24	10.77 \pm 1.22 ^a	88.19 \pm 11.61	75.34 \pm 7.17 ^a	122.71 \pm 53.08	84.64 \pm 30.68 ^a
t值		0.647	20.741	0.693	2.930	0.182	2.360
P值		0.519	<0.001	0.490	0.004	0.856	0.020

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

制糖尿病患者的血糖可显著减少糖尿病肾病等糖尿病微血管并发症的发生。

本研究中,治疗12周后,两组FPG和HbA1c都达到了血糖降低的目标范围,且研究组血糖达标时间明显缩短,胰岛素日用量也显著减少。涂晶晶等^[11]研究表明,达格列净与胰岛素联合治疗血糖未控制的2型糖尿病肾病患者,血糖水平可进一步降低,血糖波动幅度改善,胰岛素日剂量明显低于对照组,且低血糖风险未增加。这与本试验的部分结果基本一致,表明达格列净不仅具有更广泛、更稳定的降糖作用,而且还能减轻胰岛素抵抗,在与格列美脲治疗联合使用时能显著减少外源性胰岛素剂量。格列美脲属于磺脲类药物,通过与胰岛 β 细胞表面的磺酰脲受体结合,抑制三磷酸腺苷的敏感性通道,激活钙离子内流,有助于大量胰岛素的分泌,从而发挥降低胰内和胰外血糖的双重作用。此外,格列美脲还能快速结合与解离,调节胰岛素抵抗引起的代谢紊乱状态,改善血糖功能,有助于空腹血糖和餐后血糖恢复至正常范围^[12]。

潘春兰^[13]的研究表明,在控制血糖水平的同时,格列美脲可有效改善微量白蛋白尿。本研究结果显示,治疗12周后,两组BUN、CREA、ACR水平均有所降低,且研究组的BUN、CREA、ACR水平均低于对照组,说明使用格列美脲联合达格列净可有效改善2型糖尿病肾病患者的肾功能,从而对肾脏产生保护作用。这得益于格列美脲独特的化学结构,其属于磺脲类药物,基团结构中的附加氮杂环可以接受活性氧簇(Reactive oxygen species, ROS)自由基电子的构象变得更加稳定,从而平衡体内氧化和抗氧化系统,发挥清除自由基和抗氧化应激的作用。活性氧自由基和氧化应激得到抑制后,诱导细胞凋亡自由基的活化也会受到抑制,从而进一步减少肾细胞凋亡对组织的损伤,进而延缓糖尿病肾病的发生与发展^[14-15]。从SGLT-2抑制剂

的肾脏保护机制上看,达格列净的应用有助于增加钠离子运输,促进入球小动脉的收缩,从而在一定程度上能改善肾血流量,改善肾小球的高滤过状态,从而改善患者的蛋白尿症状,对患者的肾功能起到良好的改善作用。

综上,与单用达格列净治疗相比,采用格列美脲联合达格列净治疗可有效改善2型糖尿病肾病患者血糖控制情况,调节胰岛素抵抗状态,降低BUN、CREA、ACR水平,发挥肾脏保护作用。

参考文献

- [1] Lu J, Liu X, Jiang S, et al. Body Mass Index and Risk of Diabetic Nephropathy: A Mendelian Randomization Study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(6): 1599-1608.
- [2] Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, et al. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System [J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(5): 442-449.
- [3] 刘姗姗, 商素亮, 苏华, 等. 达格列净对T2DM伴HFPEF患者胰岛素抵抗、心室重构及MHR、NT-proBNP水平的影响 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(2): 285-289.
- [4] 何凌云, 陈尚武. 二甲双胍联合格列美脲对老年2型糖尿病患者糖脂代谢、血液流变学及氧化应激的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(11): 2283-2286.
- [5] 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]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548.
- [6] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference [J]. Diabetes Care, 2014, 37(10): 2864-2883.
- [7] 周琳, 刘伟, 韩硕, 等. 舒洛地特联合羟苯磺酸钙治疗高血压合并2型糖尿病肾病患者效果及对碳水化合物反应元件结合蛋白和分泌型卷曲相关蛋白5水平的影响 [J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(1): 73-77.
- [8] 石杰, 高艳均, 王倩. 2型糖尿病患者糖尿病肾病患病率及其危险因素分析 [J]. 华南预防医学, 2021, 47(2): 228-231.
- [9] Hussain M, Atif M, Babar M, et al. Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2021, 33(4): 593-597.

(下转第1267页)

利伐沙班联合氯吡格雷对脑梗死合并房颤患者的治疗效果

邢艳娜^{1*} 刘俊柳² 李华颖³ 刘文娟¹ 方红双⁴

[摘要] 目的 研究利伐沙班联合氯吡格雷对脑梗死合并房颤患者的治疗效果。方法 选择2021年7月至2022年7月衡水市第六人民医院收治的脑梗死合并房颤96例患者随机分为华法林组(48例)和联合组(48例)。华法林组采用华法林钠片进行治疗,联合组采用利伐沙班片联合硫酸氢氯吡格雷片进行治疗,两组治疗6个月。统计两组临床疗效、安全性,比较两组血清细胞因子、炎症反应指标水平、外周血免疫指标水平及凝血功能、神经功能、生活能力。结果 治疗6个月后,联合组总有效率高于华法林组,差异有统计学意义($\chi^2=4.098, P<0.05$)。治疗6个月后,联合组外周血CD8⁺及血清内皮素-1(ET-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体(D-D)水平低于华法林组,差异有统计学意义($t=4.019, 8.809, 4.598, 15.340, 6.175, 13.846, 15.006$);联合组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、改良Rankin评分(mRS)评分低于华法林组,差异有统计学意义($t=5.304, 8.660$);外周血CD4⁺、血清血小板衍生生长因子(PDGFs)、血管内皮生长因子(VEGF)水平、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、Barthel指数(BI)评分高于华法林组,差异有统计学意义($t=4.265, 5.914, 18.960, 13.204, 4.578, 8.762, P<0.05$)。治疗期间,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,差异有统计学意义($\chi^2=0.000, P=1.000$)。结论 与华法林钠片相比,利伐沙班片联合硫酸氢氯吡格雷片治疗脑梗死合并房颤患者的临床疗效更好,且安全性良好。

[关键词] 脑梗死;房颤;利伐沙班;氯吡格雷;华法林钠片

Therapeutic effect of rivaroxaban combined with clopidogrel on patients with cerebral infarction complicated with atrial fibrillation

XING Yanna^{1*}, LIU Junliu², LI Huaying³, LIU Wenjuan¹, FANG Hongshuang⁴

(1. Department of Neurology, the Sixth People's Hospital of Hengshui City, Hengshui, Hebei, China, 053200; 2. Department of Cardiology, the Sixth People's Hospital of Hengshui City, Hengshui, Hebei, China, 053200; 3. Brain Center of the Sixth People's Hospital of Hengshui City, Hengshui, Hebei, China, 053200; 4. Operating Room of Hengshui Sixth People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053200)

[ABSTRACT] **Objective** To study the therapeutic effect of rivaroxaban combined with clopidogrel on patients with cerebral infarction complicated with atrial fibrillation. **Methods** A total of 96 patients with cerebral infarction complicated by atrial fibrillation were admitted from July 2021 to July 2022. They were randomly divided into two groups: the warfarin group (48 cases) and the combined group (48 cases) using a random number table method. The warfarin group received treatment with warfarin sodium tablets, while the combined group received treatment with rivaroxaban tablets combined with clopidogrel bisulfate tablets. Both groups underwent treatment for 6 months. The clinical efficacy and safety of the two groups were assessed, and levels of

基金项目:河北省健康委员会计划项目(20221506)

作者单位:1.衡水市第六人民医院神经内科,河北,衡水 053200

2.衡水市第六人民医院心内科,河北,衡水 053200

3.衡水市第六人民医院脑科中心,河北,衡水 053200

4.衡水市第六人民医院手术室,河北,衡水 053200

*通信作者:邢艳娜, E-mail: xingyanna02215@163.com

serum cytokines, inflammatory response indicators, peripheral blood immune indicators, coagulation function, and nerve function and life ability were compared between the groups. **Results** After 6 months of treatment, the total effective rate of the combination group was higher than that of the warfarin group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.098$, $P<0.05$). Additionally, after 6 months of treatment, the levels of peripheral blood CD8⁺ and serum endothelin-1 (ET-1), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), procalcitonin (PCT), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), and D-dimer (D-D) in the combination group were lower than those in the warfarin group ($t=4.019$, 8.809, 4.598, 15.340, 6.175, 13.846, 15.006). Furthermore, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Modified Rankin Score (mRS) scores in the combination group were lower than those in the warfarin group ($t=5.304$, 8.660). The levels of peripheral blood CD4⁺, serum platelet-derived growth factor (PDGFs) and vascular endothelial growth factor (VEGF), prothrombin time (PT), and partial thromboplastin time (APTT), and Barthel index (BI) score were higher in the combination group compared to the warfarin group ($t=4.265$, 5.914, 18.960, 13.204, 4.578, 8.762, $P<0.05$). During the treatment period, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.000$, $P=1.000$). **Conclusion** Compared to warfarin sodium tablets, the combination of rivaroxaban tablets and clopidogrel hydrogen sulfate tablets showed superior clinical efficacy and safety in treating patients with cerebral infarction and atrial fibrillation.

[KEY WORDS] Cerebral infarction; Atrial fibrillation; Rivaroxaban; Clopidogrel; Endothelin - 1; Platelet-derived growth factor; Vascular endothelial growth factor; Inflammatory response

脑梗死是脑部血液供应障碍引起的神经功能缺损,临床致残、致死率较高;房颤则是临床常见的心律失常疾病,患者主要病理表现为心房快速、不规则收缩,且随着年龄的增长,房颤患病率增加^[1]。临床统计研究^[2]发现,大约24%的脑梗死患者合并房颤,而对于房颤患者,其发生脑梗死的风险是普通群体的4~5倍。华法林是临床普遍使用的抗凝药物,在改善患者凝血功能方面作用显著,但容易导致各种出血性疾病的发生^[3]。利伐沙班可直接抑制凝血Xa因子活性,进而对机体凝血功能产生调节作用^[4];氯吡格雷是一种腺苷二磷酸受体拮抗剂,可通过抑制腺苷二磷酸受体功能而抑制血小板聚集^[5]。本研究采用利伐沙班联合氯吡格雷对脑梗死合并房颤患者进行治疗,分析其对患者的治疗效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年7月至2022年7月衡水市第六人民医院收治的脑梗死合并房颤96例患者随机分为华法林组(48例)和联合组(48例)。华法林组男26例,女22例;年龄平(64.49 \pm 3.78)岁。联合组年龄平(65.10 \pm 3.98)岁;男25例,女23例。两组基本资料比较差异无统计学意义($P<0.05$)。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:①符合脑梗死^[6]及房颤^[7]诊断标准

者;②年龄>50岁者;③能配合医师完成相关治疗和检查者;④对本研究知情同意者等。排除标准:①严重的肝肾功能不全者;②近期有明显活动性出血或者有大出血风险者;③血小板功能异常者;④对本研究所用药过敏者等。本研究通过衡水市第六人民医院伦理委员会审核批准。

1.3 治疗方法

华法林组采用华法林钠片(上海福达制药有限公司,国药准字H31020993,2.5 mg)进行治疗,口服,初始剂量2.5 mg/d,3 d后复查血凝,根据监测国际标准化比值(INR)调整华法林钠片的剂量,结果在2~4周内使INR值控制到目标范围(INR 2.0-3.0),此后按指南要求监测INR,调整华法林钠片剂量。

联合组采用利伐沙班片(齐鲁制药有限公司,国药准字H20213380,10 mg)联合硫酸氢氯吡格雷片(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20193160,75 mg)进行治疗,口服,其中利伐沙班片10 mg,硫酸氢氯吡格雷片75 mg,1次/d。两组治疗6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效

治疗6个月后,根据美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)^[8]对临床疗效进行评估,显效:治疗后患者神经功能缺损评分下降75%~100%;有效:患者神

经功能缺损评分下降30%~74%;无效:患者治疗后神经功能缺损下降不足30%。

1.4.2 血清细胞因子水平

治疗前及治疗6个月后,抽取3 mL清晨空腹静脉血,以3 500 r/min离心10 min(离心半径:10 cm),获取上清液,置于-20℃的冰箱中保存待测,采用ELISA法检测患者血清内皮素-1(Endothelin -1, ET-1)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGFs)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,试剂盒由上海纪宁生物科技有限公司提供。

1.4.3 免疫、炎症反应指标水平

治疗前及治疗6个月后,采用流式细胞仪(赛默飞世尔公司, Attune NxT)对患者外周血CD4⁺、CD8⁺水平进行检测;采用ELISA法检测患者血清白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)、超敏C反应蛋白(High Sensitivity C-reactive Protein, hs-CRP)水平,试剂盒由合肥莱尔生物科技有限公司提供。

1.4.4 凝血功能

治疗前及治疗6个月后,采用ELISA法对患者血清D-二聚体(D-dimer, D-D)水平进行检测,血清制备同1.4.2;采用全自动凝血分析仪检测患者凝血酶时间(Thrombin time, TT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分凝血活酶时间(partial thromboplastin time, APTT)。

1.4.5 神经功能及生活能力

治疗前及治疗6个月后,采用NIHSS、改良Rankin评分(Modified Rankin score, mRS)^[9]对患者神经功能缺损情况进行评估;采用Barthel指数(Barthel index, BI)评分^[10]对患者生活能力进行评估。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。计数资料用n(%)描述,用 χ^2 检验。符合正态分布计

量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,两组独立样本t检验、组内配对t检验;以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗6个月后,联合组总有效率显著高于华法林组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	无效	显效	有效	总有效率
华法林组	48	11(22.92)	22(45.83)	15(31.25)	37(77.08)
联合组	48	3(6.25)	25(52.08)	20(41.67)	45(93.75)
χ^2 值					4.098
P值					0.043

2.2 两组血清细胞因子水平比较

两组治疗前血清ET-1、PDGFs、VEGF水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗6个月后,两组血清ET-1水平较治疗前降低,联合组低于华法林组(P<0.05);血清PDGFs、VEGF水平较治疗前升高,联合组高于华法林组(P<0.001)。见表2。

2.3 两组免疫、炎症反应指标水平比较

两组治疗前外周血CD4⁺、CD8⁺及血清IL-6、TNF-α、PCT、hs-CRP水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗6个月后,两组外周血CD8⁺及血清IL-6、TNF-α、PCT、hs-CRP水平较治疗前降低,联合组低于华法林组(P<0.05);外周血CD4⁺水平较治疗前升高,联合组高于华法林组(P<0.001)。见表3。

2.4 两组凝血功能比较

两组治疗前血清D-D水平、TT、PT、APTT比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗6个月后,两组血清D-D水平较治疗前降低,联合组低于华法林组(P<0.05);TT、PT、APTT较治疗前升高,联合组PT、APTT高于华法林组(P<0.001)。见表4。

表2 两组血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ET-1(ng/L)		PDGFs(ng/L)		VEGF(ng/mL)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
华法林组	48	78.84±5.94	65.30±3.96 ^a	330.51±32.19	495.27±36.40 ^a	137.59±21.64	198.62±27.41 ^a
联合组	48	78.25±5.43	58.77±3.27 ^a	329.88±34.28	542.38±41.48 ^a	139.82±27.50	353.20±49.39 ^a
t值		0.508	8.809	0.093	5.914	0.442	18.960
P值		0.613	<0.001	0.926	<0.001	0.660	<0.001

注:与治疗前相比,^aP<0.05。

表3 两组免疫、炎症反应指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of immune and inflammatory response index levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (ng/L)	PCT(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)
治疗前	华法林组	48	38.29 \pm 2.19	36.84 \pm 5.02	6.58 \pm 1.47	68.40 \pm 6.04	2.98 \pm 0.82	13.42 \pm 2.69
	联合组	48	38.91 \pm 2.53	36.77 \pm 4.91	6.73 \pm 1.52	69.21 \pm 6.73	2.87 \pm 0.78	13.85 \pm 2.71
	t值		1.284	0.069	0.491	0.621	0.673	0.780
	P值		0.202	0.945	0.624	0.536	0.502	0.437
治疗6个月后	华法林组	48	42.19 \pm 5.83 ^a	33.86 \pm 3.77 ^a	5.26 \pm 1.40 ^a	28.37 \pm 4.02 ^a	1.34 \pm 0.42 ^a	6.84 \pm 1.19 ^a
	联合组	48	47.52 \pm 6.40 ^a	31.20 \pm 2.61 ^a	4.01 \pm 1.26 ^a	17.33 \pm 2.95 ^a	0.88 \pm 0.30 ^a	4.05 \pm 0.73 ^a
	t值		4.265	4.019	4.598	15.340	6.175	13.846
	P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	

注:与治疗前相比,^aP<0.05。表4 两组凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of coagulation function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-D(μ g/L)		TT(s)		PT(s)		APTT(s)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
华法林组	48	654.93 \pm 81.73	175.39 \pm 20.94 ^a	11.44 \pm 1.52	16.74 \pm 1.83 ^a	14.20 \pm 1.74	24.18 \pm 1.59 ^a	22.48 \pm 4.39	30.82 \pm 3.72 ^a
联合组	48	651.29 \pm 77.04	120.47 \pm 14.30 ^a	11.62 \pm 1.60	17.20 \pm 1.95 ^a	14.55 \pm 1.80	28.63 \pm 1.71 ^a	22.61 \pm 4.73	34.41 \pm 3.96 ^a
t值		0.225	15.006	0.565	1.192	0.969	13.204	0.140	4.578
P值		0.823	<0.001	0.573	0.236	0.335	<0.001	0.889	<0.001

注:与治疗前相比,^aP<0.05。

2.5 两组神经功能及生活能力比较

两组治疗前NIHSS、mRS、BI评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗6个月后,两组NIHSS、mRS评分较治疗前降低,联合组低于华法林组($P<0.05$);BI评分较治疗前升高,联合组高于华法林组($P<0.001$)。见表5。

2.6 两组安全性比较

治疗期间,华法林组出现恶心2例,不良反应发生率为4.17%;联合组出现恶心1例,头晕2例,不良反应发生率为6.25%;两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.000, P=1.000$)。

3 讨论

临床研究^[11]发现,合并房颤是脑梗死发生的独立危险因素,房颤所致脑梗死发病率占脑梗死发生率的10%~15%。华法林可抑制肝脏中凝血因子II、VII、IX、X的合成,但其临床应用中患者出血

风险较高,安全性较差,需要实时对患者INR进行监测进而调整药物的用量^[12]。

ET-1、PDGFs、VEGF均是评估患者血管功能的重要指标,而脑梗死合并房颤患者存在较严重的血管内皮损伤,可对患者凝血功能产生严重影响,促进血管的生成^[13]。本研究结果显示,与华法林组相比,联合组治疗6个月后总有效率更高,血清ET-1、D-D水平更低,血清PDGFs、VEGF水平及PT、APTT更高。利伐沙班对凝血Xa因子活性和功能产生直接抑制作用,阻断凝血酶合成,有助于降低患者血管内皮功能的损伤,改善凝血功能,同时其生物利用度高,且不会对已经产生的凝血酶活性造成影响,因此患者生理性止血功能不受损伤,安全性良好。而氯吡格雷则可选择性抑制血小板受体与二磷酸腺苷结合,进而降低血小板的聚集,其在肝脏代谢,蛋白结合率为98%,可产生更好的抗血小板效果^[14]。

表5 两组神经功能及生活能力比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]Table 5 Comparison of neurological function and living ability between two groups [$(\bar{x} \pm s)$, point]

组别	n	NIHSS		mRS		BI	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
华法林组	48	25.40 \pm 4.37	19.20 \pm 3.92 ^a	3.62 \pm 0.74	2.87 \pm 0.59 ^a	57.30 \pm 6.44	64.62 \pm 7.45 ^a
联合组	48	26.04 \pm 4.81	15.11 \pm 3.63 ^a	3.53 \pm 0.70	1.95 \pm 0.44 ^a	57.84 \pm 6.73	78.65 \pm 8.22 ^a
t值		0.682	5.304	0.612	8.660	0.402	8.762
P值		0.497	<0.001	0.542	<0.001	0.689	<0.001

注:与治疗前相比,^aP<0.05。

炎症反应不仅会加重血管内皮和相关大脑组织细胞、神经细胞损伤,促进患者病情进展,还会对患者机体免疫功能产生抑制作用。本研究结果显示,与华法林组相比,联合组治疗6个月后外周血 CD4⁺水平及 BI 评分更高,外周血 CD8⁺及血清 IL-6、TNF- α 、PCT、hs-CRP 水平及 NIHSS、mRS 评分更低。原因可能在于,利伐沙班联合氯吡格雷可有效缓解患者血管内皮的损伤,改善患者机体凝血功能,改善脑部血液灌注,缓解脑组织损伤,因此可有效降低炎症因子的释放,有助于患者神经功能及生活能力的改善,促进机体免疫功能恢复^[15]。

综上,与华法林钠片相比,利伐沙班片联合硫酸氢氯吡格雷片治疗脑梗死合并房颤患者的临床疗效更好,且安全性良好,值得在临床推广。

参考文献

- [1] Kumazawa R, Jo T, Matsui H, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for secondary prevention of cerebral infarction and bleeding in older adults with atrial fibrillation [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2022, 70(7): 2029-2039.
- [2] Kimura T, Kashimura S, Nishiyama T, et al. Asymptomatic Cerebral Infarction During Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Comparing Uninterrupted Rivaroxaban and Warfarin (ASCERTAIN) [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(12): 1598-1609.
- [3] 王春玲, 王洋. 华法林抗凝治疗老年高出血风险房颤病人临床观察[J]. *实用老年医学*, 2022, 36(3): 306-307.
- [4] 白龙, 杨晓红, 崔晓冉, 等. 急性冠脉综合征合并房颤患者 PCI 术后应用利伐沙班和氯吡格雷双联抗栓的效果研究[J]. *河北医药*, 2020, 42(21): 3209-3213.
- [5] 申春云, 梁洁, 梁译霖, 等. 尿激酶静脉溶栓序贯阿司匹林、氯吡格雷双联抗血小板治疗超早期脑梗死患者的效果分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(2): 1-4.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): 1-76.
- [8] 王娜, 刘敏, 傅美丽. 急性脑梗死患者外周血 miR-497-5p 表达的变化及临床意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(7): 1134-1137.
- [9] 张世洪, 吴波, 谈颂. 卒中登记研究中 Barthel 指数和改良的 Rankin 量表的适用性与相关性研究 [J]. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(12): 871-874.
- [10] 李奎成, 唐丹, 刘晓艳, 等. 国内 Barthel 指数和改良 Barthel 指数应用的回顾性研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(8): 737-740.
- [11] Goksuluk H, Ozyuncu N, Duzen IV, et al. Comparison of frequency of silent cerebral infarction as assessed by serum neuron specific enolase in patients with non-valvular atrial fibrillation: Warfarin versus direct oral anticoagulant [J]. *Acta Cardiol*, 2023, 78(3): 320-326.
- [12] Yuan T, Ren G, Hu X, et al. Added assessment of middle cerebral artery and atrial fibrillation to FLAIR vascular hyperintensity-DWI mismatch would improve the outcome prediction of acute infarction in patients with acute internal carotid artery occlusion [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(12): 2617-2624.
- [13] 马腾龙, 韩斌. 丹参川芎嗪注射液联合利伐沙班对房颤合并冠心病患者疗效探讨 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(3): 209-212.
- [14] 赵臻, 张勇. 麻痹活络汤联合氯吡格雷对后循环脑梗死患者 MMP-9、IL-17、hs-CRP 及远期效果的影响 [J]. *西部中医药*, 2019, 32(9): 89-92.
- [15] 刘冬霞, 张厚贞. 高龄非瓣膜性房颤患者应用利伐沙班抗凝防治轻度中度认知功能障碍的护理策略 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(1): 212-216.
- [10] Ekun OA, Fagbemi OF, Adejumo EN, et al. Assessment of electrolytes, markers of glycaemic control and renal dysfunction among adult Nigerians recently diagnosed with type 2 diabetes mellitus [J]. *Afr Health Sci*, 2022, 22(3): 296-306.
- [11] 涂晶晶, 唐建东, 张维, 等. 达格列净联合甘精胰岛素及门冬胰岛素对 2 型糖尿病血糖控制不佳患者血糖波动的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(10): 2044-2047.
- [12] 丁景成, 孙颖, 郭延云, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂达格列净对中老年 2 型糖尿病患者认知功能的影响及相关因素探讨 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(9): 772-777.
- [13] 潘春兰. 格列美脲片联合二甲双胍片治疗老年糖尿病的疗效及对患者血糖及肾功能的影响 [J]. *北方药学*, 2022, 19(4): 167-169+172.
- [14] 邱博, 李宵, 杨浩天, 等. 医院卫生技术评估在磺脲类药物遴选评价中的应用 [J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(2): 153-161.
- [15] 赵正历, 冯玉俊, 耿建林, 等. 利拉鲁肽与格列美脲对胰岛素泵治疗欠佳 2 型糖尿病患者的安全性和血管获益的对比研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(4): 428-431.

(上接第 1262 页)

CK-MB、FAR、D-二聚体联合检测在老年急性心肌梗死中的临床价值

杨涛^{1*} 孙雪¹ 杨利梅²

[摘要] 目的 分析肌酸激酶同工酶(CK-MB)、纤维蛋白原/白蛋白比值(FAR)、D-二聚体联合检测对老年急性心肌梗死(AMI)患者的临床应用价值。方法 分析2022年1月至2023年1月阜南县人民医院收治的92例老年AMI患者(AMI组)的临床资料,选取同期因胸痛胸闷入院的41例老年非AMI患者(依据冠状动脉造影结果证实)为对照组,对两组间左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)、CK-MB、FAR、D-二聚体水平进行比较;并对比AMI不同病情严重程度患者的CK-MB、FAR、D-二聚体;分析老年AMI患者CK-MB、FAR、D-二聚体与LVEDD、LVEF的相关性,并评估CK-MB、FAR、D-二聚体对AMI诊断的应用价值。结果 AMI组患者LVEDD、CK-MB、FAR、D-二聚体水平均高于对照组,而LVEF水平均低于对照组,差异均有统计学意义($t=5.987、6.697、8.080、7.792、3.116, P<0.05$);CK-MB、FAR、D-二聚体水平在AMI组不同病情严重程度患者中的比较均为:重度狭窄组>中度狭窄组>轻度狭窄组,差异有统计学意义($F=10.228、14.483、8.573, P<0.05$);Pearson相关性分析显示,CK-MB、FAR、D-二聚体与LVEDD呈正相关($r=0.562、0.557、0.394, P<0.05$),与LVEF呈负相关($r=-0.146、-0.385、-0.137, P<0.05$);ROC曲线显示,CK-MB、FAR、D-二聚体及其联合检测诊断AMI的AUC分别为0.839、0.874、0.861及0.958。结论 CK-MB、FAR、D-二聚体水平与老年AMI患者心功能及病情有关,通过联合检测对诊断AMI发生预测效能较好。

[关键词] 急性心肌梗死;肌酸激酶同工酶;纤维蛋白原/白蛋白比值;D-二聚体

The clinical value of CK-MB, FAR and D-dimer detection in elderly patients with acute myocardial infarction

YANG Tao^{1*}, SUN Xue¹, YANG Limei²

(1. Department of Cardiovascular Medicine 1, Funan County People's Hospital, Funan, Anhui, China, 236300; 2. Department of Cardiovascular Medicine 2, Funan, Anhui, China, 236300)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the clinical value of creatine kinase isoenzyme (CK-MB), fibrinogen to albumin ratio (FAR) and D-dimer in elderly patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** The clinical data of 92 elderly patients with AMI (AMI group) admitted to Funan County People's Hospital from January 2022 to January 2023 were retrospectively analyzed. Forty-one elderly patients with non-AMI (confirmed by coronary angiography) admitted to the hospital due to chest pain and chest tightness during the same period were selected as the control group. The levels of left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), CK-MB, FAR and D-dimer were compared between the two groups. The CK-MB, FAR and D-dimer of patients with different severities of AMI were compared. The correlation between CK-MB, FAR, D-dimer and LVEDD, LVEF in elderly patients with AMI was analyzed, and the application value of CK-MB, FAR and D-dimer in the diagnosis of AMI was evaluated. **Results** The levels of LVEDD, CK-MB, FAR and D-dimer in the AMI group were higher than those in the

基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(806196441017)

作者单位:1.安徽省阜南县人民医院心血管内科一病区,安徽,阜南 236300

2.安徽省阜南县人民医院心血管内科二病区,安徽,阜南 236300

*通信作者:杨涛, E-mail:15005687827@163.com

control group, while the level of LVEF was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($t=5.987, 6.697, 8.080, 7.792, 3.116, P<0.05$). The comparison of CK-MB, FAR and D-dimer levels in patients with different severities of AMI was as follows: severe stenosis group > moderate stenosis group > mild stenosis group, the difference was statistically significant ($F=10.228, 14.483, 8.573, P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that CK-MB, FAR and D-dimer were positively correlated with LVEDD ($r=0.562, 0.557, 0.394, P<0.05$), and negatively correlated with LVEF ($r=-0.146, -0.385, -0.137, P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC of CK-MB, FAR, D-dimer and their combined detection in the diagnosis of AMI were 0.839, 0.874, 0.861 and 0.958, respectively. **Conclusion** The levels of CK-MB, FAR, and D-dimer are related to the cardiac function and condition of elderly patients with AMI. Combined detection has a good predictive effect on the diagnosis of AMI.

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Creatine kinase isoenzyme; Fibrinogen to albumin ratio; D-dimer

心血管疾病以其高发病率和致死率在全球范围内占据主导的疾病谱系地位,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)作为心血管疾病最严重的表现形式之一,致使患者出现剧烈胸痛等症状,甚至导致患者死亡,对老年人群的健康构成了巨大威胁^[1]。AMI病情进展迅速,最佳干预时间通常在发病后的6 h之内,超出此治疗临界点,患者的病理状态会急剧恶化,导致治疗疗效大幅降低^[2]。且由于老年患者的病理生理特点以及临床表现的特殊性,使得AMI的及时诊断及治疗工作面临更为复杂的挑战。肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)是一种传统的心肌损伤标志物,通常被应用于心肌梗死的诊断过程中,但CK-MB亦存在诊断时间窗口短、特异性待提高等问题,故临床迫切需要更为有效的生物标志物辅助诊断,以提高诊断准确性^[3]。纤维蛋白原/白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio, FAR)是一种新型炎症与血栓形成的生物标记物,相关研究^[4]证实,FAR与冠心病病情严重程度及长期预后密切相关,并对评估AMI患者经皮冠状动脉介入术后不良结局的预测具有较好的应用效能。D-二聚体正常情况下其含量极低,但在血栓形成和纤维蛋白溶解过程中会明显升高,苏文等^[5]研究发现,D-二聚体在AMI病理过程中含量上升,并与AMI发生发展有关。本研究探讨CK-MB、FAR、D-二聚体及其联合检测在老年AMI患者中的临床应用价值,分析上述指标对AMI诊断的应用效能,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析2022年1月至2023年1月阜南县人民医

院收治的92例老年AMI患者(AMI组)的临床资料及实验室数据,并选择同期因胸痛胸闷入院的41例非AMI患者(入院后依据冠状动脉造影结果证实)为对照组。纳入标准:①AMI符合美国心脏病学会发布的《第四版心肌梗死全球统一定义》^[6]中有关标准;②患者年龄 ≥ 60 岁;③首次发病,既往无经皮冠状动脉介入术手术史;④临床资料及实验室数据齐全;⑤对本项研究知情同意。排除标准:①合并肝肾疾病或恶性肿瘤;②合并急性或慢性感染;③合并免疫系统、内分泌系统或血液系统疾病;④合并慢性心衰、先天性心脏病或心肌炎等心脏疾病。AMI组患者年龄61~88岁,平均(69.28 \pm 6.21)岁;男61例,女31例;合并高血压29例,合并糖尿病18例。对照组患者年龄63~84岁,平均(67.94 \pm 6.53)岁;男23例,女18例;合并高血压11例,合并糖尿病9例。两组年龄、性别及合并症等数据对比,差异无统计学意义($P>0.05$),存在可比性。本研究通过医院伦理委员会审批后开展(伦理编号:FNLL2024020027)。

1.2 方法

1.2.1 心功能检测

患者入院后24 h内均采用飞利浦EPIQ 7C型彩色超声诊断仪检测左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)与左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.2.2 CK-MB、FAR、D-二聚体水平检测

使用促凝真空采血管采集所有受试对象发病6 h内空腹静脉血3 mL,在3 400 r/min转速下进行离心处理(离心半径:12 cm,离心时间:6 min)后,收集上层清液,采用免疫抑制法(试剂盒厂家:

广州东林生物科技有限公司)检测CK-MB水平,采用免疫比浊法(试剂盒厂家:深圳上泰生物工程有限公司)检测白蛋白水平。另取含柠檬酸钠真空采血管采集患者空腹静脉血3 mL,在3 400 r/min转速下进行离心处理(离心半径:12 cm,离心时间:6 min)后,收集上层血浆,使用Behnk Elektronik公司ThrombolyzerXRM型全自动凝血分析仪检测血浆纤维蛋白原及D-二聚体水平,计算FAR值。

1.2.3 老年AMI患者病情严重程度分组^[7]

在AMI患者入院后行冠状动脉造影检查,通过Gensini积分评估冠状脉狭窄程度,40及40分以下为轻度狭窄,41至79分为中度狭窄,80及80分以上为重度狭窄^[7]。根据Gensini积分将患者分为轻度狭窄组($n=31$)、中度狭窄组($n=37$)及重度狭窄组($n=24$)。

1.3 统计分析

数据采用统计软件SPSS 25.0进行整理及分析。计量资料用均数($\bar{x} \pm s$)描述,两组间比较用 t 检验,多组间比较用 F 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 比较;通过Pearson相关性分析老年AMI患者CK-MB、FAR、D-二聚体与LVEDD、LVEF的相关性;通过ROC曲线评估CK-MB、FAR、D-二聚体及其联合检测对AMI诊断的应用价值。 $P < 0.05$ 则认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CK-MB、FAR、D-二聚体及LVEDD、LVEF比较

AMI组患者LVEDD、CK-MB、FAR、D-二聚体水平高于对照组,而LVEF水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 AMI不同病情严重程度患者组间CK-MB、FAR、D-二聚体水平比较

CK-MB、FAR、D-二聚体水平在AMI组不同病情严重程度患者中的比较均为:重度狭窄组>中度狭窄组>轻度狭窄组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 对照组及AMI组组间CK-MB、FAR、D-二聚体及LVEDD、LVEF对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEDD(mm)	LVEF(%)	CK-MB(U/L)	FAR	D-二聚体(mg/L)
AMI组	92	57.64±10.73	56.18±11.04	51.77±13.62	1.13±0.23	1.20±0.27
对照组	41	46.92±8.96	63.27±12.56	35.96±9.78	0.79±0.21	0.84±0.18
t 值		5.585	3.276	6.697	8.080	7.792
P 值		<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 AMI不同病情严重程度患者组间CK-MB、FAR、D-二聚体水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of CK-MB, FAR and D-dimer levels between patients with different severity of AMI ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK-MB(U/L)	FAR	D-二聚体(mg/L)
轻度狭窄组	31	46.27±9.15	0.98±0.17	1.02±0.31
中度狭窄组	37	52.06±9.37	1.14±0.22	1.21±0.34
重度狭窄组	24	58.43±11.52	1.31±0.29	1.41±0.40
F 值		10.228	14.483	8.573
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 AMI患者CK-MB、FAR、D-二聚体与LVEDD、LVEF的相关性

Pearson相关性分析显示,CK-MB、FAR、D-二聚体与LVEDD均呈正相关($r=0.562$ 、 0.557 、 0.394 , P 均 <0.05),而与LVEF均呈负相关($r=-0.146$ 、 -0.385 、 -0.137 , P 均 <0.05)。

2.4 AMI患者CK-MB、FAR、D-二聚体及其联合检测的诊断效能

ROC曲线结果显示,CK-MB、FAR、D-二聚体诊断AMI的AUC为0.839、0.874、0.861,而三者联合检测的AUC为0.958,均高于单一检测(P 均 <0.05)。见表3、图1。

表3 AMI患者CK-MB、FAR、D-二聚体及其联合检测的诊断效能

Table 3 Diagnostic efficacy of CK-MB, FAR, D-dimer and their combined detection in AMI patients

指标	截断值	约登指数	AUC	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI	P 值
CK-MB	45.16 U/L	0.598	0.839	87.86	71.94	0.772-0.907	<0.05
FAR	0.93	0.628	0.874	87.11	75.69	0.812-0.935	<0.05
D-二聚体	1.08 mg/L	0.602	0.861	69.45	90.71	0.797-0.924	<0.05
联合检测		0.852	0.958	88.63	96.52	0.928-0.989	<0.05

3 讨论

尽管经皮冠状动脉介入术已广泛应用于AMI的治疗中,但AMI病死率仍居高不下,是致使老年人群死亡的最常见原因之一^[8]。因而快速且精确的诊断对于辅助临床治疗并改善患者预后、降低死亡率尤为关键。冠状动脉造影技术是目前作为诊断

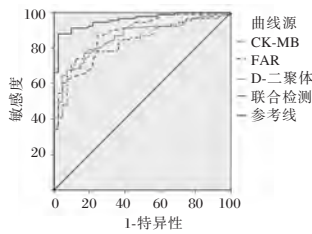


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

AMI等心血管病变的首选诊断方法,该技术以其精确度和安全性获得医学界高度评价,然而,其复杂性和入侵性为临床操作造成了不便,限制其使用^[9]。

沈红良等^[10]研究发现,AMI患者血清CK-MB含量增加,并与患者心功能及病情具有相关性。本研究中,CK-MB浓度在AMI患者中升高,且在不同冠状脉狭窄程度的AMI患者中不断增加,并与LVEDD呈正相关,与LVEF负相关,与上述报道结果相符,提示CK-MB对反映AMI患者病情具有较好的指示作用。但杜宣莉等^[11]研究指出,CK-MB并非心肌特有,其表达亦会受非心脏肌肉组织影响,如肌肉或骨骼损伤、酗酒或严重血糖上升等情况同样会使CK-MB水平升高,因而导致CK-MB作为AMI的诊断标志物特异性受到限制。本研究结果中,CK-MB诊断AMI的敏感度为87.86%,而特异度仅为71.94%,证实了这一观点。FAR将纤维蛋白原和白蛋白的比值作为一个单一指标,可用于评估患者炎症状态及血栓负荷情况,从而辅助疾病诊断与预后评估。Deveci等^[12]研究证实,FAR可作为急性缺血型心血管疾病发生及严重程度评定的有效指标。本研究结果显示,与非AMI患者相比,AMI患者FAR水平明显上升,且随冠状脉狭窄程度加深而升高,并与患者心功能具有相关性,提示FAR与老年AMI患者病情发生发展密切相关。且本研究发现,FAR诊断AMI发生的AUC为0.874,说明其可作为辅助诊断AMI发生的有效指标。

D-二聚体的临床检测对于诊断血栓性疾病具有重要作用^[13]。本研究结果发现,与非AMI患者相比,AMI患者FAR水平明显上升,并随冠状脉狭窄程度加深而升高,与患者心功能具有相关性。其原因可能在于,AMI在发病后,病变的冠状动脉内壁上的粥样斑块会发生破裂及糜烂,导致血小板聚集及血栓素A₂的释放,此聚集效应催化纤溶系统及凝血机制的激活,致使D-二聚体水平的上升,促成血栓形成,进而加重冠状动脉管腔的狭窄与

阻塞,促进心功能损伤^[14]。且ROC曲线结果显示,D-二聚体诊断AMI的AUC为0.861,表明其具有较好的诊断AMI及评估心肌损伤程度的潜力。

本研究发现通过将CK-MB、FAR、D-二聚体三者联合检测得出诊断AMI的AUC高度0.958,高于单一检测。分析其原因为,CK-MB、FAR、D-二聚体从不同角度评估了AMI过程中的心肌损伤、血栓形成及炎症反应等不同病理过程,三者联合检测,可综合不同指标测定优势,发挥协同互补作用,降低老年人群其他机体功能障碍可能造成的误诊、漏诊概率,提高诊断AMI的诊断效能。

综上所述,CK-MB、FAR、D-二聚体水平在老年AMI患者中异常升高,并与患者心功能及病情有关,通过对上述指标联合检测可能对诊断老年AMI发生具有较好的预测效能。

参考文献

- [1] 王瑜,陈焱,韩元元,等.血小板-淋巴细胞比值可预测老年急性心肌梗死患者住院期间死亡风险[J].中国全科医学,2023,26(33):4137-4142.
- [2] 丁佩芳,张钰婕,万标.心电图复极参数结合hs-CRP、MYO、cTnT检测对老年急性心肌梗死的早期诊断效果[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(5):880-883.
- [3] Pan X, He Y, Chen Z, et al. Circulating miR-130 is a potential bio signature for early prognosis of acute myocardial infarction[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(12): 7320-7325.
- [4] Bao J, Gao Z, Hu Y, et al. Serum fibrinogen-to-albumin ratio predicts new-onset atrial fibrillation risk during hospitalization in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a retrospective study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1): 432.
- [5] 苏文,李虹伟,陈晖,等.急性心肌梗死患者D二聚体质量浓度与远期预后的关系[J].首都医科大学学报,2022,43(2):173-177.
- [6] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(18): 2231-2264.
- [7] 壮婷,杨帆.急性心肌梗死患者外周血NO-PGC1 α 线粒体生物合成通路相关基因的表达及其临床意义[J].中国现代医学杂志,2022,32(12):78-83.
- [8] Sun JH, Liu XK, Xing XW, et al. Value of Cardiac Troponin, Myoglobin Combined with Heart-type Fatty Acid-binding Protein Detection in Diagnosis of Early Acute Myocardial Infarction[J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(6): 1690-1694.
- [9] 刘健,肖霞,唐静,等.心电图复极参数诊断老年急性心肌梗死的临床价值及其与心功能的关系探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(24):4349-4353.

MRPS23 在乳腺癌表达与临床的相关性

翁剑鸣* 黄毓珍 吴永和 郑舒静 江月滨 林燕玲 黄智勇 郑春暖

[摘要] 目的 探讨 MRPS23 在乳腺癌组织中的表达与临床指标的相关性。方法 选取 2022 年 6 月至 2023 年 6 月于福建医科大学附属漳州市医院接受治疗的乳腺癌患者 30 例。通过 HE 染色观察乳腺癌组织的病变情况;通过免疫组化检测 MRPS23 在癌与癌旁组织中的表达情况;通过 GEPIA 数据库分析 MRPS23 表达量高低与生存期的相关性。**结果** HE 结果显示乳腺癌组织的肿瘤细胞巢团状排列,肿瘤细胞核大、核浆比增高,间质有较多淋巴细胞、浆细胞浸润。癌组织中 MRPS23 的表达水平显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($F=58.525, P<0.05$)。肿瘤大小、Ki67 在 MRPS23 高低表达之间差异有统计学意义($t=-3.247, -2.574, P<0.05$)。在乳腺癌、宫颈癌、胶质瘤等多种癌组织中 MRPS23 的表达量高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。乳腺癌的 ROC 曲线 AUC 高达 0.9144 (95%CI: 0.8470~0.9819),生存曲线表明高表达的 MRPS23 具有较短的生存期。**结论** MRPS23 可能为治疗乳腺癌潜在的标志物。

[关键词] MRPS23; 乳腺癌; Ki67; 免疫组化

Expression of MRPS23 in breast cancer and its clinical relevance

WENG Jianming*, HUANG Yuzhen, WU Yonghe, ZHENG Shujing, JIANG Yuebin, LIN Yanling, HUANG Zhiyong, ZHENG Chunnuan

(Department of Pathology, Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Zhangzhou, Fujian, China, 363000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between the expression of MRPS23 in breast cancer tissues and clinical indexes. **Methods** A total of 30 patients with breast cancer who received treatment at Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University from June 2022 to June 2023 were selected. HE staining was used to observe the pathological changes in breast cancer tissues. The expression of MRPS23 in cancer and adjacent tissues was detected using immunohistochemistry. The correlation between MRPS23 expression levels and survival time was analyzed using the GEPIA database. **Results** The HE results showed that tumor cells in the breast cancer tissue were arranged in nests, with large tumor nuclei, an increased nucleoplasm ratio, and more lymphocyte and plasma cell infiltration in the stroma. The expression level of MRPS23 in cancer tissues was significantly higher than in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($F=58.525, P<0.05$). There was also a statistically significant difference in tumor size and Ki67 expression between high and low levels of MRPS23 ($t=-3.247, -2.574, P<0.05$). MRPS23 expression in breast cancer, cervical cancer, glioma and other cancer tissues was higher than in adjacent tissues, with a statistically significant difference ($P<0.05$). The ROC curve AUC for breast cancer was as high as 0.9144 (95%CI: 0.8470 ~ 0.9819), and the survival curve showed that highly expressed MRPS23 was associated with a shorter survival period. **Conclusion** MRPS23 may serve as a potential marker for the treatment of breast cancer.

[KEY WORDS] MRPS23; Breast cancer; Ki67; Immunohistochemistry

基金项目:福建省自然科学基金项目(2021J011413)

作者单位:福建医科大学附属漳州市医院病理科,福建,漳州 363000

*通信作者:翁剑鸣, E-mail: 173615401@qq.com

乳腺癌是世界范围内女性最常见的癌症,患者数量逐年增加^[1]。这是一种复杂的疾病,可由多种因素引起,包括基因突变、激素失衡、生活方式选择,甚至工作压力^[2]。增殖增加是癌症的一个标志,鉴定增殖的遗传驱动因素对于预测和开发新的靶向治疗的关键^[3]。Gatza等^[4]通过高通量基因组分析发现了非基础乳腺癌的增殖驱动基因,其中线粒体核糖体蛋白 S23 (Mitochondrial ribosomal protein S23, MRPS23) 的扩增与不良预后相关。MRPS23 在骨肉瘤^[5]、肝细胞癌^[6]、宫颈癌^[7]等多种癌种中均有高表达,与非基础乳腺癌^[3]、肝细胞癌^[8]和宫颈癌^[7]预后不良相关。多参数分子检测是一种量化激素和增殖相关基因的方法,目前,雌激素受体 (estrogen Receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、Ki67、P53、雄激素受体 (androgen receptor, AR)、细胞角蛋白 5/6 (cytokeratin, CK5/6) 均为乳腺癌的生物标志物,该方法在乳腺癌临床上诊断上已被证明具有诊断和预后作用^[9]。乳腺癌明显具有异质性,包括具有不同分子特征和临床结局的亚型,基于基因表达谱分析组合,已经确定了 4 种亚型,包括 HER 2 富集型、三阴性 (TN) 型和管腔 A 型和 B 型。亚型的确定为不可手术乳腺癌和一些寻求降低原发肿瘤负荷和乳房保护的可手术患者的标准治疗方案。本研究将对乳腺癌患者癌组织 MRPS23、ER、PR、HER 2、KI 67、P53、AR、CK5/6 进行相关性分析,并探讨 MRPS23 的表达情况对乳腺癌发生发展的影响,报道如下。

1 材料与方法

1.1 患者和组织样本收集

选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月福建医科大学附属漳州市医院收集 30 例患者的乳腺癌组织。所有样品作为福尔马林固定,石蜡包埋组织块用于苏木精和伊红 (Hematoxylin-eosin staining, HE) 和免疫组织化学 (Immunohistochemistry, IHC) 分析。纳入的研究对象均同意手术过程中采集癌组织及癌旁组织 (距肿瘤边缘 > 5 cm, 镜下未见肿瘤组织或不典型增生组织) 标本。根据乳腺癌临床病理指南对乳腺癌样本进行分型并收集临床资料,提取患者临床信息中的 ER、PR、HER2 (4B5)、Ki67、P53、AR、CK5/6 免疫组化病理报告。本研究

已通过院伦理委员会批准同意。

纳入标准:①乳腺癌患者经形态学及组织病理学确诊;未接受术前新辅助化疗及新辅助内分泌治疗;②患者的临床病理资料保留完整;③所有患者均行乳腺癌改良根治术,可接受并配合完成术后随访;④患者知情并愿意参加此项研究,并签署《临床科研知情同意书》。

排除标准:①既往有其他肿瘤疾病史者;②不提供知情同意书;③资料不全、依从性差、中途退出治疗的患者;④接受术前新辅助化疗及新辅助内分泌治疗患者。

1.2 主要仪器与试剂

主要仪器:脱水机 (湖北孝感阔海医疗科技有限公司, KH-TS), 包埋机 (湖北孝感阔海医疗科技有限公司, KH-BL), 切片机 (LEICA, RM-2235), 冻台 (湖北孝感阔海医疗科技有限公司, KH-BL), 烤箱 (精宏, XMTD-8222), 正置光学显微镜 (OLYMPUS, CX23), 病理切片扫描成像系统 (InteMedic, IMD-Neo-5X)。主要试剂有:无水乙醇 (国药集团化学试剂有限公司, 100092683), 二甲苯 (国药集团化学试剂有限公司, 10023418), 中性树胶 (国药集团化学试剂有限公司, 10004160), 苏木素 (Solarbio, G1140), 伊红 (Solarbio, G1100)。MRPS23 抗体 (Proteintech, 18345-1-AP)。

1.3 方法

1.3.1 组织 HE 染色

组织用 4% 的多聚甲醛固定后脱水石蜡包埋。切片后进行梯度洗脱,自来水漂洗。将切片入苏木素染液染色,1% 盐酸酒精分化,1% 氨水返蓝,自来水冲洗;再入伊红染液中染色后脱水透明封片。显微镜采集图像分析。

1.3.2 免疫组化检测

组织固定石蜡包埋切片后,切片在二甲苯中脱蜡,并通过乙醇梯度水化进行抗原修复。然后,在组织切片上滴加 MRPS23 抗体 (1:1 000) 并孵育 60 分钟,随后除去试剂并滴加适量辣根过氧化物酶标二抗聚合物,并再次孵育 30 分钟。最后,在组织切片上滴加 DAB 显色液并室温下孵育 10 分钟,接着进行苏木素复染、脱水、透明和封片等处理。

1.3.3 数据统计

通过 GIPDA 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 对 MRPS23 在泛癌中的表达及生存曲线进行

生物信息学分析。采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料两独立样本均值比较采用 *t* 检验。计数资料以 *n*(%)表示,比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺组织 HE 染色结果

从乳腺癌组织观察到肿瘤细胞巢团状排列,肿瘤细胞核大、核浆比增高,可见核仁及凋亡细胞,间质有较多淋巴细胞、浆细胞浸润。见图 1。

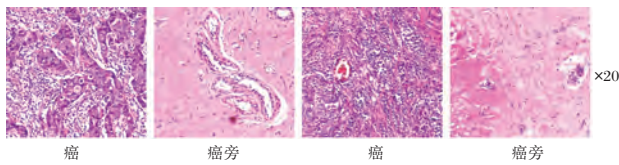


图 1 乳腺癌组织结果变化(HE 染色法,20×)

Figure 1 Changes in breast cancer tissue results (HE staining, 20×)

2.2 乳腺组织 MRPS23 表达情况

HE 结果显示癌组织中 MRPS23 的表达水平显著著癌旁组织,差异有统计学意义($F=58.525, P<0.05$)。见图 2。

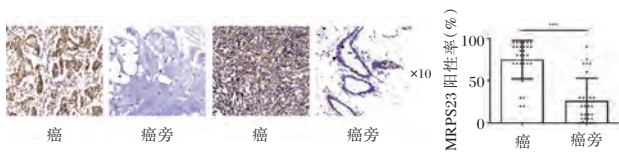


图 2 MRPS23 在乳腺癌组织和癌旁组织的分布和表达情况(免疫组化,20×)

Figure 2 Distribution and expression of MRPS23 in breast and para-cancerous tissues (immunohistochemistry, 20×)

2.3 MRPS23 表达与临床病理参数的关系

肿瘤大小、Ki67 在 MRPS23 高低表达之间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.4 MRPS23 表达对乳腺癌的影响

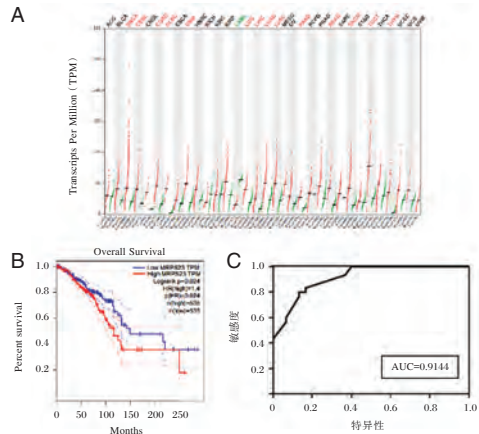
在乳腺癌、宫颈癌、胶质瘤等多种癌组织中 MRPS23 的表达量高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 3A。生存曲线显示,在乳腺癌中,MRPS23 表达高低与生存期具有相关性($P=0.024$)。见图 3B。ROC 曲线显示,MRPS23 对乳腺癌的 AUC 高达 0.9144(95%CI: 0.8470~0.9819)。见图 3C。

表 1 MRPS23 表达量与乳腺癌临床病理的关系
[*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Relationship between MRPS23 expression and clinical pathology of breast cancer [*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

临床病理	MRPS23 低表达 (<i>n</i> =16)	MRPS23 高表达 (<i>n</i> =14)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
组织学分级				
G1	2 (100.0)	0 (37.5)		
G2	3 (60.0)	2 (40.0)	2.120	0.152
G3	11 (47.8)	12 (52.2)		
淋巴转移				
是	6 (37.5)	3(21.4)	0.918	0.297
否	10 (62.5)	11(78.6)		
肿瘤大小(cm^3)	3.080±3.003	10.076±7.749	-3.247	0.004 ^a
ER	2.188±1.109	1.857±1.351	0.736	0.468
PR	2.000±1.211	1.500±1.454	1.028	0.313
HER2	1.750±1.125	1.640±1.151	0.257	0.799
Ki67	1.400±0.507	2.077±0.862	-2.574	0.016 ^a
P53	1.214±0.975	1.667±1.371	-4.895	0.338
AR	2.181±1.168	2.333±1.231	0.141	0.765
CK5/6	0.250±0.452	0.222±0.441	-0.302	0.890

注:ER、PR、HER2、Ki67、P53、AR、CK5/6 为诊断报告数据,根据癌组织中几个指标的表达分布情况,将阴性得分为 0;阳性率在 1%~30% 得分为 1;阳性率在 31%~70% 得分为 2;阳性率在 71%~100% 得分为 3。^a $P<0.05$,差异有统计学意义。



注:A.在多种肿瘤样本与对应的癌旁组织的 MRPS23 基因表达谱,红色和绿色:在该癌种中癌组织的 MRPS23 基因表达量与癌旁的差异具有统计学意义($P<0.05$);B. MRPS23 表达量高低的生存曲线;C.乳腺癌组织中 MRPS23 表达 ROC 曲线分析。

图 3 MRPS23 表达对乳腺癌的影响

Figure 3 The effect of MRPS23 expression on breast cancer

3 讨论

乳腺癌是世界上最常见的癌症,在 2015 年至 2020 年期间,有 780 万女性被诊断患有乳腺癌,2020 年,全球有 230 万女性被诊断为乳腺癌,其中 68.5 万女性死于该病(<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>)。乳腺癌每个国家发生率居高,可影响任何时期的女性,发病率

随着年龄的增长而增加^[10]。越早发现乳腺癌,长期存活的机会就越大。乳腺癌被认为是一种异质性的疾病集合,其特征是组织学、基因组改变、基因表达、转移行为和治疗反应的多样性^[11]。随着筛查项目的出现和增加,早期激素受体阳性(HR+)/雌激素受体阳性(ER+)和/或孕激素受体阳性(PR+)乳腺癌的发病率持续上升^[12],这些肿瘤具有明显的异质性,包括具有不同分子谱和临床结果的亚型^[13]。在西方国家,HR+, ER+和PR+的乳腺癌患者占整体的70%以上^[14]。ER和PR是在乳腺组织发育和功能中起重要作用的激素^[15]。当乳腺癌细胞过度表达这些激素或其受体时,它们会变得更具有攻击性,对治疗产生抗药性^[16]。HER2是一种帮助调节细胞生长和分裂的蛋白质,当HER2在乳腺癌细胞中过度表达时,可导致细胞生长失控和肿瘤形成^[17]。虽然大多数患者单独接受内分泌治疗效果良好,但复发风险高,因此需要额外的细胞毒性治疗。然而,化疗具有使人衰弱的副作用,因此需要前瞻性地区分哪些女性对化疗有益,哪些女性可能不需要化疗,这仍然是中的一个挑战^[11]。已经开发了多种预后工具来解决这个问题,包括依赖于标准临床预后因素的工具和其他工具,如基于ER、PR、HER2和Ki67的免疫组织化学测量的ihc4评分^[16]。此外,一些国际指南^[18]已经认可使用基于免疫组织化学(即腔内a样和b样)亚型和多参数分子测试来辅助化疗决策。然而,由于基于标准免疫组织化学的腔内a样/b样亚型定义是基于个体免疫组织化学标记物的二分类,这可能导致预后相关信息的丢失。尽管如此,在乳腺癌亚型中,ER、PR、HER2和Ki67的定量测量是否比分类组合提供更多的预后信息仍不清楚。因此,尚需要探求更多的指标来完善预测的准确性。在本文纳入的患者中,ER和PR均为阳性,而由于乳腺癌的异质性,HER2在样本表达情况不一。据报道,MRPS23在多种癌症中均有过表达,MRPS23被认为是细胞增殖的关键遗传驱动因素^[4]。MRPS23也与宫颈癌的转移表型有更强的相关性^[19]。这些研究均表明,MRPS23影响增殖性和转移性。在本文结果中,MRPS23的表达量集中在癌组织中,而MRPS23高表达的癌组织在样本中表现出与肿瘤增大和Ki67高表达具有紧密的联系,Ki67是一种染色体、细胞核和核仁蛋白,被广泛用作细胞增殖的标志物^[20]。从相关性看出MRPS23的表达影响乳腺癌细胞增

殖,从而影响肿瘤大小。MRPS23有较高的AUC,表明具有较好的诊断效果;在数据上表现出高表达的MRPS23具有较低的生存率,而较低表达的MRPS23则相反。因此,MRPS23可能可以与Ki67等其他指标联合辅助治疗乳腺癌。

综上所述,MRPS23在乳腺癌组织中显著性升高,根据MRPS23高表达与低表达结合临床指标等表明,MRPS23可能为治疗乳腺癌潜在的标志物。

参考文献

- [1] Houghton-Gisby J, Kerslake R, Karteris E, et al. ACBD3 Bioinformatic Analysis and Protein Expression in Breast Cancer Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 3581.
- [2] De Francesco EM, Cirillo F, Vella V, et al. Triple-negative breast cancer drug resistance, durable efficacy, and cure: how advanced biological insights and emerging drug modalities could transform progress [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(6): 513-35.
- [3] Klaestad E, Opdahl S, Engstrom MJ, et al. MRPS23 amplification and gene expression in breast cancer; association with proliferation and the non-basal subtypes [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 180(1): 73-86.
- [4] Gatza ML, Silva GO, Parker JS, et al. An integrated genomics approach identifies drivers of proliferation in luminal-subtype human breast cancer [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(10): 1051-1059.
- [5] Liu AG, Xu KL, Wang WL, et al. Down-regulation of MRPS23 inhibits LPS-induced proliferation and invasion via regulation of the NF-kappaB signaling pathway in osteosarcoma cells [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(19): 10561-10568.
- [6] Wang Q, Chen G, Liu L, et al. MRPS23 is a novel prognostic biomarker and promotes glioma progression [J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(3): 2457-2474.
- [7] Lyng H, Brovig RS, Svendsrud DH, et al. Gene expressions and copy numbers associated with metastatic phenotypes of uterine cervical cancer [J]. *BMC Genomics*, 2006, 7: 268.
- [8] Pu M, Wang J, Huang Q, et al. High MRPS23 expression contributes to hepatocellular carcinoma proliferation and indicates poor survival outcomes [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317709127.
- [9] Tan S, Fu X, Xu S, et al. Quantification of Ki67 Change as a Valid Prognostic Indicator of Luminal B Type Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 1609972.
- [10] Roberts E, Howell S, Evans D G. Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction [J]. *Breast*, 2023, 67: 71-77.
- [11] Dobrolecki LE, Airhart SD, Alferes DG, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models in basic and translational breast cancer research [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(4): 547-573.

血清 sTLR4、IL-22 R1、PAF 与胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎及早发型败血症的关系

张静华* 尤小燕 李臻

[摘要] **目的** 探讨血清可溶性 Toll 样受体 4(sTLR4)、白介素 22 受体 1(IL-22R1)、血小板激活因子(PAF)水平在胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎(CAM)中的变化及对早发型败血症(EONS)的预测价值。**方法** 选择郑州大学附属郑州中心医院妇产科的 122 例胎膜早破的产妇作为研究对象,根据胎盘病理结果为 CAM 组与非 CAM 组,分析 sTLR4、IL-22 R1、PAF 水平在胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎中的变化;根据随访结果分为 EONS 组与非 EONS 组,分析 sTLR4、IL-22 R1、PAF 水平对 EONS 发生的预测价值。**结果** 122 例胎膜早破产妇中有 46 例合并 CAM,发生率为 37.70%,有 76 例产妇未合并 CAM,占 62.30%。CAM 组 WBC、PLT、CRP、sTLR4、IL-22 R1、PAF 水平均高于非 CAM 组,差异有统计学意义($t=23.063、15.534、17.763、8.988、12.588、6.352, P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示:IL-22 R1、PAF 水平增高与胎膜早破合并 CAM 发生密切相关($P<0.05$)。122 例胎膜早破产妇中有 16 例发生 EONS,发生率为 13.11%,有 106 例产妇未发生 EONS,占 86.89%。EONS 组 CAM 比例、sTLR4、IL-22 R1、PAF 水平均高于非 EONS 组,差异有统计学意义($\chi^2=4.820, t=6.935、4.938、3.577, P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示:CAM 及 sTLR4、IL-22 R1 水平增高与胎膜早破产妇发生 EONS 密切相关($P<0.05$)。sTLR4、IL-22 R1、PAF 三者联合预测的 AUC 为 0.851(0.770 ~ 0.933),灵敏度为 81.3%,特异度为 79.2%,高于单一检测($P<0.05$)。**结论** 血清 sTLR4、IL-22 R1、PAF 在胎膜早破合并 CAM 中明显增高,与 CAM 及 EONS 发生密切相关,三指标联合检测对 EONS 发生有良好的临床预测价值。

[关键词] 可溶性 Toll 样受体 4; 白介素 22 受体 1; 血小板激活因子; 胎膜早破; 绒毛膜羊膜炎; 早发型败血症

Relationship of serum sTLR4, IL-22 R1, PAF with premature rupture of fetal membrane complicated with chorionic amniotic inflammation and early onset sepsis

ZHANG Jinghua*, YOU Xiaoyan, LI Li

(Obstetrics and Gynecology Department of Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of serum soluble Toll-like receptor 4 (sTLR4), interleukin 22 receptor 1 (IL-22R1) and platelet activation factor (PAF) levels in premature rupture of membranes with chorioamnionitis (CAM) and the predictive value for early onset neonatal sepsis (EONS). **Methods** A total of 122 parturients with PROM of Obstetrics and Gynecology Department of Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University were retrospectively selected as the research subjects. The participants were divided into two groups: the CAM group and the non-CAM group based on the pathological results of placenta. The changes of sTLR4, IL-22 R1 and PAF levels were analyzed in PROM combined with chorioamnionitis. Additionally, the rats were divided into the EONS group and the non-EONS group based on the follow-up results, and the predictive value of sTLR4, IL-22 R1 and PAF levels on the occurrence of EONS was analyzed. **Results** Forty-six out of 122 parturients with PROM were complicated with CAM, and the inci-

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018020780)

作者单位:郑州大学附属郑州中心医院妇产科,河南,郑州 450000

*通信作者:张静华, E-mail: zhangjinghua1987@163.com

dence rate was 37.70%. Seventy-six parturients without CAM accounted for 62.30%. The levels of WBC, PLT, CRP, sTLR4, IL-22 R1 and PAF in the CAM group were higher than those in the non-CAM group, the difference had statistical significance ($t=23.063, 15.534, 17.763, 8.988, 12.588, 6.352, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the increase in IL-22 R1 and PAF levels is closely related to the occurrence of premature rupture of membranes combined with CAM ($P<0.05$). Among the 122 cases of premature rupture of membranes, 16 cases (13.11%) experienced EONS, and 106 cases (86.89%) did not experience EONS. The levels of CAM proportion, sTLR4, IL-22 R1 and PAF in the EONS group were higher than those in the non-EONS group, the difference had statistical significance ($\chi^2=4.820, t=6.935, 4.938, 3.577, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the increase in CAM, sTLR4 and IL-22 R1 levels were closely related to EONS in women with premature rupture of membranes ($P<0.05$). The combined ROC-AUC was 0.851 (0.770-0.933), the sensitivity was 81.3%, and the specificity was 79.2%. **Conclusion** Serum levels of sTLR4, IL-22 R1, and PAF were significantly increased in premature rupture of membranes combined with CAM, which was closely related to the occurrence of CAM and EONS. The combined detection of these three indicators had significant clinical value in predicting the occurrence of EONS.

[KEY WORDS] Soluble Toll-like receptor 4; Interleukin 22 receptor 1; Platelet activating factor; Premature rupture of membranes; Chorioamnionitis; Early onset neonatal sepsis

胎膜早破是妊娠期常见的并发症之一,其中足月胎膜早破是指孕期超过37周后发生。研究^[1]已证实,绒毛膜羊膜炎(Chorioamnionitis, CAM)是胎膜早破发生的主要危险因素之一,且可以增加新生儿出生7 d内早发型败血症(Early onset neonatal sepsis, EONS)的发生风险。因此了解CAM发生的危险因素以便更好的预防干预,对降低CAM及EONS的发生有重要意义。目前CAM的确诊主要依靠羊水穿刺及胎膜的病理检查,但由于侵入性操作存在风险及对临床指导的滞后性,对胎膜早破及EONS早期预警价值受限。可溶性Toll样受体4(Soluble toll-like receptor 4, sTLR4)及白介素22受体1(Interleukin-22 receptor 1, IL-22R1)可通过STAT等信号通路参与机体炎症反应过程^[2], sTLR4和IL-22R1的表达或功能发生变化,可能参与CAM的发生和发展^[3]。血小板激活因子(Platelet activating factor, PAF)是一种磷脂介质,在感染等刺激下合成率明显增高。研究发现^[4], PAF参与了妊娠期不同阶段,其水平升高可增加孕妇早产风险。本研究将探讨血清sTLR4、IL-22 R1、PAF水平在胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎中的变化及对早发型败血症的预测价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取2020年9月至2022年12月在郑州大学附属郑州中心医院妇产科分娩的122例胎膜早破的产妇作为研究对象,年龄22~35岁,平均年龄

(28.47±3.39)岁。

纳入标准:①自然分娩足月胎膜早破产妇;②临床表现为液体从宫颈口流出、宫颈流出液pH>6.5、阴道检查可见后穹窿积液中有胎毛或胎儿上皮细胞、阴道液涂片检查见羊齿状结晶;③胎膜早破12 h以上;④临床资料完整;⑤签署知情同意书。排除标准:①多胎妊娠;②分娩前已存在宫外感染者(呼吸系统、泌尿系统、消化系统);③产妇合并免疫系统疾病或血液系统疾病或妊娠并发症;④新生儿存在染色体异常、严重先天畸形、先天性心脏病者。本研究通过本医院伦理委员会批准。

1.2 分组

1.2.1 根据胎盘病理结果分为CAM组与非CAM组CAM诊断标准^[5]

临床表现:①孕妇伴有发热(体温≥38度),②阴道分泌物异味;③血常规检查白细胞增多(白细胞计数≥ $15\times 10^9/L$),④母体心率增快(心率≥100次/分)、胎心率增快(胎心率基线≥160次/分)现象;⑤子宫呈激惹状态、宫体有压痛。母体体温升高的同时伴有上述②-⑤任何一项表现。胎膜病理切片光学显微镜下每高倍视野中性粒细胞浸润11个以上。

1.2.2 根据随访结果分为EONS组与非EONS组

EONS诊断标准^[6]:①经外周血标本病原菌抗原或DNA检测呈阳性;②≥2条非特异性检查指标异常,包括白细胞计数(White blood cell count, WBC)< $5\times 10^9/L$ 、血小板计数(Platelet count, PLT)≤ $1\times 10^{11}/L$ 、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)≥8 μg/mL及微量红细胞沉降率≥5 mm/h等。

1.3 观察指标

抽取第一产程静脉血,采用血细胞分析仪器检测 WBC、PLT,采用酶联免疫吸附法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 sTLR4、IL-22 R1、PAF 水平,采用免疫荧光干式定量法检测血清 CRP、降钙素原(Procalcitonin, PCT)。相关试剂及试剂盒均由上海研谨生物科技有限公司提供,并严格按试剂盒使用说明完成操作。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件包处理实验数据。正态分布且方差齐的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。影响因素分析为多因素非条件 Logistic

逐步后退法回归。绘制 ROC 曲线分析预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

122 例胎膜早破产妇中有 46 例合并 CAM (37.70%),有 76 例产妇产未合并 CAM (62.30%)。两组年龄、产时体质量指数(Body mass index, BMI)等基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组不同患者实验室指标比较

CAM 组 WBC、PLT、CRP、sTLR4、IL-22 R1、PAF 水平均高于非 CAM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组基本资料比较 [$n(\%)$]

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

因素	n	年龄		产时 BMI		分娩孕周		产次	
		≥ 35 岁	< 35 岁	≥ 28 kg/m ²	< 28 kg/m ²	> 39 周	37~39 周	初产妇	经产妇
CAM 组	46	20(43.48)	26(56.52)	30(65.22)	16(34.78)	15(32.61)	31(67.39)	24(52.17)	22(47.83)
非 CAM 组	76	42(55.26)	34(44.74)	40(52.63)	36(47.37)	38(50.00)	38(50.00)	30(39.47)	46(60.53)
χ^2 值		1.592		1.856		3.528		1.873	
P 值		0.207		0.173		0.060		0.171	

表 2 两组实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

实验室指标	CAM 组 ($n=46$)	非 CAM 组 ($n=76$)	t 值	P 值
WBC($\times 10^9/L$)	12.86 \pm 1.45	8.06 \pm 1.41	23.063	0.000
PLT($\times 10^9/L$)	0.17 \pm 0.05	0.11 \pm 0.02	15.534	0.000
CRP(mg/L)	18.34 \pm 2.33	10.08 \pm 2.58	17.763	0.000
sTLR4(ng/mL)	50.30 \pm 10.16	34.29 \pm 9.14	8.988	0.000
IL-22 R1(pg/mL)	44.17 \pm 12.43	22.87 \pm 6.21	12.588	0.000
PAF(pg/mL)	21.48 \pm 2.24	18.61 \pm 2.52	6.352	0.000

2.3 影响 CAM 发生的多因素 Logistic 回归分析

IL-22 R1、PAF 水平增高与胎膜早破合并 CAM 发生密切相关($P < 0.05$, OR > 1)。见表 3。

表 3 影响 CAM 发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of multiple factors influencing the occurrence of CAM

因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	OR 值	95% CI	P 值
sTLR4	1.087	0.561	3.751	2.964	0.987~8.901	0.053
IL-22 R1	1.281	0.523	6.002	3.600	1.292~10.032	0.014
PAF	1.205	0.326	13.622	3.336	1.759~6.325	0.000
常数项	1.453	0.734	8.334			0.000

2.4 影响胎膜早破产妇发生 EONS 的单因素分析

122 例胎膜早破产妇中有 16 例发生 EONS

(13.11%),有 106 例产妇产未发生 EONS (86.89%)。EONS 组 CAM 比例、sTLR4、IL-22 R1、PAF 水平均高于非 EONS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响胎膜早破产妇发生 EONS 的单因素分析

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

Table 4 Single factor analysis of EONS in women with premature rupture of membranes [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

因素	EONS 组 ($n=16$)	非 EONS 组 ($n=106$)	χ^2 值	P 值
年龄	≥ 35 岁	10(62.50)	52(49.06)	1.005 0.316
	< 35 岁	6(37.50)	54(50.94)	
产时 BMI	≥ 28 kg/m ²	8(50.00)	62(58.49)	0.410 0.522
	< 28 kg/m ²	8(50.00)	44(41.51)	
分娩孕周	> 39 周	5(31.25)	48(45.28)	1.114 0.291
	37~39 周	11(68.75)	58(54.72)	
产次	初产妇	8(50.00)	46(43.40)	0.246 0.620
	经产妇	8(50.00)	60(56.60)	
CAM	是	10(62.50)	36(33.96)	4.820 0.028
	否	6(37.50)	70(66.04)	
WBC($\times 10^9/L$)	10.20 \pm 1.45	9.82 \pm 1.41	1.001	0.319
PLT($\times 10^9/L$)	0.14 \pm 0.03	0.13 \pm 0.02	1.734	0.086
CRP(mg/L)	13.84 \pm 2.43	13.10 \pm 2.21	1.233	0.220
sTLR4(ng/mL)	57.48 \pm 11.24	37.74 \pm 10.52	6.935	0.000
IL-22 R1(pg/mL)	45.34 \pm 12.33	28.72 \pm 12.58	4.938	0.000
PAF(pg/mL)	22.30 \pm 3.12	19.29 \pm 3.14	3.577	0.001

2.5 影响胎膜早破产妇发生 EONS 的多因素 Logistic 回归分析

CAM 及 sTLR4、IL-22 R1 水平增高与胎膜早破产妇发生 EONS 密切相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 影响胎膜早破产妇发生 EONS 的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of multiple factors affecting EONS in women with premature rupture of membranes

因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
CAM	1.180	0.334	12.482	3.254	1.691~6.262	0.000
sTLR4 (ng/mL)	0.976	0.352	7.701	2.654	1.332~5.288	0.006
IL-22 R1 (pg/mL)	1.417	0.590	5.771	4.123	1.298~13.096	0.016
PAF (pg/mL)	0.692	0.414	2.791	1.998	0.887~4.501	0.095
常数项	1.715	0.854	6.434			0.000

2.6 血清 sTLR4、IL-22 R1、PAF 对胎膜早破产妇发生 EONS 的预测价值

血清 sTLR4、IL-22 R1、PAF 对胎膜早破产妇发生 EONS 的联合预测 ACU 高于单一检测 ($P < 0.05$)。见表 6、图 1。

表 6 血清 sTLR4、IL-22 R1、PAF 对胎膜早破产妇发生 EONS 的预测价值

Table 6 The predictive value of serum sTLR4, IL-22 R1 and PAF for EONS in women with premature rupture of membranes

因素	AUC (95% CI)	灵敏度	特异度	约登指数	P 值
sTLR4	0.752 (0.640~0.865)	0.625	0.689	0.314	0.001
IL-22 R1	0.702 (0.566~0.838)	0.625	0.651	0.276	0.009
PAF	0.722 (0.582~0.861)	0.688	0.689	0.377	0.004
联合	0.851 (0.770~0.933)	0.813	0.792	0.605	0.000

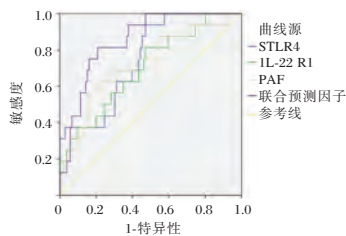


图 1 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve

3 讨论

CAM 已被证实是胎膜早破的主要危险因素之一,但多数 CAM 患者早期常常无明显症状,仅在晚期可出现体温高、阴道分泌物异常,因此寻找 CAM 发生的危险因素,早期干预有重要临床意义。本研究多因素 Logistic 回归分析发现 sTLR4、

IL-22 R1、PAF 水平增高与胎膜早破合并 CAM 发生密切相关。sTLR4 在 TLR4 与其受体结合参与炎症、免疫反应过程中起负反馈作用,在 CAM 发生后 sTLR4 水平升高而抑制炎症反应^[7]。研究发现^[8],亚临床 CAM 孕妇羊膜穿刺发现 sTLR4 水平较正常孕妇明显升高,是亚临床 CAM 孕妇炎症反应的标记物。IL-22 R1 是 IL-22 受体,两者结合可激活机体多种炎症反应通路^[9]。研究发现^[10],当胎膜早破后,宫内感染风险增加,绒毛及羊膜细胞等被炎症刺激后使单核巨噬细胞分泌促炎症因子增加,使 T 细胞向 Th22 细胞大量分化,进而 IL-22 大量分泌,与 IL-22 R1 结合后抑制滋养细胞凋亡,促进其生长、侵袭而增加绒毛膜及羊膜炎症反应。研究发现^[11],正常情况下为调节胚胎植入子宫和维持妊娠潜在能量,妊娠过程中会分泌 PAF,且 PAF 可参与胚胎的早期发育。除此之外,PAF 的生物学效应还包括聚集中性粒细胞、增加血管通透性、激活血小板等^[12],因此在机体发生炎症反应时,PAF 水平升高刺激单核巨噬细胞的趋化性,诱导氧自由基释放,释放肿瘤细胞坏死因子等炎症因子作用于胎儿^[13],从而引起早产及炎症反应进一步加重。

EONS 是指出生后 7 d 内发生的败血症,EONS 起病隐匿但发展迅猛,由于新生儿缺乏完善的免疫系统,因此极易发生脓毒症而死亡^[14]。本研究发现 CAM 患者 EONS 的发生率达 62.50%,提示胎膜早破合并 CAM 产妇产发生 EONS 的风险较高。进一步分析发现 CAM 及 sTLR4、IL-22 R1、PAF 水平增高是胎膜早破产妇发生 EONS 的危险因素,与 sTLR4、IL-22 R1、PAF 均通过不同途径参与了机体炎症反应过程,可进一步促进 EONS 的发生有关。本研究进一步绘制 ROC 曲线分析上述指标对 EONS 的预测价值发现,sTLR4、IL-22 R1、PAF 单独预测的 ROC-AUC 虽然 > 0.7 ,具有一定的预测价值,但灵敏度和特异度均较低 (< 0.7) 临床预测效能并不理想,为此本研究将上述各指标拟合成联合预测因子进行分析,结果发现联合预测因子预测 EONS 的 ROC-AUC 为 0.851,灵敏度为 81.3%,特异度为 79.2%,均较单一指标预测效能明显提升,对预测胎膜早破并发 EONS 具有较高的预测价值。

综上所述,血清 sTLR4、IL-22 R1、PAF 在胎膜早破合并 CAM 中明显增高,与 CAM 及 EONS 发生密切相关,三指标联合检测对 EONS 发生有良好的临床预测价值。

参考文献

- [1] 张丽, 杨晓丽, 高鑫. 胎膜早破患者发生宫内感染的危险因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(5): 1125-1127.
- [2] 耿倩, 常颖, 陈叙. 早产炎性病因的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(1): 19-22.
- [3] 王俊兰, 朱艳红, 周新, 等. 血清白细胞介素 22 和白细胞介素 22 受体 1 在胎膜早破绒毛膜羊膜炎患者中的表达及临床意义[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(5): 88-92.
- [4] 王永祥, 赵丽杰, 马庆良. 妊娠合并甲状腺功能减退者血清 CRP、NLR、PAF、fFN 及与早产关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(5): 935-938.
- [5] 石丹勤, 张华. 绒毛膜羊膜炎研究现状[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(9): 1316-1318.
- [6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 341-342.
- [7] Yan H, Zhu L, Zhang Z, et al. HMGB1-RAGE signaling pathway in pPROM[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(2): 211-216.
- [8] Salem A, Almahmoudi R, Vehviläinen M, et al. Role of the high mobility group box 1 signalling axes via the receptor for advanced glycation end-products and toll-like receptor-4 in the immunopathology of oral lichen planus: a potential drug target[J]. Eur J Oral Sci, 2018, 126(3): 244-248.
- [9] 王晓林, 张国梅. 血清 IL-22、IL-22R 表达水平与胎膜早破患者羊膜腔感染的临床价值分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(6): 677-679+682.
- [10] 周新. 胎膜早破患者血清 IL-22 及其受体水平与羊膜炎的相关性分析[J]. 现代养生(下半月版), 2019(5): 64-65.
- [11] 李雪晴, 耿婷, 黄文哲, 等. 血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1392-1403.
- [12] 张立巧. 孕晚期牙周炎患者血清 sICAM-1、PAF 水平与胎膜早破的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(18): 85-87.
- [13] 刘会雪, 尹红亚, 童重新, 等. 自发性早产患者 IL-6、TNF- α 、PAF 水平变化及危险因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(9): 85-88.
- [14] 王佳丽, 彭文红, 徐敬轩. PSP、IL-10、CCL-17 在新生儿早发型 GBS 败血症中的水平变化及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10): 1583-1586.

(上接第 1271 页)

- [10] 沈红良, 杨斌, 王星, 等. CK-MBmass, hs-cTnT 及 CK-MB 与急性心肌梗死的相关性及其联合诊断价值[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(11): 2100-2104.
- [11] 杜宣莉, 牛帅, 吴广福, 等. 床边即时检测技术检测 cTnI 联合 CK-MB、Mb 对急性心肌梗死的早期诊断效能分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(7): 853-855+868.
- [12] Deveci B, Gazi E. Relation Between Globulin, Fibrinogen, and Albumin With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease[J]. Angiology, 2021, 72(2): 174-180.
- [13] 吴冬京, 林初希, 黄象维, 等. 同型半胱氨酸、D-二聚体水平同低年龄段急性心肌梗死发病风险的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(13): 1617-1620.
- [14] 魏晓薇. NT-proBNP、D-dimer 和 cTnI 三项联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的应用价值[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(19): 61-63.

(上接第 1275 页)

- [12] Schuler LA, Murdoch FE. Endogenous and Therapeutic Estrogens: Maestro Conductors of the Microenvironment of ER+ Breast Cancers [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(15): 3725.
- [13] Li Y, Kong X, Xuan L, et al. Prolactin and endocrine therapy resistance in breast cancer: The next potential hope for breast cancer treatment [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(22): 10327-10348.
- [14] Han Y, Wu Y, Xu H, et al. The impact of hormone receptor on the clinical outcomes of HER2-positive breast cancer: a population-based study [J]. Int J Clin Oncol, 2022, 27(4): 707-716.
- [15] Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(21): 5222-5232.
- [16] Abubakar M, Figueroa J, Ali H R, et al. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and Ki67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer [J]. Mod Pathol, 2019, 32(9): 1244-1256.
- [17] Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions [J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(2): 101-126.
- [18] Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay [J]. BMC Med Genomics, 2015, 8: 54.
- [19] Gao Y, Li F, Zhou H, et al. Down-regulation of MRPS23 inhibits rat breast cancer proliferation and metastasis [J]. Oncotarget, 2017, 8(42): 71772-71781.
- [20] Van Schaik T, Manzo SG, Vouzas AE, et al. Dynamic chromosomal interactions and control of heterochromatin positioning by Ki-67 [J]. EMBO Rep, 2022, 23(12): e55782.

血浆相关指标及联合检测在病毒性肺炎早期诊断中的临床价值

李瑞敏¹ 丁艳艳¹ 赵莹¹ 尹凤先¹ 刘红巧² 张永祥^{1*}

[摘要] 目的 探究血浆相关指标:中性粒细胞/血小板与淋巴细胞比值(NLR、PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)及联合检测在病毒性肺炎早期诊断中的临床价值。方法 选取2020年4月至2023年4月首都医科大学大兴教学医院收治的病毒性肺炎、细菌性肺炎患者各55例作为研究对象,分别纳入病毒性肺炎组与细菌性肺炎组,对照组选取同期体检健康者($n=110$),比较三组NLR、PLR、LMR,并统计肺炎组患者临床指标,分析上述指标与病毒性肺炎的关系并对三者及联合在病毒性肺炎中的早期诊断价值进行探究。结果 三组NLR、PLR比较结果:细菌性肺炎组>病毒性肺炎组>对照组,LMR比较结果细菌性肺炎组<病毒性肺炎组<对照组,差异有统计学意义($F=54.911, 69.849, 685.249, P<0.05$);病毒性肺炎组C反应蛋白(CRP)、中性粒细胞计数(N)、单核细胞计数(M)均低于细菌性肺炎组,差异有统计学意义($t=8.808, 1.426, 10.401, P<0.05$);两组血压、呼吸频率、脉搏、血氧饱和度、白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数(L)、血小板(PLT)、尿素氮比较,差异无统计学意义($P>0.05$);回归分析结果显示:NLR、PLR、LMR与病毒性肺炎有关;NLR、PLR、LMR诊断病毒性肺炎时,以LMR的曲线下面积值(AUC)值最高,为0.968,敏感度、特异度分别为87.27%与96.36%,NLR、PLR的AUC分别为0.809、0.754,联合后的AUC为0.691,敏感度提升为100.00%,特异度为38.18%。结论 病毒性肺炎患者NLR、PLR异常升高、LMR异常降低,三者及联合均可作为病毒性肺炎的诊断指标,其中LMR效能最佳,联合诊断提升敏感度,值得临床推广。

[关键词] 病毒性肺炎;中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值;淋巴细胞与单核细胞比值

Clinical value of plasma related indicators alone and joint detection in early diagnosis of viral pneumonia

LI Ruimin¹, DING Yanyan¹, ZHAO Ying¹, YIN Fengxian¹, LIU Hongqiao², ZHANG Yongxiang^{1*}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Daxing Teaching Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 102600; 2. Department of Clinical Laboratory, Daxing Teaching Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 102600)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical value of plasma related indicators (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR; platelet to lymphocyte ratio, PLR; lymphocyte to monocyte ratio, LMR) alone and joint detection in early diagnosis of viral pneumonia. **Methods** 55 patients with viral pneumonia and 55 patients with bacterial pneumonia who were admitted to Daxing Teaching Hospital, Capital Medical University from April 2020 to April 2023 were selected as the research subjects. Meanwhile, 110 healthy individuals were selected as the control group. NLR, PLR and LMR in the three groups were comparatively analyzed. Clinical indicators in patients with pneumonia were analyzed. The relationship between above-mentioned indicators and viral pneumonia, and the value of the three alone and their combination in early diagnosis of viral pneumonia

基金项目:北京市大兴区人民医院科研课题(4202011319)

作者单位:1.首都医科大学大兴教学医院呼吸与危重症医学科,北京102600

2.首都医科大学大兴教学医院检验科,北京102600

*通信作者:张永祥, E-mail: zyx8669@163.com

were discussed. **Results** NLR, PLR and LMR in the three groups were significantly different. NLR and PLR decreased in sequence, and LMR increased in sequence from the bacterial pneumonia group, the viral pneumonia group to the control group ($F=54.911, 69.849, 685.249, P<0.05$). CRP (C-reactive protein), N (neutrophil) and M (monocyte) were lower in the viral pneumonia group when compared with those in the bacterial pneumonia group, with statistically significant differences ($t=8.808, 1.426, 10.401, P<0.05$). Blood pressure, respiratory rate, pulse, oxygen saturation, WBC (white blood cell count), L (lymphocyte), PLT (platelet) and urea nitrogen showed no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). Regression analysis found that NLR, PLR and LMR were associated with viral pneumonia. For single diagnosis of viral pneumonia, the AUC value of LMR was the highest (0.968). Its diagnostic sensitivity and specificity were 87.27% and 96.36%. The AUC values of NLR and PLR were 0.809 and 0.754. The AUC, sensitivity and specificity of combination of the three were 0.691, 100.00% and 38.18%. **Conclusion** Patients with viral pneumonia have abnormally increased NLR and PLR, and abnormally decreased LMR. The three and their combination can be used for diagnosing viral pneumonia, and LMR has the best diagnostic performance. Combined diagnosis with the three indicators can improve the sensitivity.

[**KEY WORDS**] Viral pneumonia; Neutrophil to lymphocyte ratio; Platelet to lymphocyte ratio; Lymphocyte to monocyte ratio

病毒性肺炎由病毒感染引起,为一种肺实质炎症,可致患者肺换气功能障碍^[1]。病毒性肺炎的主要病原体为呼吸道病毒,虽现阶段对于病毒的检出率不断提升,但病原学检测仍无法检出部分病毒,存在一定局限性^[2]。白细胞计数(White blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, N)为血常规临床常见的指标,可用于诊断与鉴别病毒性感染与细菌性感染,但WBC、N水平存在显著个体差异,在病毒性肺炎的早期鉴别中准确性较低,因此需寻求更加准确可靠的指标进行诊断^[3]。相关研究^[4]发现,血液炎症标志物灵敏度高,中性粒细胞/血小板与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio、platelet to lymphocyte ratio, NLR、PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)是近年在血常规指标基础上延伸的炎症标记物,具有易取、快速等优势,相关研究^[5]表明,三者与社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)的感染严重程度相关,可用于评估CAP。另有研究^[6]对三者在恶性胸腔积液中诊断价值进行探究,结果显示三者在恶性胸腔积液中具有重要的诊断价值。为使病毒性肺炎患者获得更加有效的诊断与治疗,本研究对血浆中NLR、PLR、LMR指标及联合检测在病毒性肺炎早期诊断中的价值进行探究,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年4月至2023年4月首都医科大学

大兴教学医院收治的病毒性肺炎、细菌性肺炎患者各55例作为研究对象,分别纳入病毒性肺炎组与细菌性肺炎组。纳入标准:①符合肺炎相关诊断标准^[7]且病原体检测确诊;②年满18岁;③一般资料完整者;④患者均为轻中度。排除标准:①合并有严重的精神疾病者;②凝血功能障碍者;③合并有先天性肺部疾病者;④细菌与病毒合并感染者。对照组另选取同期110名体检健康者,其中男63名,女47名;年龄:39~61(50.36±4.76)岁。病毒性肺炎组男31例,女24例;年龄43~63(50.96±4.24)岁,病毒感染类型:单一病毒感染39例,其中副流感病毒(Parainfluenza virus, PIV)9例、人流感病毒(influenza virus, Flu)11例、巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)6例、呼吸道合胞病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)6例、腺病毒(adenovirus, ADV)7例,混合病毒感染16例,其中ADV+RSV3例、Flu+ADV6例、Flu+RSV7例。细菌性肺炎组男33例,女22例;年龄:42~60(51.06±4.45)岁;细菌感染类型:金黄色葡萄球菌29例,不动杆菌11例,铜绿假单胞菌15例。三组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者或家属均签署同意书,本研究经首都医科大学大兴教学医院伦理委员会批准。

1.2 方法

病毒检测:采用咽拭子清擦患者扁桃体后另采用一支湿润的拭子轻压患者扁桃体,将沾有分泌物的拭子插入试管中并塞紧并送检。

细菌学检测:患者入院后进行口腔清洗,采用拍背的方式刺激患者咳嗽并吸取下呼吸道痰液,

痰标本装入无菌试管中送检。

NLR、PLR、LMR检测:收集患者5 mL 静脉血,采用流式细胞计数法与血细胞分析仪对WBC、N、淋巴细胞计数(Lymphocyte count, L)、血小板(platelet, PLT)、单核细胞计数(Monocyte count, M)进行测量并计算NLR、PLR、LMR。其他临床资料统计:包括血压:收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、呼吸频率、脉搏、血氧饱和度、C反应蛋白(CRP)、尿素氮,患者静脉血离心后取上清液,采用免疫比浊法、尿素氮-酶偶联速率法与全自动生化分析仪对CRP、尿素氮水平进行测定。

1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行数据统计与分析。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两组间用 t 检验;多组间用方差分析;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验。NLR、PLR、LMR与病毒性肺炎的关系采用多因素Logistic回归进行分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组NLR、PLR、LMR水平比较

三组NLR、PLR、LMR比较结果:NLR、PLR细菌性肺炎组>病毒性肺炎组>对照组,LMR细菌性肺炎组<病毒性肺炎组<对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 三组NLR、PLR、LMR水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of NLR, PLR, and LMR among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	病毒性肺炎组 (n=55)	细菌性肺炎组 (n=55)	对照组 (n=110)	F值	P值
NLR	1.67±0.48 ^{ab}	2.10±0.33 ^b	1.19±0.15	165.304	<0.001
PLR	83.29±15.27 ^{ab}	103.05±17.03 ^b	64.55±13.07	129.139	<0.001
LMR	6.81±1.11 ^{ab}	3.61±1.01 ^b	14.53±2.29	791.813	<0.001

注:与细菌性肺炎组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 临床指标

病毒性肺炎组CRP、N、M均低于细菌性肺炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 多因素Logistic回归分析

以患有病毒性肺炎为因变量,CRP、NLR、PLR、N、M、LMR单因素分析有差异的变量进行多

表2 病毒性肺炎组与细菌性肺炎组临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical indicators between the viral pneumonia group and the bacterial pneumonia group ($\bar{x} \pm s$)

指标	细菌性肺炎组 (n=55)	病毒性肺炎组 (n=55)	t值	P值
血压(mmHg)				
SBP	119.25±9.43	117.11±10.87	1.379	0.171
DBP	83.73±6.02	82.07±5.34	1.530	0.129
呼吸频率(次/min)	29.88±7.17	28.51±6.92	1.020	0.310
脉搏(次/min)	113.97±22.13	112.91±21.71	0.254	0.800
血氧饱和度(%)	99.58±0.57	99.67±0.34	1.006	0.317
WBC($\times 10^9/L$)	7.51±2.23	6.94±2.91	1.874	0.064
CRP(mg/L)	22.43±1.17	15.77±1.23	29.095	<0.001
N($\times 10^9/L$)	8.59±1.76	7.55±2.51	2.516	0.013
L($\times 10^9/L$)	4.18±1.22	4.51±1.27	1.390	0.168
PLT($\times 10^9/L$)	424.97±112.52	386.34±128.17	1.677	0.097
M($\times 10^9/L$)	1.13±0.37	0.69±0.12	8.389	<0.001
尿素氮(mmol/L)	5.15±2.82	4.58±2.51	1.120	0.265

因素Logistic回归分析,结果显示:NLR、PLR、LMR与病毒性肺炎有关($P < 0.05$)。见表3。

表3 病毒性肺炎的多因素Logistic回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of viral pneumonia

变量	赋值	β 值	SE值	wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
病毒性肺炎	是=1, 否=0						
CRP	原始值带入	-1.033	0.536	3.714	0.356	0.124~1.018	0.055
NLR	原始值带入	-1.111	0.458	5.884	0.329	0.134~0.808	0.016
PLR	原始值带入	-0.969	0.400	5.869	0.379	0.173~0.831	0.016
LMR	原始值带入	1.218	0.437	7.768	3.380	1.435~7.961	0.006
N	原始值带入	-1.522	0.869	3.068	0.218	0.040~1.199	0.081
M	原始值带入	-1.277	0.720	3.146	0.279	0.068~1.144	0.077

2.4 NLR、PLR、LMR及联合对于病毒性肺炎的诊断效能

NLR、PLR、LMR对病毒性肺炎进行诊断时,以LMR的AUC值最高为0.968,敏感度、特异度分别为87.27%与96.36%,NLR、PLR的AUC分别为0.809、0.754,联合后的AUC为0.691,敏感度提升为100.00%,特异度为38.18%。见表4、图1。

表4 NLR、PLR、LMR及联合对于病毒性肺炎的诊断效能

Table 4 Diagnostic efficacy of NLR, PLR, LMR, and their combination for viral pneumonia

指标	AUC(95% CI)	Z值	约登 指数	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)
NLR	0.809(0.723~0.878)	7.707	0.473	1.88	70.91	76.36
PLR	0.754(0.663~0.831)	5.579	0.418	107.03	94.55	47.27
LMR	0.968(0.915~0.992)	30.138	0.836	5.58	87.27	96.36
联合	0.691(0.596~0.776)	5.775	0.382	0	100.00	38.18

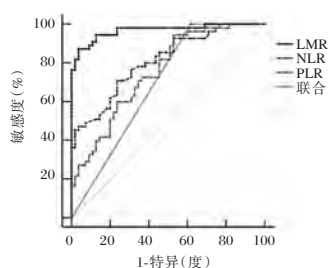


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curves

3 讨论

相关研究^[8]表明,对病情进行早期诊断有利于提升疗效与改善病毒性肺炎患者预后。血液循环中的主要炎症反应相关细胞包括单核细胞、中性粒细胞以及淋巴细胞,但对上述指标进行单一检测时,易受患者个体差异的影响而导致诊断效能低,存在一定局限性^[9]。现阶段临床通过对单核细胞、中性粒细胞以及淋巴细胞的比值进行组合(包括NLR、PLR、LMR),不仅可消除个体差异,同时还能反映机体免疫状态与炎症反应之间的关系^[10]。

本研究结果显示:三组NLR、PLR、LMR比较差异显著,细菌性肺炎组NLR、PLR高于病毒性肺炎组与对照组,LMR低于其他两组。为进一步分析明确血浆中NLR、PLR、LMR指标在病毒性肺炎早期诊断中的价值,本研究对病毒性肺炎与细菌性肺炎的临床指标进行比较,结果显示:病毒性肺炎组CRP、N、M均低于细菌性肺炎组,血常规检查指标包括WBC、PLT、N、L等,其中WBC、N为血液中重要的血细胞类型,当患感染性疾病时,患者机体内的WBC、N、M水平急剧增加进而导致NLR上升、LMR下降。但患者生理、心理等因素易对血常规部分指标造成影响,仅靠传统血常规指标难以进行准确诊断。CRP为一种急性相反应蛋白,当人体组织损伤后其水平快速升高^[11]。李娟等^[12]对不同病情的病毒性肺炎患儿进行CRP检测,结果显示轻型患儿的CRP值显著低于重型患儿,但其并未对细菌性肺炎与病毒性肺炎的CRP水平变化进行比较,结果显示病毒性肺炎组CRP水平较细菌性肺炎组低。进一步分析显示:NLR、PLR、LMR与病毒性肺炎有关,提示更高的NLR、PLR水平,更低的LMR水平或意味着更高的病毒性肺炎风险。病毒性肺炎中的炎症反应被激活可伴随多种炎症细胞因子分泌,NLR中淋巴细胞的减少与中性粒细胞增加即NLR水平上升可反映白细胞

对各种应激事件的生理免疫应答情况,NLR越高则炎症激活因子之间的失衡状态越显著,炎症越严重^[13]。PLR为外周血血小板/淋巴细胞,血小板为急性期反应物,炎症反应或早期感染等刺激可导致巨核细胞增生、血小板增多进而促进炎症因子释放^[14]。LMR为外周血淋巴细胞/单核细胞比值,研究^[15]表明,单核细胞与淋巴细胞均与介导炎症反应相关,支原体肺炎患者单核细胞增多,淋巴细胞减少。NLR、PLR、LMR及联合对病毒性肺炎进行诊断时,以LMR的AUC值最高为0.968,敏感度、特异度分别为87.27%与96.36%,NLR、PLR的AUC分别为0.809、0.754,提示三者对于病毒性肺炎均具备较高诊断效能,尤其以LMR诊断效能最高,联合后的AUC为0.691,敏感度提升为100.00%,特异度为38.18%,故可将NLR、PLR、LMR作为辅助诊断指标,有利于诊断准确率的提升,且联合诊断可提升敏感度,有利于患者疗效提高与预后的改善。

综上所述,NLR、PLR、LMR为病毒性肺炎的危险因素,且对于病毒性肺炎具备较好的诊断效能,临床可将三者或联合作为诊断病毒性肺炎的指标。

参考文献

- [1] Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community - acquired Pneumonia and Hospital - acquired Pneumonia [J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3): 487-501.
- [2] 黄瑶,张秀玲,王艳,等. 2017-2020年扬州地区住院肺炎患者呼吸道病毒监测结果分析[J]. 检验医学, 2021, 36(11): 1135-1139.
- [3] 汪平,罗兵,孙静茹. 白细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值联合红细胞沉降率、C反应蛋白在病毒性肺炎与细菌性肺炎诊断鉴别中的应用价值[J]. 中国医药导报, 2023, 20(4): 160-163.
- [4] 邹映雪. 肺炎支原体肺炎炎症指标异常的临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(16): 1209-1214.
- [5] 任茂,谢云,王天轶,等. 胸腺法新辅助治疗重症社区获得性肺炎临床效果及对细胞免疫功能和炎症反应的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(1): 20-23.
- [6] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 284-292.
- [7] 杨进,赵卉,陆友金. NLR、PLR及LMR在恶性胸腔积液诊断中的价值[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(10): 1478-1481.
- [8] 张园,杜君洋,李绘宇,等. 重症病毒性肺炎合并侵袭性真菌感染早期诊断的现状、问题和对策[J]. 中国真菌学杂志, 2020, 15(3): 189-192.

血清 ChE、CysC、NLR 与急性脑梗死严重程度和预后的相关性

卞熠¹ 周文生¹ 纪勇顺² 张雅晴¹ 杜龙舟^{1*}

[摘要] **目的** 探究血清胆碱酯酶(ChE)、胱抑素 C(CysC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与急性脑梗死(ACI)患者病情严重程度及预后的相关性。**方法** 分析2018年1月至2023年7月合肥市第八人民医院收治的ACI患者资料105例,根据美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分、出院后随访6个月改良Rankin量表(mRS)评分进行分组。比较各组基线资料、血清相关指标差异;分析血清ChE、CysC、NLR与NIHSS、mRS评分的关系以及血清ChE、CysC、NLR对ACI患者预后的预测价值。**结果** 预后不良组患者合并糖尿病占比、合并高脂血症占比、年龄、入院时NIHSS评分、血清CysC、NLR水平均高于预后良好组($\chi^2=8.653、12.083, t=4.832、8.364、5.350、6.512, P<0.05$),血清ChE水平低于预后良好组($t=5.651, P<0.05$);患者血清ChE水平随病情加重逐渐下降,CysC、NLR水平随病情加重逐渐上升,差异具有统计学意义($F=19.203、6.755、20.154, P<0.05$);血清ChE、CysC、NLR水平与入院时NIHSS评分和随访6月mRS评分具有相关性($r=-0.623、-0.551、0.526、0.581、0.613、0.649$,均 $P<0.05$);ROC曲线结果显示血清ChE、CysC、NLR单独检测的曲线下面积(AUC)分别为0.861、0.777、0.824,三者联合检测的AUC为0.940。**结论** ACI患者血清ChE、CysC、NLR水平与其病情及预后具有良好相关性,ChE水平越低、CysC、NLR水平越高,患者病情越严重,三者联合检测对ACI患者预后具有良好预测价值。

[关键词] 急性脑梗死;血清胆碱酯酶;胱抑素C;中性粒细胞与淋巴细胞比值

Correlation of serum ChE, CysC, NLR with severity and prognosis of acute cerebral infarction

BIAN Yi¹, ZHOU Wensheng¹, JI Yongshun², ZHANG Yaqing¹, DU Longzhou^{1*}

(1. Department of Neurology, the Eighth People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China, 238000;

2. Department of Clinical Laboratory, the Eighth People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China, 238000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlation between serum cholinesterase (ChE), cystatin C (CysC), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and the severity and prognosis of acute cerebral infarction (ACI) patients. **Methods** Data from 105 ACI patients admitted to the Eighth People's Hospital of Hefei from January 2018 to July 2023 were retrospectively analyzed. The patients were grouped based on their National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Modified Rankin Scale (mRS) scores after 6 months of follow-up post-discharge. Differences in baseline data and serum related indicators were compared among the groups. The relationship between serum ChE, CysC, NLR, NIHSS, and mRS scores, and the predictive value of serum ChE, CysC, and NLR on the prognosis of ACI patients, were analyzed. **Results** The proportion of patients with diabetes mellitus, hyperlipidemia, older age, higher NIHSS score at admission, and elevated serum CysC and NLR levels in the poor prognosis group were all significantly higher compared to those in the good prognosis group ($\chi^2=8.653, 12.083, t=4.832, 8.364, 5.350, 6.512, P<0.05$). Conversely, the level of ChE in serum was lower in the poor prognosis group than in the good prognosis group ($t=5.651, P<0.05$). The

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b034)

作者单位:1.合肥市第八人民医院检验科,安徽,合肥238000

2.合肥市第八人民医院神经内科,安徽,合肥238000

*通信作者:杜龙舟, E-mail:63570981@qq.com

levels of ChE and CysC and NLR in serum decreased progressively as the disease worsened with statistically significant differences observed ($F=19.203, 6.755, 20.154, P<0.05$). Serum levels of ChE, CysC, and NLR were found to be correlated with both NIHSS score at admission and mRS score at 6 months of follow-up ($r=-0.623, -0.551, 0.526, 0.581, 0.613, 0.649, P<0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) for ChE, CysC and NLR individually were 0.861, 0.777 and 0.824, respectively. When combined, the AUC of the detection was 0.940. **Conclusion** The levels of ChE, CysC, and NLR in the serum of ACI patients have a strong correlation with their disease and prognosis. Patients with lower levels of ChE, higher levels of CysC, and NLR tend to have more severe disease. The combined detection of these three markers has a high predictive value for the prognosis of ACI patients.

[KEY WORDS] Acute cerebral infarction; Serum cholinesterase; Cystatin C; Neutrophil to lymphocyte ratio

急性脑梗死 (acute cerebral infarct, ACI) 是大脑血管突发狭窄、堵塞, 导致脑部血供不足或中断, 进而脑组织发生缺血缺氧性损伤坏死, 在临床脑卒中患者中占比最多。当前临床治疗手段如静脉溶栓、介入治疗等虽可以及时再通堵塞血管、恢复大脑血液供应, 治疗效果显著, 有效降低了病死率^[1]。但缺氧导致的神经细胞受损及脑组织坏死具有不可逆性, 使得部分患者治疗预后较差, 尤其病情严重, 对脑组织及神经细胞产生损伤越严重, 其预后相对越差^[2]。故及时评估患者病情严重程度, 尽早给予科学有效的干预措施以改善患者预后具有重要临床意义。既往临床研究^[3-5]报道显示, 血清胆碱酯酶 (cholinesterase, ChE)、胱抑素 C (Cystatin C, CysC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 在 ACI 发病及病情进展过程中均有所参与, 可能对患者病情及预后情况有一定预测价值。本研究拟探讨血清 ChE、CysC、NLR 水平与 ACI 患者病情严重程度及预后的相关性, 以为 ACI 临床诊疗提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2018年1月至2023年7月期间合肥市第八人民医院收治的105例ACI患者进行研究, 包括男性55例, 女性50例, 年龄平均(63.45±5.67)岁, 体质指数(BMI)19~27 kg/m², 平均BMI(23.46±2.58)kg/m²。

纳入标准: ①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[6]诊断标准, 经相关影像学检查确定梗死灶。典型病例影像见图1。②发病24 h内入院, 入院时完成美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)^[7]评分评估病情; ③配合完成6个月的随访, 临床资料完整, 知晓

本研究内容, 自愿签署知情同意书。排除标准: ①存在脑外伤、合并有动脉瘤、动静脉畸形、脑肿瘤等; ②身体主要脏器功能严重障碍; ③伴有全身性严重感染、血液系统疾病或凝血功能障碍等; ④患者伴有精神类疾病, 不能配合完成随访, 临床资料缺失者。本研究经合肥市第八人民医院医学伦理委员会审批。

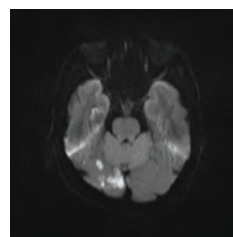


图1 患者女性, 68岁, DWI右侧枕叶见片状高信号影
Figure 1 A 68-year-old female patient with a lamellar hypersignal image in the right occipital lobe on DWI

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

通过医院病例系统收集患者临床基线资料, 包括性别、年龄、既往病史、梗死部位、入院时NIHSS评分、血清ChE、CysC、NLR等。

1.2.2 血清ChE、CysC、NLR检测

所有患者于入院第二天清晨采集外周静脉血5 mL, 离心(条件: 转速3 500 r/min, 半径13.5 cm, 时间10 min)后收集上清用于相关指标检测, 通过丁酰硫代胆碱/铁氰化钾法检测血清ChE水平, 免疫比浊法检测血清CysC水平, 试剂盒均购自上海科华生物工程股份有限公司; 通过全自动血液分析仪(希森美康XT-4000i)及其配套试剂进行白细胞计数及分类计数, 计算NLR。

1.2.3 分组方法

按照入院时NIHSS评分^[7]进行分组: 1~4分者纳

入轻度组、5~15分者纳入中度组、15分以上者纳入重度组,分别为48例、33例、24例。患者出院后进行为期6个月的随访,根据末次随访时改良 Rankin(mRS)量表^[6]评分将患者分为预后良好组(mRS评分≤2分)和预后不良组(>2分),分别为69例和36例。

1.3 统计学方法

通过 SPSS 21.0 软件进行数据统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 形式描述,进行 χ^2 检验;计量资料满足正态分布和方差齐性,以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式描述,进行 t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关模型;多因素 Logistic 回归模型分析 ACI 患者预后的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ChE、CysC、NLR 对 ACI 患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后患者临床基线资料比较

预后良好组与预后不良组患者间男女比例、合并高血压占比、责任梗死部位比较差异无统计学意义($P > 0.05$);预后不良组患者年龄、合并糖尿病占比、合并高脂血症占比、入院时 NIHSS 评分、血清 CysC、NLR 水平均高于预后良好组,血清 ChE 水平低于预后良好组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同预后患者临床基线资料比较 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]
Table 1 Comparison of clinical baseline data of patients with different prognoses [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

项目	预后良好组 ($n=69$)	预后不良组 ($n=36$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.585	0.445
男	38(55.07)	17(47.22)		
女	31(44.93)	19(52.78)		
年龄(岁)	61.78±4.56	66.67±5.83	4.832	<0.001
合并高血压	34(49.28)	24(66.67)	2.894	0.089
合并糖尿病	31(44.93)	27(75.00)	8.653	0.003
合并高脂血症	29(42.03)	28(77.78)	12.083	0.001
责任梗死部位			1.046	0.307
前循环	33(47.83)	21(58.33)		
后循环	36(52.17)	15(41.67)		
入院时 NIHSS 评分(分)	8.67±2.12	13.22±3.46	8.364	<0.001
ChE(U/mL)	8.46±2.37	6.13±0.96	5.651	<0.001
CysC(mg/L)	1.24±0.15	1.43±0.21	5.350	<0.001
NLR	2.31±0.67	3.28±0.82	6.512	<0.001

2.2 不同严重程度患者血清 ChE、CysC、NLR 水平比较

ACI 患者血清 ChE 水平随病情加重呈下降趋势:轻度组>中度组>重度组,血清 CysC、NLR 水平

则随病情加重呈上升趋势:轻度组<中度组<重度组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同严重程度患者血清 ChE、CysC、NLR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum ChE, CysC and NLR levels in patients with different severity ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ChE(U/L)	CysC(mg/L)	NLR
轻度组	48	8.76±2.08	1.18±0.36	2.16±0.66
中度组	33	7.31±1.64	1.32±0.41	2.79±0.81
重度组	24	5.94±1.67	1.54±0.43	3.41±1.03
F 值		19.203	6.755	20.154
P 值		<0.001	0.002	<0.001

2.3 血清 ChE、CysC、NLR 水平与病情严重程度及预后的相关性

Pearson 相关分析结果显示,血清 ChE 与 NIHSS 评分和 mRS 评分均呈现负相关(-0.623 、 -0.551 , $P < 0.05$);血清 CysC、NLR 水平与 NIHSS 评分($r=0.526$ 、 0.613)和 mRS($r=0.581$ 、 0.649)评分均呈现正相关($P < 0.05$)。

2.4 血清 ChE、CysC、NLR 水平预测 ACI 患者预后的价值

将 ACI 患者预后情况作为状态变量(0=预后良好,1=预后不良组),将血清 ChE、CysC、NLR 及联合检测作为检验变量,绘制 ROC 曲线评估三者对 ACI 患者预后的预测价值,结果显示:血清 ChE、CysC、NLR 三者联合检测的曲线下面积为 0.940,优于单一检测($P < 0.05$)。见表 3、图 2。

表 3 血清 ChE、CysC、NLR 水平预测 ACI 患者预后的价值

Table 3 Value of serum ChE, CysC and NLR levels in predicting prognosis of patients with acute cerebral infarction

指标	临界值	ACU	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	95% CI	P 值
ChE	7.140	0.861	0.768	76.8	100.0	0.788~0.934	<0.001
CysC	1.315	0.777	0.431	68.1	75.0	0.680~0.873	<0.001
NLR	2.785	0.824	0.545	73.9	80.6	0.734~0.914	<0.001
联合检测		0.940	0.784	81.2	97.2	0.895~0.984	<0.001

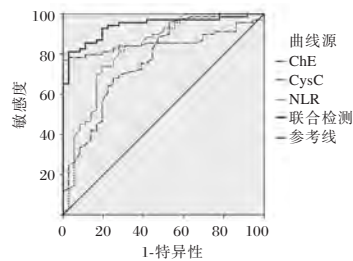


图 2 ROC 曲线

Figure 2 The ROC curve

3 讨论

ACI起病急,病情进展极为迅速,且影响因素复杂,在早期快速对患者病情作出准确判断,进行危险分级,对于改善预后、提高患者生活质量有极大促进作用。探索操作简便、灵敏度高、特异性强的生物学标志物以评估患者病情、预测其预后成为临床研究一热点。

ChE是一种催化乙酰胆碱水解的生物酶,在体内主要发挥水解乙酰胆碱的作用,而乙酰胆碱是胆碱能系统重要组成部分,是一种重要的神经递质,对于脑高级功能、神经退行性疾病发生发展具有重要作用,此外胆碱能系统在抑制机体炎症反应中亦发挥一定作用^[9]。ChE水解乙酰胆碱对维持其稳态平衡、维护胆碱能系统活性具有不可或缺的作用,故一定程度上通过血清ChE水平或可反应机体胆碱能活性状况,从而评估神经功能缺损程度,帮助预测患者预后^[10]。Cys C是体内天然存在的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,既往常用作肾小球滤过率等标志物,以评估肾功能。近来的研究^[11]发现,在阿尔兹海默症等多种认知功能障碍疾病中Cys C水平有明显变化,可以作为神经损伤的生物学标志。洪暑骏^[12]研究发现,在糖尿病合并脑梗死患者中Cys C水平明显升高,且与脑梗死严重程度有关。NLR是近年来新兴的炎症指标,将免疫-炎症反应结合起来进行综合评价,相比中性粒细胞、白细胞、淋巴细胞单一指征更精准灵敏^[13]。中性粒细胞是脑梗死后最先浸润缺血缺氧区域脑组织的,接着激活各种细胞反应,释放大量的黏附分子、蛋白水解酶等有害因子,破坏血脑屏障,使更多炎症因子、免疫细胞等向缺血组织周围聚集,加速梗死斑块的生长,加重脑组织的损伤,增加未来血管不良风险^[14]。

本研究结果显示,不同严重程度ACI患者血清ChE水平由轻到重呈明显下降趋势,与患者NIHSS评分负相关,Cys C、NLR水平呈上升趋势,与NIHSS评分正相关;预后不良组患者血清ChE水平显著低于预后良好组,与患者随访6月mRS评分呈负相关,Cys C、NLR水平则高于预后良好组,与mRS评分呈正相关,进一步证实ACI患者血清ChE、Cys C、NLR水平与其病情严重程度及预后情况具有良好相关性。ROC曲线结果显示,三者曲线下面积分别为0.861、0.777、0.824,虽都有一定诊断价值,但单独检测的敏感度均一般,特异度参差

不齐,以ChE特异性最好;而三者联合检测曲线下面积达0.940,敏感度和特异度亦明显提高,提示三者联合检测对预测ACI预后具有较高利用价值。本研究还发现,预后不良组患者合并糖尿病患者占比及入院时NIHSS评分明显高于预后良好组,可能因为合并糖尿病患者体内高血糖环境增强了对脑血管内皮细胞的损伤,从而加重病情,并影响疾病转归;而NIHSS评分越高表明患者神经功能受损越严重,对此类患者,临床诊疗中应给予高度关注,密切监测其血清相关指标水平变化,完善治疗方案,改善其预后。

综上所述,急性脑梗死患者血清ChE水平下降、Cys C、NLR水平上升,与其病情严重程度和预后具有显著相关性,或可应用于临床辅助判断和预后评估。

参考文献

- [1] 廖永凤,温玉媚,邓艳丽,等.急性脑梗死后认知功能障碍特征及影响因素分析[J].华南预防医学,2021,47(8):1024-1026.
- [2] 刘婷婷,何明利,孙振杰,等.血清尿酸水平与缺血性脑梗死静脉溶栓患者短期预后的研究[J].中华内分泌代谢杂志,2022,38(6):489-494.
- [3] Li M, Chen Y, Zhang Y, et al. Admission serum cholinesterase concentration for prediction of in-hospital mortality in very elderly patients with acute ischemic stroke: a retrospective study[J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32(12): 1-9.
- [4] 朱子煜,王祖华,孙文迪,等.醒脑静注射液联合长春西汀注射液治疗对老年急性脑梗死患者认知功能障碍及CysC、hs-CRP水平的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(10):2035-2038.
- [5] 顾亮亮,张保朝,王建锋,等.急性脑梗死老年患者溶栓介入前后炎症标志物 血栓-炎症因子与功能的关系[J].中华老年医学杂志,2022,41(11):1310-1315.
- [6] 刘鸣,贺茂林.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [7] 程启慧,余丹,杨国帅,等.血清TN-C和Irisin在H型高血压合并急性缺血性脑卒中患者中的临床意义[J].天津医药,2019,47(8):828-832.
- [8] Lackermair K, Brunner S, Orban M, et al. Outcome of patients treated with extracorporeal life support in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: 1-year result from the ECLS-Shock study[J]. Clin Res Cardiol, 2021, 110(9):1412-1420.
- [9] Butler T, Goldberg JD, Galvin JE, et al. Rationale, study design and implementation of the LUCINDA Trial: Leuproline plus cholinesterase inhibition to reduce neurologic decline in Alzheimer's[J]. Contemp Clin Trials, 2021, 107 (prepublisch):106488. (下转第1293页)

血清 *miR-155*、IL-17 与急性心肌梗死患者心肌酶谱及预后的分析

邵从军* 卜文君 胡恒贵 秦淑国

[摘要] 目的 分析研究血清微小RNA-155(miR-155)、白细胞介素-17(IL-17)与急性心肌梗死患者心肌酶谱及预后的相关性。方法 选取2021年1月至2022年4月皖北煤电集团总医院收治的急性心肌梗死(AMI)患者作为研究对象,将其命名为AMI组($n=129$),另选同期在本院体检的健康人群为对照组($n=80$)。比较两组血清 *miR-155*、IL-17 及心肌酶谱[肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及乳酸脱氢酶(LDH)]水平;采用 Pearson 相关系数分析 AMI 患者血清 *miR-155*、IL-17 与心肌酶谱的相关性;在治疗结束后对患者随访1年,以随访期间发生心源性休克、心力衰竭、复发性心肌梗死以及患者出现死亡等事件为预后不良,根据多因素 Logistic 回归分析 AMI 患者预后不良的影响因素,并绘制 ROC 曲线分析血清 *miR-155*、IL-17 水平对 AMI 患者预后不良的预测价值。结果 AMI 组的血清 *miR-155*、IL-17、CK、CK-MB、LDH 水平均高于对照组,差异有统计学意义($t=28.233, P<0.05$);Pearson 相关性分析显示,AMI 患者血清 *miR-155*、IL-17 与 CK、CK-MB、LDH 呈正相关(均 $P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,年龄 >60 岁($OR=2.083$)、有高血压病史($OR=1.687$)、有糖尿病史($OR=1.740$)、*miR-155* 水平高表达($OR=2.312$)、IL-17 水平升高($OR=1.966$)、CK 水平升高($OR=2.098$)、CK-MB 水平升高($OR=2.067$)及 LDH 水平升高($OR=2.300$)均是 AMI 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 *miR-155*、IL-17 水平及二者联合检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.930、0.865、0.964,联合检测优于单一检测($P<0.05$)。结论 急性心肌梗死患者的血清 *miR-155*、IL-17 水平呈高表达,与心肌酶谱和预后情况密切相关。*miR-155*、IL-17 可能成为急性心肌梗死患者预后不良的辅助预测指标。

[关键词] 微小RNA-155;白细胞介素-17;急性心肌梗死;心肌酶谱

Analysis of serum *miR-155*, IL-17 and myocardial enzyme profile and prognosis in patients with acute myocardial infarction

SHAO Congjun*, BU Wenjun, HU Henggui, QIN Shuguo

(Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Wanbei Coal - electric Group, Suzhou, Anhui, China, 234011)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between serum microRNA-155 (miR-155) and interleukin-17 (IL-17) and myocardial enzyme profile and prognosis in patients with acute myocardial infarction. **Methods** Patients with acute myocardial infarction (AMI) admitted to the North Anhui Coal Power Group General Hospital from January 2021 to April 2022 were selected as the research subjects and referred to as the AMI group ($n=129$). Healthy individuals who underwent physical examinations at our hospital during the same period were selected as the control group ($n=80$). Serum *miR-155*, IL-17 and myocardial enzyme profiles [creatinine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH)] were compared between the two groups. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum *miR-155*, IL-17 and myocardial enzyme profiles in AMI patients. The patients were followed up for 1 year after the treatment, and the occurrence of cardiogenic shock, heart failure, recurrent myocardial

基金项目:中关村国家自主创新示范区“重大前沿原创技术成果转化和产业化”项目(2019F000G403)

作者单位:皖北煤电集团总医院检验科,安徽,宿州 234011

*通信作者:邵从军, E-mail:95636249@qq.com

infarction and death of patients during the follow-up period was considered as poor prognosis. The influencing factors of poor prognosis of AMI patients were analyzed according to multiple logistic regression. An ROC curve was drawn to analyze the predictive value of serum *miR-155* and IL-17 levels for poor prognosis in AMI patients. **Results** The levels of serum *miR-155*, IL-17, CK, CK-MB and LDH in the AMI group were higher than those in the control group, with statistical significance ($t=28.233$, $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum *miR-155* and IL-17 in AMI patients were positively correlated with CK, CK-MB and LDH ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that Age >60 years old ($OR=2.083$), history of hypertension ($OR=1.687$), history of diabetes ($OR=1.740$), high expression of *miR-155* ($OR=2.312$), elevated IL-17 ($OR=1.966$), elevated CK ($OR=2.098$), elevated CK-MB ($OR=2.067$) and elevated LDH level ($OR=2.300$) were independent risk factors for poor prognosis in AMI patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the level of serum *miR-155* and IL-17 and the area under the curve (AUC) of combined detection were 0.930, 0.865 and 0.964, respectively, and combined detection was superior to single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of *miR-155* and IL-17 are highly expressed in patients with acute myocardial infarction, showing a close correlation with myocardial enzyme profile and prognosis. Therefore, *miR-155* and IL-17 could serve as auxiliary predictors of a poor prognosis in patients with acute myocardial infarction.

[KEY WORDS] MicroRNA-155; Interleukin-17; Acute myocardial infarction; Myocardial enzyme profile

急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 是一种由动脉粥样硬化引起心肌缺血、缺氧的严重心血管疾病, 多伴有胸闷、心绞痛及心律失常等症状, 如果治疗不及时, 会引发心源性休克、心力衰竭等并发症, 严重情况下甚至会导致死亡^[1]。微小 RNA-155 (microRNA-155, *miR-155*) 是一种具有 20~22 个核苷酸的非编码链 RNA 分子, 在与靶基因 mRNA 结合的情况下, 能够调控基因转录后的表达水平, 对于细胞增殖分化、免疫反应和炎症反应等进程发挥重要调控作用^[2]。白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17) 是冠脉动脉粥样硬化斑块中常见的炎症介质, 能够诱导白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 及巨噬细胞炎性趋化因子-2 等多种促炎细胞因子的表达, 介导组织浸润和破坏, 不利于 AMI 患者的治疗与预后^[3]。肌酸激酶 (Creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 (Creatine kinase isoenzyme, CK-MB) 及乳酸脱氢酶 (Lactate dehydrogenase, LDH) 是临床常见的心肌酶谱, 当心肌细胞受损时, 会释放心肌酶进入血液循环, 引起血清 CK、CK-MB 及 LDH 水平升高, 检测心肌酶谱水平能够在一定程度上反映心肌损伤情况^[4]。本研究将通过分析血清 *miR-155*、IL-17 与急性心肌梗死患者心肌酶谱及预后的相关性, 为临床诊治提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月至 2022 年 4 月皖北煤电集团

总医院收治的 129 例 AMI 患者为 AMI 组。病例纳入标准: ①均符合 AMI 的相关诊断标准^[5]; ②临床基本资料完整; ③患者及其家属均签署知情同意书。病例排除标准: ①既往有先天性心脏病史者; ②合并存在其他严重心血管疾病者; ③存在肝肾等重要器官功能障碍者; ④合并存在严重感染性疾病者; ⑤合并存在精神功能障碍者。另选 80 名同期在本院体检的健康人群作为对照组。本研究在医院伦理委员会审查批准下进行。

1.2 血清 *miR-155*、IL-17 及心肌酶谱检测

入院治疗前空腹采集 AMI 组与对照组的静脉血 5 mL, 在 3 500 r/min (4℃, 半径 15 cm) 下进行离心 10 min 后, 将上层清液置入 -80℃ 冰箱保存待检。①*miR-155* 检测: 根据荧光定量聚合酶链式反应法检测血液标本中 *miR-155* 的表达水平。相关试剂盒均购自赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司。②IL-17 检测: 采用美国 BD Calibur 流式细胞仪检测, 试剂盒购自青岛瑞斯凯尔生物技术科技有限公司。③心肌酶谱检测: 采用 SIEMENS Atellica CH930 全自动生化分析仪及配套试剂, 按照试剂盒的说明书进行检测操作。

1.3 调查方法

根据门诊定期复查或电话联系等方法, 每 3 个月对 AMI 患者随访 1 次, 时长为 1 年。以随访期间发生心源性休克、心力衰竭、复发性心肌梗死以及患者出现死亡等事件为预后不良。随访截止时间为 2022 年 4 月或中途患者出现死亡, 结果显示,

预后良好的患者为91例,预后不良的患者为38例。收集对AMI患者预后可能存在影响的相关因素,包括年龄、性别、身体质量指数(Body mass index, BMI)、高血压病史、糖尿病病史、血清miR-155、IL-17及CK、CK-MB、LDH水平等相关信息。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,进行独立样本t检验;计数资料用n(%)表示,进行 χ^2 检验。用Pearson相关系数分析相关性;用多因素Logistic回

归分析影响因素。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析预测血清miR-155、IL-17水平对AMI患者预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清miR-155、IL-17水平及心肌酶谱比较
AMI组的血清miR-155、IL-17、CK、CK-MB、LDH水平均高于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表1。

表1 两组血清miR-155、IL-17水平与心肌酶谱比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-155	IL-17(pg/mL)	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	LDH(U/L)
AMI组	129	3.21±0.49	2.68±0.64	316.43±34.26	63.18±9.32	342.27±29.48
对照组	80	1.47±0.32	1.39±0.27	164.74±19.38	13.46±2.63	186.34±13.53
t值		28.233	17.097	36.156	46.542	44.464
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清miR-155、IL-17与心肌酶谱的相关性

Pearson相关性分析显示,AMI患者血清miR-155、IL-17与CK、CK-MB、LDH呈正相关,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表2。

表2 血清miR-155、IL-17与心室重构指标的相关性

项目	miR-155		IL-17	
	r值	P值	r值	P值
CK	0.643	<0.001	0.636	<0.001
CK-MB	0.612	<0.001	0.643	<0.001
LDH	0.634	<0.001	0.629	<0.001

2.3 AMI患者预后单因素分析

对影响AMI患者预后的因素进行分析,年龄、高血压病史、糖尿病史、血清miR-155、IL-17及CK、CK-MB、LDH水平均是AMI患者预后不良的影响因素,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表3。

2.4 AMI患者预后不良的多因素Logistic回归分析

以AMI患者是否出现预后不良为因变量,以采集的资料为自变量进行Logistic回归分析。分析结果显示年龄 > 60 岁、有高血压病史、有糖尿病史、miR-155水平高表达、IL-17水平升高、CK水平升高、CK-MB水平升高及LDH水平升高均是AMI患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表4。

表3 AMI患者预后单因素分析[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	预后良好组 (n=91)	预后不良组 (n=38)	χ^2/t 值	P值
性别				
男	52(57.14)	21(55.26)	0.039	0.844
女	39(42.86)	17(44.74)		
年龄(岁)				
≤ 60	57(62.64)	12(31.58)	10.394	0.001
> 60	34(37.36)	26(68.42)		
BMI指数(kg/m ²)				
< 18.5	9(9.89)	3(7.89)		
18.5-24	42(46.15)	16(42.11)	0.427	0.808
> 24	40(43.96)	19(50.00)		
高血压病史				
有	23(25.27)	24(63.16)	16.611	<0.001
无	68(74.73)	14(36.84)		
糖尿病病史				
有	30(32.97)	22(57.89)	6.923	0.009
无	61(67.03)	16(42.11)		
miR-155	2.94±0.41	3.86±0.52	10.707	<0.001
IL-17(pg/mL)	2.46±0.34	3.21±0.57	9.241	<0.001
CK(U/L,)	297.69±29.36	361.31±33.68	10.736	<0.001
CK-MB(U/L)	59.84±8.62	71.18±10.07	6.476	<0.001
LDH(U/L)	322.47±26.48	389.63±32.84	12.209	<0.001

2.5 血清miR-155、IL-17水平对AMI患者预后不良的预测价值

ROC曲线显示,血清miR-214、Caspase-1水平及二者联合检测曲线下面积分别为0.930、0.865、0.964,联合的预测价值高于单一检测指标。见表5、图1。

表4 AMI患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis in patients with AMI

因素	赋值	β 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄(岁)	$\leq 60=0, >60=1$	0.734	0.228	10.364	2.083	1.333~3.257	0.001
高血压病史	有=0, 无=1	0.523	0.183	8.168	1.687	1.179~2.415	0.004
糖尿病病史	有=0, 无=1	0.554	0.196	7.989	1.740	1.185~2.555	0.005
miR-155	连续变量	0.838	0.289	8.408	2.312	1.312~4.073	0.004
IL-17(pg/mL)	连续变量	0.676	0.214	9.979	1.966	1.292~2.990	0.002
CK(U/L)	连续变量	0.741	0.257	8.313	2.098	1.268~3.472	0.004
CK-MB(U/L)	连续变量	0.726	0.243	8.926	2.067	1.284~3.328	0.003
LDH(U/L)	连续变量	0.833	0.319	6.819	2.300	1.231~4.298	0.009

表5 血清 miR-155、IL-17 水平对 AMI 患者预后不良的预测价值

Table 5 Prognostic value of serum miR-155 and IL-17 levels in patients with AMI

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
miR-155	3.375	0.930	0.882~0.978	0.857	0.816	<0.001
IL-17	2.785	0.865	0.783~0.948	0.802	0.789	<0.001
联合检测		0.964	0.918~0.999	0.956	0.895	<0.001

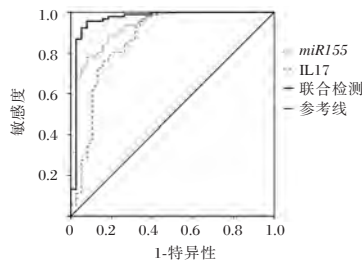


图1 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

3 讨论

AMI 是临床上常见的心血管疾病类型之一,且容易并发不良心血管事件,具有较高的致残率和致死率,对患者生命安全造成了严重威胁^[6]。相关流行病学调查研究^[7]表明,我国 AMI 的死亡率呈总体上升的趋势,已经成为严重的公共卫生事件。因此,在早期及时有效地识别 AMI,对患者的临床治疗和生存预后具有重大的指导意义。

本研究对 AMI 患者预后不良的相关影响因素进行了分析,多因素 Logistic 回归分析显示,年龄 >60 岁、有高血压病史、有糖尿病史、miR-155 水平高表达、IL-17 水平升高均是 CHF 患者预后不良的独立危险因素,了解相关危险因素对减少 AMI 患者预后不良情况发生具有重要作用。张旻等^[8]研究指出,高血压、糖尿病是 AMI 心血管不良事件的危险因素,控制血压与血糖水平能够降低心血管

事件风险。miR-155 是一种具有等作用调控炎症反应、免疫反应、感染及细胞凋亡的 microRNA 分子,主要在巨噬细胞、单核细胞和中性粒细胞中表达,与心肌细胞凋亡、心肌肥大与心肌梗死等心血管疾病存在密切关联性,其在心肌梗死诱导的促炎巨噬细胞中的表达水平最高,能够通过旁分泌的形式对心肌细胞及心脏交感神经的功能进行调控,参与心肌梗死发生发展的病理过程。miR-155 在 AMI 患者的肥厚心肌组织中呈异常高表达,促使心肌缺血再灌注后心室重构发生,与 AMI 患者不良预后有关,是导致 AMI 患者发生不良心血管事件的危险因素^[9]。本研究结果显示,AMI 组的血清 miR-155 水平显著高于对照组。miR-155 在转录后控制靶基因通过巨噬细胞能够降低血管生成能力,加重心肌损伤及抑制心肌愈合,进而加剧心脏功能障碍,在形成 AMI 的过程发挥了重要作用^[10]。心肌酶系检查可以用来评估 AMI 患者的心脏功能,血清心肌酶谱的改变能够在一定程度上反映 AMI 患者的心肌细胞损害情况,血清 CK、CK-MB 及 LDH 水平升高可以作为临床评估心肌损害的标志物^[11]。

IL-17 是一种由辅助性 T 细胞 17 产生的促炎细胞因子,不仅能够诱导产生引发机体炎症反应的细胞因子,而且可以通过介导机体免疫功能参与宿主防御、炎症和组织损伤等过程^[12]。本研究结果显示,AMI 组的血清 IL-17 水平显著高于对照组,进一步相关性分析结果表明,AMI 患者血清 IL-17 水平与 CK、CK-MB 及 LDH 呈正相关,提示血清 IL-17 的水平升高与心肌损害情况相关。其发生机理可能为心肌细胞坏死会释放损伤信号,引发强烈的炎症反应,IL-17 在 AMI 患者体内的呈高表达水,导致心肌细胞损害,IL-17 能够介导多种细胞中的炎症介质产生,参与心肌细胞损伤过程,在 AMI 的发生发展过程中具有重要影响^[13-14]。

综上所述,血清 *miR-155*、*IL-17* 水平与急性心肌梗死患者的心肌酶谱和预后情况密切相关,可能成为急性心肌梗死患者预后不良的辅助预测指标。

参考文献

- [1] Damluji AA, van Diepen S, Katz JN, et al. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 144(2): e16-e35.
- [2] Climent M, Viggiani G, Chen YW, et al. MicroRNA and ROS Crosstalk in Cardiac and Pulmonary Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4370.
- [3] 邓毅凡, 刘娟, 孙珣, 等. 氨氯地平贝那普利片对急性心肌梗死合并高血压患者外周血内皮微粒以及 *IL-6*、*IL-17* 水平的影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(18): 1571-1574.
- [4] 余梅玫, 李从圣, 孟令毅, 等. 心力衰竭伴肺部感染患者降钙素原、肿瘤坏死因子- α 及同型半胱氨酸的变化及其与心功能心肌酶谱相关性研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(8): 668-671.
- [5] 张敏州, 丁邦哈, 林谦. 急性心肌梗死中医临床诊疗指南 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(7): 4119-4127.
- [6] He JF, Yang YX, Li JY, et al. A Novel Reperfusion Strategy for Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Prospective Case Series [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2): 433.
- [7] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(27): 3331-3346.
- [8] 张旻, 高晓津, 杨进刚, 等. 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素性别差异分析 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(44): 3643-3649.
- [9] Song M, Cui X, Zhang J, et al. Shenlian extract attenuates myocardial ischaemia - reperfusion injury via inhibiting M1 macrophage polarization by silencing *miR - 155* [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 2011-2024.
- [10] Liu S, Chen J, Shi J, et al. M1-like macrophage-derived exosomes suppress angiogenesis and exacerbate cardiac dysfunction in a myocardial infarction microenvironment [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(2): 22.
- [11] 刘江波, 赵晓宁, 姚明杨, 等. 心肌梗死合并肺部感染患者血清 PCT、*IL-6* 和 *TNF- α* 与心肌酶谱的关系及临床价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(1): 19-22+27.
- [12] 谭学君, 刘娟, 胡畔, 等. 瑞舒伐他汀联合芪苈强心胶囊对老年冠心病合并心律失常患者的临床疗效及对血清 *IL-17*、*IL-6* 水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(7): 1540-1544.
- [13] Mora-Ruiz MD, Blanco-Favela F, Chávez Rueda AK, et al. Role of interleukin-17 in acute myocardial infarction [J]. *Mol Immunol*, 2019, 107: 71-78.
- [14] Garza-Reyes MG, Mora-Ruiz MD, Chávez-Sánchez L, et al. Effect of Interleukin-17 in the Activation of Monocyte Subsets in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 5692829.

(上接第 1284 页)

- [9] 梁丽红, 王维, 杨芳. 肺癌患者血清淋巴细胞-单核细胞比值、中性粒细胞-淋巴细胞比值及血小板-淋巴细胞比值变化及对预后的预测价值 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(2): 126-130.
- [10] 肖四方, 潘建华, 向延根. NLR、PLR 和 LMR 在急诊甲、乙型流感病毒感染患者中的临床意义 [J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(11): 1478-1481.
- [11] 黄红铭, 陈旭, 陈良春. 重症肺炎血清脑钠肽、降钙素原、C 反应蛋白水平与病情变化的关系及其在临床预后中的价值 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(2): 140-143.
- [12] 李娟, 甘月滨, 张晶, 等. 血细胞参数对儿童病毒性肺炎病情判断价值评估 [J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(6): 1036-1039.
- [13] 吕慧, 谢云, 滕晓蕾, 等. CRP 联合 NLR 对新型冠状病毒肺炎预后的评估价值 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29(4): 391-394.
- [14] 鲁敏, 陈小丽, 戴静华. 外周血 PLR、FIB 联合血栓弹力图在肺炎合并 2 型糖尿病患者高凝状态评估中的应用 [J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(9): 55-59.
- [15] 周灵, 宋梨园, 刘威. LWR、NLR、LMR 和 PLR 对重症新型冠状病毒肺炎的诊断效能 [J]. *国际病毒学杂志*, 2020, 27(3): 187-190.

(上接第 1288 页)

- [10] 高雪, 陈应柱, 郑秋月. 血清胆碱酯酶对脑梗死预后评估的研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(6): 665-667.
- [11] Imarisio A, Pilotto A, Garrafa E, et al. Plasma Cystatin C correlates with plasma NfL levels and predicts disease progression in Parkinson's disease [J]. *Neurodegener Dis*, 2022, 21(5-6): 109-116.
- [12] 洪暑骏. 血清胱抑素 C 和高迁移率族蛋白 B1 与糖尿病合并脑梗死的相关性研究 [J]. *中国预防医学杂志*, 2019, 20(11): 1101-1105.
- [13] 田强, 沈云峰, 张洪波, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性脑梗死严重程度和预后的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(6): 1138-1142.
- [14] 李茂新, 乐灵丹, 赵宏宇. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对急性脑梗死患者预后的预测价值研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(6): 531-535.

调Q1064 nm激光辅助治疗对黄褐斑患者皮损情况及LH、VEGF及COX-2水平的影响

韩丽* 段文娟

[摘要] **目的** 探讨调Q1064 nm激光辅助治疗对黄褐斑患者皮损情况及促黄体生成素(LH)、血管内皮生长因子(VEGF)、环氧合酶-2(COX-2)水平的影响。**方法** 回顾性选取2021年7月至2023年6月于界首市中医院皮肤美容科门诊进行治疗的黄褐斑患者126例,按照纳入排除标准,最终纳入114例黄褐斑患者作为研究对象进行回顾性分析。根据治疗方式分为对照组($n=55$,常规药物治疗)和观察组($n=59$,常规药物治疗+调Q1064 nm激光)。比较两组患者皮损情况、LH、VEGF以及COX-2水平、临床疗效和并发症发生率。**结果** 治疗后,观察组MASI总分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组皮损面积评分、皮损颜色评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组LH、COX-2水平比对照组低,VEGF水平比对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者临床疗效总有效(91.52%)率高于对照组(76.36%),差异有统计学意义($P<0.05$);两组并发症比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 调Q1064 nm激光辅助治疗可以有效降低黄褐斑患者LH、COX-2水平,提高VEGF水平,进而减轻皮损部位氧化应激损伤,显著改善患者皮损情况,安全性较高。

[关键词] 调Q1064nm激光;黄褐斑;皮损;LH;VEGF;COX-2

Effects of Q-tuned 1064 nm laser-assisted therapy on skin lesions and levels of LH, VEGF and COX-2 in patients with melasma

HAN Li*, DUAN Wenjuan

(Department of Dermatology and Cosmetology, Jieshou Traditional Chinese Medicine Hospital, Jieshou, Anhui, China, 236500)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of Q-tuned 1064 nm laser-assisted therapy on skin lesions and levels of luteinising hormone (LH), vascular endothelial growth factor (VEGF) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in patients with melasma. **Methods** 126 patients with chloasma who were treated in the outpatient clinic of the Department of Dermatology and Cosmetology at Jieshou Hospital of Traditional Chinese Medicine from July 2021 to June 2023 were selected. 114 patients with chloasma met the inclusion and exclusion criteria and were included in the retrospective analysis. The patients were divided into two groups based on treatment methods: the control group ($n=55$, receiving conventional drug therapy) and the observation group ($n=59$, receiving conventional drug therapy + Q1064 nm laser modulation). Skin lesions, levels of LH, VEGF and COX-2, clinical efficacy, and incidence of complications were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total MASI score of the observation group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The lesion area score and lesion color score of the observation group were also lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Additionally, the LH and COX-2 levels of the observation group were lower than those of the control group, while the VEGF level was higher. These differences were statistically significant ($P<0.05$). The total effective rate of clinical efficacy in the observation group (91.52%) was higher than that

基金项目:安徽省教育厅高校科学研究项目(KJ2020A0859)

作者单位:界首市中医院皮肤美容科,安徽,界首 236500

*通信作者:韩丽, E-mail: Hanli82106@163.com

in the control group (76.36%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in complications between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Q-tuned nm laser assisted therapy can effectively reduce the levels of LH and COX-2 in patients with melasma, increase the levels of VEGF, reduce oxidative stress damage in the skin lesions, and significantly improve the skin lesions in patients with high safety

[KEY WORDS] Q-tuned 1064nm laser; Melasma; Skin lesions; LH; VEGF; COX-2

黄褐斑是指患者颜面部出现的淡褐色或深褐色皮肤色素沉着,呈蝶形对称分布于脸颊两侧,可不规则分布在口、鼻、前额周围,患者除皮肤损害外无明显自觉症状^[1]。促黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)是体内性激素水平指标之一,由垂体细胞分泌,当人体内分泌紊乱时,体内LH呈下降水平^[2]。环氧化酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)是一种诱导型同工酶,其水平高低与体内氧化应激反应有密切联系。血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)又称为血管通透性因子,可以促进内皮细胞增殖和提高血管通透性。黄褐斑患者体内LH、VEGF以及COX-2水平表达均呈异常状态,这可能与患者内分泌失调、氧化应激水平下降有关^[3-4]。目前临床治疗黄褐斑的方法以药物治疗为主,但单纯口服或外用药物的疗效欠佳,故临床常采用药物治疗联合物理或化学疗法等综合治疗。调Q1064 nm激光是光电治疗中以大光斑、低能量为特点的一类Q开关激光,具有副作用少、安全性高的优点^[5]。本研究拟探讨调Q1064 nm激光辅助治疗对黄褐斑患者皮损情况及LH、VEGF、COX-2水平的影响,现报道如下。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2021年7月至2023年6月于界首市中医院皮肤美容科门诊进行治疗的黄褐斑患者126例。纳入标准:①符合黄褐斑诊断标准^[6];②临床资料齐全;③参与本研究前未进行过其他黄褐斑基本治疗;④对本研究使用药物无过敏反应。排除标准:①合并其他导致面部色素沉着或面部皮肤受损的疾病;②临床资料缺失;③凝血功能障碍者;④处于妊娠期或哺乳期的女性患者。按照纳入排除标准,最终纳入114例黄褐斑患者作为研究对象进行回顾性分析,根据治疗方式分为对照组($n=55$,常规药物治疗)和观察组($n=59$,

常规药物治疗+调Q1064 nm激光),其中对照组男性8例,女性47例;年龄27~55岁,平均年龄(39.57 ± 5.34)岁;病程1~8年,平均病程(3.64 ± 0.39)年;观察组男性7例,女性52例;年龄28~55岁,平均年龄(39.64 ± 5.87)岁;病程1~8年,平均病程(3.68 ± 0.47)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

对照组:口服氨甲环酸片(葵花药业集团有限公司,国药准字H23022300),0.25 g/次,2次/d。维生素C片(东北制药集团第一制药有限公司,国药准字H21020713),0.2 g/次,1次/d。外用2%氢醌霜(广东人人康药业有限公司,国药准字H20040088),睡前涂抹,避光使用,1次/d。

观察组:在对照组基础上进行调Q1064 nm激光治疗,使用合肥安恒光电有限公司生产的Q开关Nd:YAG激光治疗仪(型号:KYP),参数设置:波长1063 nm,光斑直径8 mm,能量密度1.0~2.0 J/cm²(根据患者皮肤程度、肤质等调节,黄褐斑颜色较深者能量适当调高,黄褐斑颜色较浅者能量适当调低),频率10 HZ,每次治疗间隔时间15天。治疗前清洁患者面部,嘱患者保持平卧位并佩戴护目镜,保持仪器治疗头与皮肤垂直,对皮损部位进行大面积均匀扫射,以皮肤微红为宜,治疗后使用面膜冰敷20 min。

两组患者均严格防晒,持续治疗3个月,嘱患者每月来院复查一次。

1.3 观察指标

1.3.1 两组皮损情况比较

采用黄褐斑皮损面积及严重程度评分量表(Melasma area severity index, MASI)^[7]评估两组治疗前和3个月后皮损情况,量表评分标准来源于Kimbrough-Green等,量表Cronbach's α 系数为0.775,重测信度为0.894。皮损面积包括前额(30%)、右颧(30%)、左颧(30%)、下颌(10%),

严重程度包括面部受累范围(A)、颜色深浅(D)、色素沉着(H),其中颜色深度和色素沉着按严重程度由轻至重计分0~4分,面部受累范围按0%~100%计为0~6分。MASI总分=0.3×[(前额D+前额H)×前额A+(右颧D+右颧H)×右颧A+(左颧D+左颧H)×左颧A]+0.1×(下颌D+下颌H)×下颌A,总分48分,MASI评分越高表示皮损情况越严重。

1.3.2 两组皮损面积和皮损颜色比较^[8]

皮损面积小于2 cm²计为1分,皮损面积处于2~4 cm²之间计为2分,皮损面积大于4 cm²计为3分,无皮损则计0分;皮损颜色正常计0分,淡褐色计1分,褐色计2分,深褐色计3分。

1.3.3 两组LH、VEGF、COX-2水平比较

治疗3个月后清晨抽取两组患者空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min转速、离心半径10 cm离心15 min,收集上清液后,-20℃冷藏备用。采用酶联免疫吸附法检测COX-2水平,试剂盒购自天津新湾生物科技有限公司。采用化学发光免疫分析法检测LH、VEGF水平,试剂盒购自威海威高生物科技有限公司。

1.3.4 两组临床疗效比较

治愈:MASI评分下降程度≥90%;显效:70%<MASI评分下降程度<90%;有效:70%<MASI评分下降程度<30%;无效:MASI评分下降程度<30%,皮损表现无改变。MASI评分下降程度=治疗前后MASI评分差值/治疗前MASI评分×100%,总有效率=显效率+有效率^[9]。

1.3.5 两组并发症比较

并发症包括继发性色素沉着、局部发红等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组MASI评分比较

观察组MASI总分低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表2 两组皮损面积和皮损颜色评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$,分]

组别	n	皮损面积评分		皮损颜色评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55	2.84±0.43	1.62±0.31 ^a	3.20±1.24	1.47±0.36 ^a
观察组	59	2.91±0.38	0.76±0.09 ^a	3.17±1.32	0.84±0.22 ^a
t 值		0.922	20.411	0.124	11.359
P 值		0.358	<0.001	0.900	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组皮损面积和皮损颜色评分比较

观察组皮损面积评分、皮损颜色评分均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组LH、VEGF、COX-2水平变化比较

观察组LH、COX-2水平比对照组低,VEGF水平比对照组高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表1 两组MASI评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$,分]

Table 1 Comparison of MASI scores between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, points]

组别	n	前额MASI		下颌MASI		左颧MASI		右颧MASI		MASI总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55	3.65±1.27	2.08±1.49 ^a	2.36±1.08	1.75±1.43 ^a	11.48±2.68	4.54±1.86 ^a	10.47±3.16	4.16±1.29 ^a	27.38±4.30	10.32±2.48 ^a
观察组	59	3.86±1.45	1.34±1.21 ^a	2.54±1.14	1.23±1.14 ^a	11.32±3.14	3.26±1.47 ^a	9.83±2.07	3.44±1.57 ^a	28.94±5.81	8.14±1.25 ^a
t 值		0.820	2.919	0.864	2.153	0.291	4.091	1.287	2.664	1.619	5.986
P 值		0.413	0.004	0.389	0.033	0.771	<0.001	0.201	0.008	0.108	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组LH、VEGF、COX-2水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of changes in LH, VEGF and COX-2 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LH(IU/L)		VEGF(ng/mL)		COX-2(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55	21.79±4.16	15.24±2.65 ^a	92.31±10.46	95.67±10.36 ^a	3.35±0.67	2.84±0.35 ^a
观察组	59	22.65±5.72	11.30±3.57 ^a	93.65±9.74	115.42±11.09 ^a	3.29±0.94	2.13±0.29 ^a
t 值		0.912	6.652	0.708	9.807	0.389	11.825
P 值		0.363	<0.001	0.480	<0.001	0.697	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组临床疗效比较

观察组患者临床疗效总有效(91.52%)率高于对照组(76.36%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组临床疗效比较 [n(%)]

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

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	55	23(41.81)	10(18.18)	9(16.36)	13(23.63)	42(76.36)
观察组	59	36(61.01)	17(28.81)	6(10.16)	5(8.47)	54(91.52)
χ^2 值						4.921
P值						0.026

2.5 两组并发症比较

两组并发症比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

表5 两组并发症发生比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of incidence of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	继发性色素沉着	局部发红	瘢痕	胃肠道反应	总发生率
对照组	55	1(1.81)	2(3.63)	0(0.00)	1(1.81)	4(7.27)
观察组	59	4(6.77)	1(1.69)	1(1.69)	2(3.38)	8(13.55)
χ^2 值						1.194
P值						0.274

3 讨论

黄褐斑患者以脸部皮肤出现色素沉着性色斑为主要表现,根据患者病情轻重其色斑大小和颜色表现各异,对患者外在形象造成负面影响^[10]。临床治疗黄褐斑以药物治疗为主,氨甲环酸和氢醌霜是临床常见的治疗药物,二者均通过抑制黑色素形成达到淡斑效果。调Q1064 nm激光属于物理治疗,其作用原理是基于选择性光热作用发射具有强穿透力、低能量的激光波,使细胞黑色素小体破坏、色素细胞功能失活以达到治疗目的。临床治疗方案常选择激光辅助药物治疗,其中由于调Q1064 nm激光安全性高、副作用少成为激光治疗首选方式^[11]。周梅华等^[12]对调Q1064nm激光联合维A酸乳膏治疗黄褐斑患者的疗效和抗氧化作用进行研究,结果表明该方案可以有效调节机体抗氧化作用,具有较好的临床疗效。本研究结果显示,治疗后观察组MASI总分低于对照组,临床治疗总有效率高于对照组,皮损面积评分、皮损颜色评分均低于对照组,说明调Q1064nm激光能有效改善患者皮损情况,临床疗效显著。分析其原

因在于:调Q1064nm激光应用大光斑、低能量的治疗模式,可以保护皮损部位皮肤组织和基底膜完整,低能量激光波对色斑部位黑色素颗粒进行爆破使其形成微小颗粒,经巨噬细胞吞噬后从机体排出,促进皮损部位恢复。同时联合氨甲环酸、氢醌霜进行治疗,排出黑色素颗粒同时抑制黑色素的形成,达到内外兼治的效果。

本研究结果显示,观察组LH、COX-2水平比对照组低,VEGF水平比对照组高。说明调Q1064nm激光辅助治疗可以稳定患者体内激素水平和氧化应激状态,与相关研究^[13]结论一致。LH由腺垂体产生,LH水平上升时可以导致患者内分泌失调,有研究认为LH水平升高导致的内分泌失调可能是黄褐斑患者发病机制之一^[14]。COX-2具有促炎效应,其水平升高时可以加重黄褐斑患者皮损部位氧化应激性损伤。VEGF是增加血管通透性和促进血管内皮细胞增殖的重要因子,有研究^[15]表明,黄褐斑患者体内VEGF表达呈低水平状态。Q1064 nm激光可以到达真皮深层,对大面积毛细血管扩张有改善作用,使患者脸部皮损部位处血管微循环加快,可刺激皮肤再生和修复,使VEGF水平升高。氨甲环酸通过抑制炎症介质释放,减轻患者皮损部位炎症反应,因此治疗后患者体内COX-2水平下降。黑色素对性激素具有高敏感性,而治疗后LH水平降低可能与调Q1064nm激光和氨甲环酸对性激素抑制作用有关。此外,两组并发症发生率比较差异无统计学意义,其中观察组并发症以继发性色素沉着为主,分析可能与患者角质层较薄、进行激光治疗后未及时防晒或防晒措施不足有关。

综上所述,调Q1064 nm激光辅助治疗可以有效降低黄褐斑患者LH、COX-2水平,提高VEGF水平,进而减轻皮损部位氧化应激损伤,显著改善患者皮损情况,安全性较高。

参考文献

- [1] Artzi O, Horovitz T, Bar-Ilan E, et al. The pathogenesis of melasma and implications for treatment [J]. J Cosmet Dermatol, 2021, 20(11): 3432-3445.
- [2] 常晓静, 韩英. 多元化临床路径护理对黄斑变性患者康复效果及疾病感知、焦虑情绪的影响 [J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(4): 114-118.
- [3] 刘昕, 李天容, 杜宁, 等. CD168对口腔鳞状细胞癌增殖、侵袭的作用机制研究 [J]. 医学分子生物学杂志, 2022, 19(6): 457-463.

(下转第1302页)

两种呼吸支持对NRDS患儿凝血功能、血气指标及氧化应激指标的影响

刘敏敏^{1,2} 彭万胜^{1*} 贾文婷¹ 杨军¹ 张阵²

[摘要] **目的** 分析NCPAP与HHHFNC支持对NRDS患儿凝血功能、血气指标及氧化应激指标的影响。**方法** 选取2020年10月至2023年3月蚌埠医学院第二附属医院收治的102例NRDS患儿作为研究对象,均进行无创通气治疗,根据不同的通气方法分为NCPAP组($n=51$)与HHHFNC组($n=51$)。比较两组的呼吸支持治疗相关指标、治疗失败率(72 h内气管插管率)、PS使用率以及并发症发生情况;比较两组治疗前后的凝血功能(TT、PT、APTT、D-D)、血气指标(PaCO₂、PaO₂、SaO₂、LAC)及氧化应激指标(SOD、GSH-PX、MDA)。**结果** 两组无创辅助通气时间、总用氧时间、住院时间、治疗失败率及PS使用率比较差异无统计学意义($t=0.682$ 、 1.141 、 1.099 ; $\chi^2=0.102$ 、 0.102 , 均 $P>0.05$);两组严重呼吸暂停、支气管肺发育不良、颅内出血、坏死性小肠结肠炎、气漏及动脉导管未闭发生率比较无统计学意义($\chi^2=0.000$ 、 0.000 、 0.000 、 0.136 、 0.000 、 0.088 , 均 $P>0.05$);HHHFNC组的鼻损伤发生率低于NCPAP组,差异具有统计学意义($\chi^2=3.991$, $P<0.05$);两组治疗后的TT、PT、APTT、D-D、PaCO₂、PaO₂、SaO₂、LAC、SOD、GSH-PX及MDA比较差异无统计学意义($t=0.683$ 、 0.928 、 0.780 、 0.733 、 1.119 、 1.345 、 1.254 、 0.408 、 0.544 、 1.643 、 1.046 , 均 $P>0.05$)。**结论** NCPAP与HHHFNC治疗NRDS的疗效相当,均能够有效改善患儿凝血功能、血气指标及氧化应激,但HHHFNC的安全性更优。

[关键词] 新生儿呼吸窘迫综合征; 经鼻持续气道正压通气; 加温湿化经鼻导管高流量通气; 凝血功能; 氧化应激

Effects of two types of respiratory support on coagulation function, blood gas index and oxidative stress index in children with NRDS

LIU Minmin^{1,2}, PENG Wansheng^{1*}, JIA Wenting¹, YANG Jun¹, ZHANG Zhen²

(1. Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233040; 2. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233040)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of NCPAP and HHHFNC on coagulation function, blood gas index and oxidative stress index of NRDS. **Methods** A total of 102 children with NRDS treated at the Second People's Hospital Affiliated to Bengbu Medical College from October 2020 to March 2023 were selected as the study subjects. All of them were treated with non-invasive ventilation and were divided into the NCPAP group ($n=51$) and the HHHFNC group ($n=51$) based on the different ventilation methods. The related indexes of respiratory support therapy, treatment failure rate (tracheal intubation rate within 72 h), utilization rate of PS and complications were compared between the two groups. The coagulation function (TT, PT, APTT, D-D), blood gas index (PaCO₂, PaO₂, SaO₂, LAC) and oxidative stress index (SOD, GSH-PX, MDA). **Results** There were no significant differences in the duration of non-invasive assisted ventilation, total oxygen consumption, hospital stay, treatment failure rate and PS utilization rate between the two

基金项目:安徽省高校自然科学研究项目(KJ2021A0800)

作者单位:1. 蚌埠医学院第二附属医院儿科,安徽,蚌埠 233040

2. 蚌埠医学院第一附属医院儿科,安徽,蚌埠 233040

*通信作者:彭万胜, E-mail: pws2007@126.com

groups ($t=0.682, 1.141, 1.099; \chi^2=0.102, 0.102, P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of severe apnea, bronchopulmonary dysplasia, intracranial hemorrhage, necrotizing enterocolitis, air leakage and patent ductus arteriosus between the two groups ($\chi^2=0.000, 0.000, 0.000, 0.136, 0.000, 0.088, P>0.05$). The incidence of nasal injury in the HHHFNC group was significantly lower than that in the NCPAP group ($\chi^2=3.991, P<0.05$). There was no significant difference in TT, PT, APTT, D-D, PaCO₂, PaO₂, SaO₂, LAC, SOD, GSH-PX, and MDA between the two groups after treatment ($t=0.683, 0.928, 0.780, 0.733, 1.119, 1.345, 1.254, 0.408, 0.544, 1.643, 1.046, P>0.05$). **Conclusion** NCPAP and HHHFNC have similar efficacy in the treatment of NRDS. Both methods effectively improve coagulation function, blood gas index and oxidative stress in children. However, HHHFNC is safer.

[KEY WORDS] Neonatal respiratory distress syndrome; Nasal continuous positive airway pressure; Heated humidified high flow nasal cannula; Coagulation function; Oxidative stress

新生儿呼吸窘迫综合征(Neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)属于早产儿常见的呼吸系统疾病,多由于肺发育极不成熟、肺表面活性物质合成不足以及免疫功能低下等原因引起,不利于患儿的生存预后^[1]。经鼻持续气道正压通气(Nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)是治疗NRDS的常用无创通气方法,能够有效改善患儿的呼吸氧合功能,但长时间挤压容易损害患儿鼻部皮肤,且存在较高的通气失败率,需要进行有创的气管插管机械通气治疗^[2]。加温湿化经鼻导管高流量通气(Heated humidified high flow nasal cannula, HHHFNC)是新兴的无创呼吸支持技术,通过向NRDS患儿输送加温湿化的空气混合气体,能够减少呼吸道吸气阻力及提高传导性,从而提高肺换气率^[3]。有研究^[4]表明,急性呼吸窘迫综合征患者的凝血功能的异常改变与病情进展密切相关,干预凝血及纠正凝血等方式对改善患者生存预后具有关键作用。另有研究^[5]指出, NRDS患儿的肺部顺应性降低会增大呼吸阻力,影响机体血氧浓度,而且NRDS引起的肺损伤会使患儿的氧化应激反应升高,对患儿造成进一步损伤。因此,本研究通过分析NCPAP与HHHFNC对NRDS患儿凝血功能、血气指标及氧化应激指标的影响,为临床诊治提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020年10月至2023年3月蚌埠医学院第二附属医院收治的102例NRDS患儿作为研究对象,根据不同的通气方法分为NCPAP组与HHHFNC组各51例。纳入标准:①存在呼吸困难、吸气性三凹征等相关症状,均符合NRDS的相关诊断标准^[6];②患儿家属均签署知情同意书。排

除标准:①需要直接进行气管插管入室;②合并先天性呼吸道畸形;③合并严重先天性心脏病;④合并呼吸动力不足及中枢性呼吸暂停;⑤合并胎粪吸入综合征、肺发育不全及肺气漏综合征等。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

1.2.1 治疗方法

两组患儿在入院均进行无创通气治疗,具体如下:①NCPAP组:选用SLE5000型呼吸机(英国SLE公司),设定NCPAP模式,初始参数设定为:呼气末正压:6~8 cmH₂O;吸入氧体积分数(Fraction of inspired oxygen volume, FiO₂):30%,血氧饱和度(Blood oxygen saturation, SaO₂):90%~95%。②HHHFNC组:选用Optiflow高流量通气系统(新西兰费雪派克医疗公司),经湿化器湿化气体。初始参数设定为:加温湿化气体温度:37℃, Flow:5 L/min, FiO₂:40%。

1.2.2 无创辅助通气撤机与机械通气

当患儿的临床表现、影像学检查结果好转以及血气指标正常时,给予撤机。当患儿出现以下任何一种情况时,给予气管插管机械通气并注入肺表面活性物质(Pulmonary surfactant, PS)^[7],具体为:①无明显自主呼吸,应用面罩正压通气复苏无效;②频繁出现呼吸暂停(6 h内>6次);③FiO₂>60%,血氧分压(Partial pressure of oxygen, PaO₂)<50 mmHg;④二氧化碳分压(Partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)>60 mmHg,并出现持续性酸中毒(pH<7.2);⑤FiO₂>40%, SaO₂<90%。

1.3 相关指标检测

1.3.1 凝血功能与氧化应激指标检测

采集所有患儿治疗前后的静脉血3 mL, 4℃下以3 500 r/min离心12 min(离心半径10 cm),将分离的

上层血清放入 -80°C 低温环境中保存待检。①以贝克曼 ACL7000 型全自动凝血仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测血清凝血酶时间(Thrombin time, TT)、凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)水平。②以酶联免疫吸附法检测血清中的超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-PX)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平,按照试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)说明书完成检测操作。

1.3.2 血气指标检测

采集所有患儿治疗前后的动脉血 2 mL,以 CEM Premier3000 型血气分析仪(美国 IL 公司)检测 PaCO₂、PaO₂、SaO₂ 及乳酸(Lactic acid, LAC)。

1.4 观察指标

①比较两组的无创辅助通气时间、总用氧时间、治疗失败率(72 h 内气管插管率)、PS 使用率以及住院时间。②比较两组并发症发生情况,包括严重呼吸暂停(Severe apnea, SA)、鼻损伤、BPD、颅内出血(Intracranial hemorrhage, IH)、坏死性小肠结肠炎(Necrotizing enterocolitis, NEC)、气漏及动脉导管未闭(Patent ductus arteriosus, PDA)。③比

较两组的凝血功能、血气指标及氧化应激指标。

1.5 统计学方法

以 SPSS 16.0 统计学软件分析采集的数据,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,使用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组呼吸支持治疗相关指标及治疗失败率比较

两组无创辅助通气时间、总用氧时间、住院时间、治疗失败率以及 PS 使用率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组并发症发生情况比较

两组 SA、BPD、IH、NEC、气漏及 PDA 的发生率比较无统计学意义($P > 0.05$);HHHFNC 组的鼻损伤发生率低于 NCPAP 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组凝血功能比较

两组治疗后的 TT、PT、APTT、D-D 均优于治疗前,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗前后的 TT、PT、APTT、D-D 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 两组呼吸支持治疗相关指标及治疗失败率比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

Table 1 Comparison of respiratory support treatment related indexes and treatment failure rate between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	无创辅助通气时间(h)	总用氧时间(h)	住院时间(d)	治疗失败	PS 使用
NCPAP 组	51	128.29±24.38	203.36±31.62	14.39±2.58	6(11.76)	6(11.76)
HHHFNC 组	51	131.73±26.51	212.49±33.84	14.96±2.66	5(9.80)	5(9.80)
<i>t</i> / χ^2 值		0.682	1.413	1.099	0.102	0.102
<i>P</i> 值		0.497	0.161	0.275	0.750	0.750

表 2 两组并发症发生情况比较 [$n(\%)$]

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

组别	<i>n</i>	SA	鼻损伤	BPD	IH	NEC	气漏	PDA
NCPAP 组	51	2(3.92)	8(15.69)	3(5.88)	2(3.92)	5(9.80)	4(7.84)	7(13.73)
HHHFNC 组	51	1(1.96)	2(3.92)	2(3.92)	3(5.88)	3(5.88)	3(5.88)	6(11.76)
χ^2 值		0.000	3.991	0.000	0.000	0.136	0.000	0.088
<i>P</i> 值		1.000	0.046	1.000	1.000	0.713	1.000	0.767

表 3 两组凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	TT(s)		PT(s)		APTT(s)		D-D(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NCPAP 组	51	21.58±1.83	18.07±1.72 ^a	19.32±1.47	16.71±1.39 ^a	46.36±3.27	40.38±2.96 ^a	1.82±0.38	1.07±0.29 ^a
HHHFNC 组	51	21.66±1.79	17.84±1.68 ^a	19.24±1.51	16.46±1.33 ^a	46.62±3.19	39.63±2.87 ^a	1.83±0.39	1.03±0.26 ^a
<i>t</i> 值		0.223	0.683	0.237	0.928	0.407	0.780	0.131	0.733
<i>P</i> 值		0.824	0.496	0.813	0.356	0.685	0.438	0.896	0.465

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组血气指标比较

两组治疗后的 PaCO₂、PaO₂、SaO₂、LAC 均优于治疗前,差异均具有统计学意义($P<0.05$);两组前治疗后的 PaCO₂、PaO₂、SaO₂、LAC 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.5 两组氧化应激指标比较

两组治疗后的 SOD、GSH-PX、MDA 均优于治疗前,差异均具有统计学意义($P<0.05$);两组治疗前后的 SOD、GSH-PX、MDA 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 4 两组血气指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of blood gas index between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PaCO ₂ (mmHg)		PaO ₂ (mmHg)		SaO ₂ (%)		LAC(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NCPAP组	51	59.46±4.88	36.63±3.76 ^a	57.42±4.69	77.73±5.26 ^a	91.34±0.83	96.48±0.71 ^a	2.09±0.57	1.62±0.51 ^a
HHHFNC组	51	59.28±4.72	35.81±3.64 ^a	57.67±4.61	79.14±5.33 ^a	91.63±0.92	96.66±0.74 ^a	2.07±0.56	1.58±0.48 ^a
t值		0.189	1.119	0.272	1.345	1.671	1.254	0.179	0.408
P值		0.850	0.266	0.787	0.182	0.098	0.213	0.859	0.684

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表 5 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of oxidative stress indexes between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SOD(U/mL)		GSH-PX(ng/mL)		MDA(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NCPAP组	51	20.32±3.73	24.71±3.83 ^a	39.62±3.31	46.93±3.82 ^a	58.37±6.26	31.71±4.43 ^a
HHHFNC组	51	20.47±3.92	25.13±3.96 ^a	40.03±3.47	48.16±3.74 ^a	57.98±6.14	30.84±3.96 ^a
t值		0.198	0.544	0.611	1.643	0.318	1.046
P值		0.844	0.587	0.543	0.104	0.751	0.298

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

NCPAP 是在呼吸周期内提供正压,减小 NRDS 患儿的气道阻力、增加肺功能残气量以及改善肺顺应性的一种通气方法,但仍存在较高的失败率^[8]。HHHFNC 是新型的无创呼吸支持技术,其主要通过提高吸入气体温度以及湿化度来增加吸入气体的流速,实现呼吸支持的作用^[9]。本研究结果显示,两组呼吸支持治疗相关指标、治疗失败率以及 PS 使用率比较差异无统计学意义,提示 NCPAP 与 HHHFNC 对 NRDS 患儿的治疗效果相近。本研究分析了两种呼吸支持方式的并发症发生情况,结果显示 NCPAP 与 HHHFNC 在 SA、BPD、IH、NEC、气漏及 PDA 发生率方面比较差异无统计学意义,NCPAP 组的鼻损伤发生率远高于 HHHFNC 组,与林茜等^[10]研究结果一致。分析原因可能是因为 NCPAP 在持续性挤压下,容易导致患儿鼻部皮肤出现压力性损伤,而 HHHFNC 通过使用合适的鼻导管置入鼻腔给予呼吸支持,对患儿鼻部皮肤不存在外力挤压,能够有效减少鼻损伤的发生。PaCO₂、PaO₂、SaO₂ 是临床常用的血气指标,能够反映肺泡与血液之间的气体交换情

况,对评估肺氧合功能具有良好的效果^[11]。本研究结果显示,两组治疗后的 PaCO₂、PaO₂、SaO₂ 均优于治疗前,提示给予 NCPAP 与 HHHFNC 治疗均能有效改善 NRDS 患儿的肺氧合功能。这可能是因为通过呼吸支持能够使更多的肺泡得到充分利用,减低患儿的呼吸道阻力及改善肺顺应性,从而改善 NRDS 患儿的肺氧合功能。

张惠玲等^[12]研究指出,凝血功能障碍是导致儿科急性呼吸窘迫综合征患儿出现不良预后的危险因素,改善凝血功能可能对提高患儿的救治率具有重要作用。TT、PT、APTT、D-D 是临床用于评估凝血功能的重要指标,能够反映内源性与外源性凝血过程。本研究结果显示,两组治疗后的 TT、PT、APTT、D-D 均优于治疗前。提示 NCPAP 与 HHHFNC 治疗均能够改善 NRDS 患儿的凝血功能,促进机体恢复。这可能是因为通过呼吸支持能够帮助患儿恢复体内的免疫功能,减少体内的炎症反应,进而改善凝血功能。NRDS 是一种内源性的刺激,会促进机体内氧自由基等活性因子形成,使机体的氧化作用增强及抗氧化能力下降,导致肺部组织出现氧化应激性损伤^[13]。SOD、GSH-PX、MDA 是临床用于检测机体氧化应激反应的重要指

标, SOD与GSH-PX能够催化活性氧诱发的脂质过氧化物, 将活性氧转化为无毒的氧化物, 而MDA含量能够直接反应细胞质膜过氧化水平^[14]。本研究结果显示, 两组治疗后的SOD、GSH-PX、MDA均优于治疗前。分析原因可能是通过NCPAP、HHHFNC呼吸支持, 能够提高NRDS患儿体内的抗氧化作用, 进而抑制形成氧自由基以及减少脂质过氧化反应, 从而降低肺部组织的氧化应激性损伤。

综上所述, NCPAP与HHHFNC治疗NRDS的疗效相当, 均能够有效改善患儿凝血功能、血气指标及氧化应激, 但HHHFNC的安全性更优。

参考文献

- [1] 单良, 李娟, 杨荣平. 攀西地区呼吸窘迫综合征早产儿并发支气管肺发育不良危险因素研究[J]. 华南预防医学, 2021, 47(10): 1241-1244+1249.
- [2] Lemyre B, Deguise MO, Benson P, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 7(7): CD005384.
- [3] Reiner E, Stein N, Rotschild A, et al. Using heated humidified high-flow nasal cannulas for premature infants may result in an underestimated amount of water reaching the airways[J]. Acta Paediatr, 2021, 110(5): 1475-1482.
- [4] 喻思涵, 马宇腾, 李旭. 非肺源性脓毒症和肺部感染致急性呼吸窘迫综合征患者凝血指标差异及与预后的相关性[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(7): 650-655.
- [5] Elkabany ZA, El-Farrash RA, Shinkar DM, et al. Oxidative stress markers in neonatal respiratory distress syndrome: advanced oxidation protein products and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in relation to disease severity[J]. Pediatr Res, 2020, 87(1): 74-80.
- [6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [7] 孔祥永, 封志纯, 杨慧霞. 早产儿呼吸窘迫综合征早期防治专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(6): 438-440.
- [8] Buyuktiryaki M, Okur N, Sari FN, et al. Comparison of three different noninvasive ventilation strategies as initial respiratory support in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: A retrospective study[J]. Arch Pediatr, 2020, 27(6): 322-327.
- [9] 杜坐平, 肖传絮, 曾义协, 等. 早产儿加温湿化高流量经鼻导管通气初始呼吸支持失败的危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(9): 896-902.
- [10] 林茜, 贾鹏, 李晓琴, 等. 高流量鼻导管吸氧对比经鼻持续气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效的Meta分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1164-1171.
- [11] Zou J, Gu L. Effects of comprehensive care on complications, oxygenation indexes and guardian's psychological mood of children with neonatal respiratory distress syndrome[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5): 5147-5155.
- [12] 张惠玲, 封志纯, 程晔, 等. 体外膜肺氧合下儿科急性呼吸窘迫综合征死亡危险因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(5): 380-386.
- [13] Xiaodong W, Chunhua Z, Na Z, et al. Lipocalin-2 silencing suppresses inflammation and oxidative stress of acute respiratory distress syndrome by ferroptosis via inhibition of MAPK/ERK pathway in neonatal mice[J]. Bioengineered, 2022, 13(1): 508-520.
- [14] 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.

(上接第1297页)

- [4] 李宾玲, 张丽, 赵贝, 等. 动态监测LH、FSH、E2、子宫内膜厚度在排卵障碍性不孕治疗前后变化的临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(5): 774-777.
- [5] 彭彧婷, 徐斐妮, 蒋雨欣, 等. PBL教学在皮肤科研究生教学改革中的作用探讨[J]. 中华医学教育探索杂志, 2021, 20(11): 1295-1298.
- [6] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组, 中华医学会皮肤性病学分会白癜风研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组. 中国黄褐斑诊疗专家共识(2021版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 110-115.
- [7] 宋红娟, 丁红炜, 马国安, 等. 红宝石点阵激光联合强脉冲光治疗黄褐斑102例疗效评价[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(5): 293-295.
- [8] 赵俊英, 赵广, 李航, 等. 中西医结合诊治黄褐斑专家共识[J]. 中华医学美容杂志, 2021, 27(6): 455-458.
- [9] 于瑞星, 刘悦, 费文敏, 等. 聚乳酸微针联合氨甲环酸精华液治疗黄褐斑的临床疗效观察[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2023, 50(1): 72-78.
- [10] 陈姣洁, 黄焯, 刘文, 等. 穴位贴敷联合知柏地黄汤加味治疗围绝经期综合症的疗效观察[J]. 实用临床医学, 2022, 23(6): 26-29.
- [11] 李青. 黄褐斑治疗的研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20(1): 110-112.
- [12] 周梅华, 眭洪峰. 调Q开关1064 nm Nd:YAG激光联合维A酸乳膏治疗黄褐斑的疗效观察及其抗氧化作用[J]. 中国美容整形外科杂志, 2020, 31(10): 590-593.
- [13] 何梅, 李晓娟, 李晓庆, 等. 女性黄褐斑病因、加重因素及皮肤类型的横断面研究[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(4): 499-502.
- [14] Dai X, Jin S, Xuan Y, et al. 590 nm LED Irradiation Improved Erythema through Inhibiting Angiogenesis of Human Microvascular Endothelial Cells and Ameliorated Pigmentation in Melasma[J]. Cells, 2022, 7, 11(24): 3949.
- [15] 王乃忠. 药物导入联合大光斑低能量Q开关激光治疗面部黄褐斑疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(8): 498-500.

Graves 甲亢患者¹³¹I 治疗后甲减发生情况及与血清 TGAb、TPOAb 的关系

谢培林* 徐聂 黄露萍

[摘要] **目的** 探讨 Graves 甲亢(GD)患者¹³¹I 治疗后甲减发生情况及与血清抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月于四川省乐山市井研县人民医院就诊的 72 例行¹³¹I 治疗 GD 患者的临床资料进行研究。收集患者信息,根据患者治疗前 TGAb、TPOAb 水平是否阳性(任意一项 ≥ 60 U/mL 即为抗体阳性)分为阳性组($n=42$)与阴性组($n=30$)。比较两组一般资料、血清指标、甲减发生率,采用 Logistic 回归分析 GD 患者¹³¹I 治疗后血清 TGAb、TPOAb 水平与甲减发生的相关性。**结果** 阳性组患者治疗前及治疗后 TGAb、TPOAb 水平均高于阴性组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);阴性组患者治疗后 TGAb、TPOAb 水平均高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。阳性组甲减发生率为 40.28%,高于阴性组的 16.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 分析显示,¹³¹I 治疗后血清 TGAb ≥ 60 U/mL、TPOAb ≥ 60 U/mL 是发生甲减的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** GD 患者抗体、血清 TGAb、血清 TPOAb 检测具有重要指导意义,可作为早期评估 GD 患者甲减发生风险的标志物,指导临床治疗方案制定。

[关键词] Graves 甲亢; 甲状腺球蛋白抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺功能减退

Occurrence of hypothyroidism and its relationship with serum TGAb and TPOAb in patients with Graves' disease after ¹³¹I treatment

XIE Peilin*, XU Nie, HUANG Luping

(Endocrinology Department, Jingyan County People's Hospital, Leshan, Sichuan, China, 613100)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the occurrence of hypothyroidism and its relationship with anti-thyroglobulin antibody (TGAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) in patients with Graves' disease (GD) after ¹³¹I treatment. **Methods** The clinical data were collected from 72 patients with GD who underwent ¹³¹I treatment at Jingyan County People's Hospital between January 2021 and January 2023. According to presence or absence of TGAb and TPOAb positive before treatment (either ≥ 60 U/mL: antibody positive), patients were divided into a positive group ($n=42$) and a negative group ($n=30$). The general data, serum indexes and incidence of hypothyroidism were compared between the two groups. The correlation between serum TGAb, TPOAb levels and hypothyroidism in GD patients after ¹³¹I treatment was analyzed by logistic regression analysis. **Results** Before and after treatment, levels of TGAb and TPOAb in the positive group were higher than those in the negative group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, levels of TGAb and TPOAb increased in the negative group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of hypothyroidism in the positive group was higher than that in the negative group (40.28% vs 16.67%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic analysis showed that serum TGAb ≥ 60 U/mL and TPOAb ≥ 60 U/mL after ¹³¹I treatment were independent risk factors for hypothyroidism ($P<0.05$). **Conclusion** The detection of antibodies, serum TGAb and serum TPOAb is

基金项目:州级科技计划项目(21zkjjh0038)

作者单位:四川省乐山市井研县人民医院内分泌科,四川,乐山 613100

*通信作者:谢培林, E-mail: lantian2094@163.com

of great significance in GD patients. The three indexes can be applied as early assessment markers for the risk of hypothyroidism and can help guide the development of clinical treatment regimens for GD patients.

[KEY WORDS] Graves' disease; Thyroglobulin antibody; Thyroid peroxidase antibody; Hypothyroidism

甲亢即甲状腺功能亢进,属于免疫系统疾病,格雷夫斯病甲亢(Graves, GD)占全部甲亢的80%~85%。甲状腺是人体最大的内分泌腺,甲亢可导致甲状腺异常,甲状腺激素过度分泌,进而造成人体代谢亢进,影响循环、消化等系统^[1]。GD患者临床表现个体化差异较大,典型症状包含暴躁、失眠、多汗、暴食、消瘦、大便异常增多等,不典型症状还有视力下降、皮肤瘙痒、肌肉酸痛无力等,严重患者可出现甲亢危象,引发肝脏、骨骼、血液受损^[2]。¹³¹I治疗属于无创治疗方法,经长期临床验证已成为临床治疗GD的主要方法,但其也存在辐射损伤,大部分患者损伤不可逆,会导致发生甲减^[3]。抗甲状腺球蛋白抗体(Anti-thyroglobulin antibodies, TGAb)是GD患者的自身抗体,其与甲状腺组织损伤关系密切^[4]。甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid peroxidase antibody, TPOAb)是GD患者检查的最常用指标之一,GD患者TPOAb水平显著偏高^[5]。本研究将探讨GD患者¹³¹I治疗后甲减发生情况及与血清TGAb、TPOAb的关系,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年1月至2023年1月于四川省乐山市井研县人民医院就诊的72例行¹³¹I治疗GD患者的临床资料进行研究。诊断标准:参考临床现行指南制定^[6],必备条件:患者有明显的甲亢体征、症状,影像学检查清晰可见甲状腺肿大(极少数无),血清促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)显著降低,血清甲状腺激素显著升高。辅助条件:眼球突出、颈前黏液性水肿,摄¹³¹I率高,促甲状腺激素受体抗体阳性,甲状腺刺激抗体阳性。纳入标准:①本院收治的GD患者;②在本院首次行¹³¹I治疗;③患者临床资料保存完整;④患者年龄≥18岁。排除标准:①手术后复发;②合并甲状腺结节等其他甲状腺疾病、免疫疾病;③合并严重心肝肾功能障碍。本研究经由本院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

向患者说明治疗相关注意事项,进行甲状腺超声等检查。治疗前14 d无碘饮食。治疗使用放射线¹³¹I剂量=甲状腺剂量与计划量的乘积/24 h最高摄¹³¹I取率,空腹口服,常用剂量为2.96~4.44 Mbp/g,由主治医师根据患者病情进行加减^[7]。

1.2.2 一般资料收集

收集患者性别、年龄、病程、甲状腺质量、24 h摄碘率、¹³¹I总剂量。甲状腺质量使用SPECT/CT仪器自动获取。

1.2.3 血清指标检测

收集所有患者空腹静脉血5 mL,分别装入无菌抗凝管,离心半径8.5 cm,2 500 r/min的转速离心15 min,分离血清后保存。使用湖南智科生物科技提供的抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)测定试剂盒(磁微粒化学发光法)检测患者TGAb。使用湖南智科生物科技提供的抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)测定试剂盒(磁微粒化学发光法)检测患者TPOAb。参考试剂盒使用说明书TGAb≥60 U/mL为阳性、TPOAb≥60 U/mL为阳性。根据患者治疗前TGAb、TPOAb水平将任意一项≥60 U/mL患者分为阳性组($n=42$),反之分为阴性组($n=30$)。

1.2.4 甲减判断标准

参考《碘-131治疗甲状腺疾病》^[8]制定甲减判断标准,治疗后2个月~1年出现畏寒肢冷、心率减慢、食欲不振、易疲劳等症状,血清TSH偏高,血清游离三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素偏低,补充甲状腺激素后可维持正常水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件分析数据,计量资料符合正态分布,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析GD患者¹³¹I治疗后血清TGAb、TPOAb水平与甲减发生的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组血清指标比较

阳性组患者治疗前及治疗后 TGA_b 水平、TPOAb 水平均高于阴性组患者,差异有统计学

意义($P<0.05$);阳性组患者治疗前及治疗后 TGA_b、TPOAb 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),阴性组患者治疗后 TGA_b、TPOAb 水平均高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组甲减发生率比较

阳性组甲减发生率为40.28%,高于阴性组的16.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

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

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

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(年)	甲状腺质量(g)	24 h 摄碘率(%)	¹³¹ I 总剂量(mCi)
		男	女					
阳性组	42	18(62.07)	24(55.81)	39.16±8.47	5.06±0.96	48.53±13.13	75.53±7.25	3.16±0.59
阴性组	30	11(37.93)	19(44.19)	39.87±7.53	5.21±1.03	51.94±12.46	76.48±7.81	3.02±0.51
t/χ^2 值		0.279		0.367	0.634	1.110	0.531	1.049
P 值		0.597		0.715	0.528	0.271	0.597	0.298

表2 两组血清指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n	TGA _b (IU/mL)		TPOAb(IU/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阳性组	42	621.35±189.61	562.56±163.29	472.47±152.94	451.60±167.29
阴性组	30	12.86±4.67	43.87±11.05 ^a	14.63±5.36	66.18±18.22 ^a
t/χ^2 值		17.538	17.335	16.356	12.541
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表3 两组甲减发生率比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison on the incidence of hypothyroidism between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	甲减发生人数
阳性组	42	17(40.28)
阴性组	30	5(16.67)
χ^2 值		4.675
P 值		0.031

2.4 ¹³¹I 治疗后血清 TGA_b 和 TPOAb 水平与甲减发生的 Logistic 回归分析

以是否发生甲减作为因变量(发生=1,未发生=0),以¹³¹I 治疗后血清 TGA_b 和 TPOAb 水平作为自变量进行分析(TGA_b≥60 U/mL=1, TGA_b<60 U/mL=0; TPOAb≥60 U/mL=1, TPOAb<60 U/mL=0)。多因素 Logistic 分析显示,¹³¹I 治疗后血清 TGA_b≥60 U/mL、TPOAb≥60 U/mL 是发生甲减的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

GD 属于人体免疫性疾病,现阶段临床普遍认

表4 ¹³¹I 治疗后血清 TGA_b 和 TPOAb 水平与甲减发生的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis on the correlation between serum TGA_b, TPOAb and hypothyroidism after ¹³¹I treatment

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI 上限	95% CI 下限	P 值
TGA _b	0.917	0.375	5.980	2.502	1.200	5.217	0.015
TPOAb	0.859	0.271	10.047	2.361	1.388	4.015	0.002

为 GD 的发病是由 Th2 介导免疫应答反应产生 TRAb 导致,TGA_b 与 TPOAb 的持续表达是人体长期免疫炎症的重要因素。¹³¹I 治疗是 GD 主要治疗方法,相较于药物治疗其治疗效果更优、不良反应率更低,且简单实用,已逐渐成为临床首选方法。¹³¹I 进入人体后可被甲状腺滤泡细胞特异性接受,进而参与到甲状腺激素的分泌过程,通过释放 β 射线使甲状腺滤泡细胞坏死来抑制甲状腺激素的分泌。因此,¹³¹I 治疗可通过¹³¹I 放射性损伤甲状腺,从而达到破坏甲状腺的目的。但另一方面,¹³¹I 治疗可能导致部分患者出现甲减,而终身性甲减

患者需外源补充甲状腺激素^[9]。

本研究结果显示,组间比较阳性组患者治疗前及治疗后 TGA b 水平、TPAOb 水平均高于阴性组患者;组内比较阳性组患者治疗前及治疗后 TGA b、TPAOb 水平比较差异无统计学意义,阴性组患者治疗后 TGA b、TPAOb 水平均高于治疗前,研究结果与国外研究^[10]相同。推测原因在于:①阳性组:¹³¹I 治疗损伤甲状腺功能造成了过度破坏,使得 TGA b、TPAOb 水平持续高表达。亦有部分患者治疗进展慢,甲状腺滤泡细胞未被完全取代。也可能是患者甲状腺功能正在逐渐恢复但进度缓慢,因此短期内水平变化不明显;②阴性组:¹³¹I 放射性损伤甲状腺功能,产生免疫应答反应,造成 TGA b、TPAOb 水平短期内升高。TGA b 是甲状腺自身免疫抗体,可诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用损伤甲状腺滤泡细胞^[11]。TPOAb 与甲状腺过氧化物酶(Thyroid peroxidase, TPO)结合会抑制其活性, TPO 是甲状腺激素合成过程中的关键酶,其属于糖基化血红蛋白,在甲状腺滤泡细胞中跨膜存在,具有生物催化活性^[12]。¹³¹I 治疗损伤甲状腺功能的主要原因在于其属于放射性元素,能释放 β 与 γ 两种射线, β 射线射程短,超 95% 可被甲状腺细胞吸收,使其坏死,破坏甲状腺功能^[13]。在这之后的半年时间内患者自身免疫水平持续改变, β 射线会使甲状腺球蛋白(Thyroglobulin, Tg)、TPO 释放进入血液,因此此时患者血清 TGA b 与 TPOAb 高表达,又反之作用于甲状腺滤泡细胞进一步损伤甲状腺功能^[14]。进一步研究结果显示,阳性组甲减发生率 40.28%,高于阴性组的 16.67%。这相较于既往研究^[15]报道 ¹³¹I 治疗后早发甲减率 46.2%~66.7% 的结果较低。甲减的发生存在显著个体化差异,过去临床认为患者甲减在 1 年内能自行恢复,但部分患者可能发展至终身性甲减,因此治疗过程中需持续检测。本研究结果显示, ¹³¹I 治疗后血清 TGA b ≥ 60 U/mL、TPOAb ≥ 60 U/mL 是发生甲减的独立危险因素,与既往研究^[16]结果大致相同。结果提示, ¹³¹I 治疗后血清 TGA b 和 TPOAb 水平呈阳性表达可能与甲减发生相关,但甲减发现特异性较强,本研究纳入样本量不足,研究结果可能具有偶然性,这也是本研究的局限性之一。

综上所述, GD 患者抗体检测具有重要指导意义,抗体阳性患者甲减发生率显著高,治疗前抗体阳性患者 TGA b、TPOAb 水平显著升高且经过治疗变

化不明显,治疗前抗体阴性患者 TGA b、TPOAb 水平经过治疗显著升高, ¹³¹I 治疗后血清 TGA b ≥ 60 U/mL、TPOAb ≥ 60 U/mL 是发生甲减的独立危险因素。

参考文献

- [1] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 甲状腺功能亢进症病证结合诊疗指南(2021-01-20)[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 193-196.
- [2] 郭勤华, 卓文豪, 王艺娜, 等. Graves 甲亢与血清肝纤维化指标相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(9): 1560-1563.
- [3] 张伟杰, 巴竺飞, 于雅巍, 等. (131)I 治疗 Graves 甲亢伴粒细胞减少症的效果研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(8): 1347-1350.
- [4] 田若粒, 王镁. 促甲状腺素受体抗体对 Graves 病患者治疗后促甲状腺激素水平长期抑制的影响[J]. 江苏医药, 2022, 48(9): 931-934+938.
- [5] 肖毅, 林发全, 刘奕, 等. 血清抗甲状腺球蛋白抗体在 Graves 病患者中表达水平及临床意义[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(4): 638-644.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会, 等. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(12): 1118-1128.
- [7] 中华医学会. 临床技术操作规范—核医学分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 175-177.
- [8] 邢家骊, 朱家瑞, 丁勇. 碘-131 治疗甲状腺疾病[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 182-185.
- [9] 张晓辉, 曹贤东, 邵丹. 131 碘对 Graves 病合并甲状腺结节的疗效[J]. 中国医学物理学杂志, 2023, 40(11): 1332-1335.
- [10] Constantinescu SM, Hospel J, Daumerie C, et al. Significance of thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in medically treated Graves' disease[J]. Eur Thyroid J, 2023, 12(6): e230193.
- [11] 李雪, 王镁, 张明瑞, 等. 游离甲状腺激素及自身抗体在 Graves 病与破坏性甲状腺毒症鉴别中的应用价值[J]. 江苏医药, 2022, 48(2): 165-168+封2.
- [12] 李红照. 当归六黄汤加减联合化痰祛瘀调癆方对甲状腺功能亢进症患者 TR-Ab、TPOAb 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(4): 55-59.
- [13] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2021版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(4): 242-253.
- [14] 姚晓波, 肖林林, 卞岍雨, 等. (131)I 治疗 Graves 甲亢伴中性粒细胞减少的疗效分析[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(5): 823-827.
- [15] 陈淑娴, 张立颖, 褚俏梅, 等. TPOAb 和 TgAb 阳性甲状腺功能亢进症患者 ¹³¹I 治疗前后血清 IL-17 和 IGF-1 水平变化研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(6): 675-678.
- [16] 马玉琴, 密继清, 张霞. Graves 病 ¹³¹I 治疗后发生甲减的影响因素[J]. 山东医药, 2020, 60(4): 76-79.

封闭负压引流在口腔颌面间隙感染患者中的应用效果及对IL-6、5-HT、NPY水平影响

郭晓峰¹ 孙岳祥^{1*} 张翠芬¹ 杜艳锋² 郑洋¹

[摘要] 目的 探究封闭负压引流(VSD)在口腔颌面间隙感染患者中的应用效果及对IL-6、5-HT、NPY水平的影响。方法 选取2019年3月至2023年7月期间邯郸市口腔医院收治的口腔颌面间隙感染患者121例,并根据引流方式的差异将其分为对照组(采用切口引流, $n=60$ 例)与观察组(予以VSD, $n=61$ 例)。对比两组临床疗效、治疗情况、白介素-6(IL-6)、5-羟色胺(5-HT)、神经肽Y(NPY)水平、疼痛程度以及术后感染情况。结果 观察组(98.36%)的总有效率明显高于对照组(88.33%),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组术后瘢痕长度、住院时间短于对照组,张口受限缓解值高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组IL-6、5-HT、NPY水平、VAS评分均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组术后感染总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 应用VSD治疗口腔颌面间隙感染患者的临床疗效佳,可有效改善炎症反应、疼痛程度以及美观度,值得临床推广应用。

[关键词] 封闭负压引流;切口引流;口腔颌面间隙感染;IL-6;5-HT;NPY;美观度

Application of closed negative pressure drainage and its effect on IL-6, 5-HT, NPY levels in patients with oral and maxillofacial space infection

GUO Xiaofeng¹, SUN Yuexiang^{1*}, ZHANG Cuifen¹, DU Yanfeng², ZHENG Yang¹

(1. Department of Orthodontics, Handan Stomatological Hospital, Handan, Hebei, China, 056001; 2. Department of Prosthetics, Handan Stomatological Hospital, Handan, Hebei, China, 056001)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application of closed negative pressure drainage and its effect on IL-6, 5-HT, NPY levels in patients with oral and maxillofacial space infection. **Methods** We retrospectively analyzed 121 patients with oral and maxillofacial gap infections who were admitted to Handan Stomatological Hospital during the period of March 2019-July 2023 and divided them into the control group (with incisional drainage, $n=60$ cases) and the observation group (with VSD, $n=61$ cases) according to the differences in drainage methods. The two groups were compared in terms of clinical efficacy, treatment, interleukin 6 (IL-6), 5-hydroxytryptamine (5-HT), neuropeptide Y (NPY) levels, pain level and postoperative infections. **Results** The total effective rate of the observation group (98.36%) was significantly higher than that of the control group (88.33%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). The postoperative scar length and hospital stay of the observation group were shorter than that of the control group, and the relief value of the mouth opening restriction was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-6, 5-HT, NPY, and VAS scores of both groups were reduced, with lower levels in the observation group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Comparing the total incidence of postoperative infection between the two groups, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of applying VSD to treat patients with oral and maxillofacial gap infections is high. This treatment can effectively improve the inflammatory response, reduce pain

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20191815)

作者单位:1. 邯郸市口腔医院正畸科,河北,邯郸 056001

2. 邯郸市口腔医院修复科,河北,邯郸 056001

*通信作者:孙岳祥, E-mail: guoxiaofeng953@163.com

levels and enhance aesthetics. Therefore, it is worthy of clinical promotion and application.

[KEY WORDS] Closed negative pressure drainage; Incisional drainage; Oral and maxillofacial gap infection; IL-6; 5-HT; NPY; Aesthetics

口腔颌面部具有大量隐藏的间隙,一旦颌面部出现感染,会破坏间隙中存在的结缔组织,从而诱导产生炎性因子,造成颌面间隙感染。口腔颌面间隙感染是常见的一种外科疾病,其具体表现为张口受限、吞咽困难、局部红肿热痛以及窒息等。由于间隙间可相通,并靠近颅脑等重要部位,若未能及时、有效控制感染,可诱发诸多严重的并发症,如颅内感染、败血症、休克等,甚至会出现死亡^[1]。故给予患者及时、有效的治疗至关重要。对于该疾病,临床常见的治疗方式为切口引流,其通过局部切开切口进行引流,具有一定的疗效,但亦有创口大、美观性差以及术后恢复缓慢等不足^[2]。封闭负压引流(Vacuum sealing drainage, VSD)是一种新型的引流装置,其是通过结合引流技术与封闭敷料负压引流出脓液以及渗出物^[3]。VSD常被用于治疗烧伤创面,研究已证实VSD可有效清除创面的渗出物,从而降低感染率,有效促进创面修复^[4]。本文旨在探究VSD在口腔颌面间隙感染患者中的应用效果及对IL-6、5-HT、NPY水平的影响。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3月至2023年7月期间邯郸市口腔医院收治的口腔颌面间隙感染患者121例,并根据引流方式的差异将其分为对照组(采用切口引流, $n=60$ 例)与观察组(予以VSD, $n=61$ 例)。其中对照组男36例,女24例;年龄22~75岁,平均年龄(46.37±6.25)岁;感染部位:颌下27例,眶下16例,脸颊部13例,翼下颌4例。观察组男35例,女26例;年龄21~74岁,平均年龄(46.92±6.07)岁;感染部位:颌下28例,眶下15例,脸颊部14例,翼下颌4例。两组病例一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

纳入标准:①均符合口腔颌面间隙感染的诊疗标准^[5];②临床资料完整;③经影像学检查确定已形成脓肿,且需实施手术切开引流;④均为单个部位感染。排除标准:①对麻醉及手术不耐受者;②凝血功能障碍者;③具有免疫缺陷者;④口腔颌

面部多次感染者。

1.2 方法

对照组:采用切口引流^[2]。

观察组:予以VSD^[2]。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床疗效^[6]对比

痊愈一般指病变部位无任何临床症状;显著一般指病变部位临床表现明显减轻,如感染等;有效一般指病变部位感染等表现有所减轻;无效一般指病变部位的临床症状未能得以减轻甚至加重。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.3.2 两组治疗情况对比

包括术后瘢痕长度、张口受限缓解值(采用张口器测量术前、术后的张口度,张口受限缓解值=术后张口度-术前张口度)以及住院时间等。

1.3.3 两组白介素-6(Interleukin 6, IL-6)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、神经肽Y(Neuropeptide Y, NPY)水平对比

于患者入院后,抽取患者空腹静脉血5 mL,离心处理(3 500 r/min, 10 min, 离心半径8 cm),留取上清液。采用化学发光免疫分析法检测IL-6(试剂盒由湖南艾科柏生物技术有限公司提供),采用酶联免疫吸附法检测EGF(试剂盒由美国R&D公司提供),采用双管法检测NPY(试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供)。所有操作均严格按照说明书进行。

1.3.4 两组疼痛情况对比

采用口述疼痛分级评分法(Visual analogue scale, VAS)^[7]进行评估,在纸上画一条10 cm的横线,根据疼痛等级进行自我评分,共分为0~10级,根据对应数字将其分为不同程度,分值越高,疼痛越剧烈。

1.3.5 两组术后感染情况对比

统计两组患者术后局部感染、继发感染、全身感染等感染发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,符合正态分布情况下两两比较行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;其中等级资料,用秩和检验(Z), $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组(98.36%)的总有效率明显高于对照组(88.33%),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	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	60	17(28.33)	28(46.67)	8(13.33)	7(11.67)	53(88.33)
观察组	61	28(45.90)	30(49.18)	2(3.28)	1(1.64)	60(98.36)
χ^2 值			-2.449			4.926
P 值			0.014			0.026

2.2 治疗情况

观察组术后瘢痕长度、住院时间短于对照组,张口受限缓解值高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组治疗情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n	术后瘢痕长度 (cm)	张口受限缓解值 (cm)	住院时间 (d)
对照组	60	3.68±1.57	0.88±0.31	16.80±6.86
观察组	61	2.78±0.72	1.32±0.55	11.78±2.34
t 值		4.064	5.409	5.405
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 IL-6、5-HT、NPY水平

治疗后,两组IL-6、5-HT、NPY水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 疼痛程度

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

2.5 术后感染情况

两组术后感染总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表3 两组IL-6、5-HT、NPY水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of IL-6, 5-HT and NPY levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6 (ng/L)		5-HT (ng/L)		NPY (μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	190.85±38.43	131.35±31.12 ^a	228.64±22.96	142.86±15.11 ^a	248.45±25.61	154.26±15.92 ^a
观察组	61	193.06±39.51	115.34±28.05 ^a	230.26±23.05	109.81±10.07 ^a	250.22±25.72	112.75±11.30 ^a
t 值		0.312	2.973	0.387	14.179	0.379	16.561
P 值		0.756	0.003	0.669	<0.001	0.705	<0.001

注:与治疗前相比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组疼痛程度比较 [$(\bar{x}\pm s)$,分]

Table 4 Comparison of pain levels between the two groups [$(\bar{x}\pm s)$, point]

组别	n	VAS	
		治疗前	治疗后
对照组	60	7.28±0.76	1.33±0.25 ^a
观察组	61	7.10±1.14	0.56±0.17 ^a
t 值		1.020	19.840
P 值		0.309	<0.001

注:与治疗前相比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组术后感染情况比较 [$n(\%)$]

Table 5 Comparison of postoperative infections between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	局部感染	继发感染	全身感染	总发生率
对照组	60	1(1.67)	1(1.67)	1(1.67)	3(5.00)
观察组	61	1(1.64)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.64)
χ^2 值					1.068
P 值					0.301

3 讨论

口腔颌面部具有固有的间隙,如口腔、鼻窦等,这些区域可提供适宜的温度以及湿度条件,为细菌的生长繁殖提供了理想的场所。人体内部原本就存在着正常的菌群,但当机体的免疫功能降低时,细菌感染便会引发菌群失调。颌面部间隙互通,一旦发生感染,会迅速扩散至相近部位,造成大面积的感染。特别是当颌面部感染进一步引发纵隔或颅内感染时,患者的呼吸、心血管系统等重要生命功能都可能受到严重影响,从而危及生命^[8]。

本次研究中,观察组(98.36%)的总有效率明显高于对照组(88.33%),与金泽高等^[9]的研究结果相似,提示相较于切口引流,VSD对口腔颌面部间隙感染患者的临床疗效更好。传统切口引流是通过切开肿胀部位,让感染物质自然流出,并依赖生理盐水及过氧化氢来冲洗伤口。这种方法存在显著的局限性,特别是在处理隐蔽、狭小或位置较深的伤口时,由于人工冲洗的范围有限,

冲洗液往往难以完全覆盖伤口,导致感染物质在伤口内积聚,为细菌提供生长繁殖的温床^[10]。这不仅延长了治疗时间,增加了患者的痛苦,还有可能导致感染进一步恶化。相比之下,VSD密闭引流装置则具有显著的优势,其通过连接负压和冲洗液,能够持续冲洗感染区域,同时有效抽吸走感染物质。这种方法的冲洗面积更大,冲洗时间也更长,因此更能有效地破坏感染微生物的生存环境,防止感染进一步加重^[11]。此外,负压引流还能促进周围毛细血管的增生,显著改善血液循环,这对创面的愈合非常有益。因此,VSD密闭引流装置在口腔颌面部感染的治疗中展现出了更高的效率和更好的效果。

IL-6是一种多肽物质,其由炎症细胞合成、分泌,其水平的高低可用于评估炎症的感染严重程度^[12]。5-HT作为一种关键的疼痛因子,在疼痛的产生过程中扮演着重要角色。研究^[13]证实,5-HT能够介导肾上腺素 β 受体,进而促进前列腺素的生成,这不仅可增加胺类物质,还可刺激交感神经纤维,最终引发疼痛反应。此外,5-HT还有助于血小板的合成、分泌,从而导致毛细血管出现痉挛以及局部组织产生水肿,刺激伤害性感受器,从而产生痛觉^[14]。NPY同样在疼痛的产生中发挥着作用,它可加快细胞膜的去极化过程,并利用肾素-血管紧张素系统大大提高血管以及毛细血管的兴奋性,从而导致血管出现剧烈痉挛,进而引发疼痛^[15]。本研究显示,两组患者经过治疗后,IL-6、5-HT、NPY水平均得到明显改善,且应用VSD的患者改善效果更突出,提示VSD可有效改善口腔颌面部感染患者的炎症反应以及疼痛程度。

颌面部手术切口的长度及术后疤痕长度将严重影响患者面容美观,进而影响患者的生活和工作,甚至会不同程度地影响患者的心理健康。本次研究发现,VSD治疗口腔颌面部感染患者的疤痕长度显著短于切口引流患者。VSD由于采用了封闭式的处理方式,可以减少创面的暴露和外界细菌的侵入,从而降低感染复发的风险;同时,由于减少了组织损伤和疤痕形成,VSD对患者美观性的影响也较小。相比之下,切口引流由于需要在感染区域开设切口,可能导致较大的疤痕和面部畸形,对患者的美观性造成较大影响。

综上所述,应用VSD治疗口腔颌面部感染患者的临床疗效佳,可有效改善炎症反应、疼痛程度以及美观度,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 花雯,韩佳南,王万春,等.口腔颌面部感染病原学特点及危险因素[J].中华医院感染学杂志,2021,31(9):1406-1409.
- [2] 骆书文,全春实,马欣,等.封闭负压引流技术在口腔颌面部间隙感染中的临床应用[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(4):355-357.
- [3] 鲍磊,付丹妹,陆晶,等.封闭负压引流联合富血小板血浆在压力性损伤慢性创面治疗中的研究进展[J].保健医学研究与实践,2023,20(10):138-142.
- [4] 张增辉.清创后负压封闭引流技术联合游离植皮修复治疗Ⅲ/Ⅳ度烧伤创面患者的疗效观察[J].中国药物与临床,2020,20(5):758-760.
- [5] 李云鹏,石冰,张浚睿,等.口腔颌面部间隙感染诊疗专家共识[J].中华口腔医学杂志,2021,56(2):136-144.
- [6] 王晶,代成林,张淑悦.闭式冲洗留置负压引流治疗口腔颌面部间隙感染患者的疗效观察[J].临床口腔医学杂志,2021,37(2):107-111.
- [7] 薛国剑,张国华,丁超,等.卵巢癌肿瘤细胞减灭术中腹横肌平面阻滞和局部浸润麻醉的术后镇痛效果比较[J].感染、炎症、修复,2022,23(4):226-228.
- [8] 孙岳,李芳,张恺,等.血清前白蛋白在口腔颌面部间隙感染患者的表达及意义[J].上海口腔医学,2023,32(2):172-176.
- [9] 金泽高,程杰,李艳芳,等.封闭式负压引流和传统切开引流在颌面部间隙感染中的效果比较[J].中国口腔颌面外科杂志,2021,19(4):358-361.
- [10] 周子琪,郭丽娟,杨森,等.高压氧联合负压封闭引流术治疗口腔颌面部间隙感染的效果观察[J].现代生物医学进展,2021,21(8):1525-1528.
- [11] 李玉国,陈宇飞,王燕燕.负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎疗效及对相关血清指标的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(2):11-14.
- [12] Chao, Zhou N, Zhang TT, et al. High levels of serum interleukin - 6 increase mortality of hepatitis B virus - associated acute - on - chronic liver failure [J]. World J Gastroenterol, 2020,26(30):106-115.
- [13] 秦雅鑫,张恒,闵白媛,等.rTMS对急性缺血性PSD患者5-HIAA、氨基酸类神经递质及5-HT的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(10):1741-1744.
- [14] Byungchang J, Se Eun H, Lai W, et al. Colonic Motility Is Improved by the Activation of 5-HT_{2B} Receptors on Interstitial Cells of Cajal in Diabetic Mice [J]. Gastroenterology, 2021,161(2):608-622.
- [15] 朱弘艳,刘玮玮,杨清峰.超声下真空辅助微旋切与开放术式治疗乳腺良性肿瘤的手术指标及术后NPY,5-HT,PGE₂水平比较[J].临床和实验医学杂志,2023,22(3):273-277.

甲状腺功能减退和血清 FGF23 对维持性血液透析患者心血管病变的影响

张伟 赵东 周世菊*

[摘要] **目的** 探究维持性血液透析(MHD)患者心血管病变与甲状腺功能减退和血清成纤维细胞生长因子 23(FGF)间的联系,以期为临床预防 MHD 患者心血管病变提供参考。**方法** 选取 2020 年 2 月至 2022 年 12 月济宁市第一人民医院收治的 124 例 MHD 患者为研究对象(MHD 组),另选取同期体检健康人群 50 名作为健康对照组,比较两组血清 FGF23 水平、游离三碘甲状腺素 FT₃(FT₃)、游离四碘甲状腺素 FT₄(FT₄)和促甲状腺激素(TSH)水平;124 例 MHD 患者根据电话或门诊随访记录心血管病变发生情况,将患者分为心血管病变组(发生心血管病变)53 例和非心血管病变组(未发生心血管病变)71 例,采用多元 logistics 回归分析 MHD 组患者发生心血管病变的危险因素;分析心血管病变组患者甲状腺功能指标、FGF23 水平与心血管病变指标的相关性。**结果** MHD 组 FT₃、FT₄水平低于健康对照组,FGF23、TSH 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);心血管病变组和非心血管病变组性别、年龄、透析血管通路、病程、体质量指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),两组高血压、糖尿病、FT₃、FT₄、TSH 和 FGF23 水平、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、左心室质量指数(LVMI)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);多元 Logistic 回归分析结果显示,高血压、糖尿病、TSH、FGF23、LVMI、IMT 升高、FT₃、FT₄降低均是导致 MHD 患者发生心血管病变的危险因素($P < 0.05$);心血管病变组患者 TSH、FGF23 与 IMT、LVMI 呈正相关性,FT₃、FT₄与 IMT、LVMI 呈负相关性($P < 0.05$)。**结论** 甲状腺功能减退和 FGF23 水平升高是 MHD 患者发生心血管病变的危险因素,通过定期检测甲状腺功能及 FGF23 水平,对降低心血管病变的发生风险有积极作用。

[关键词] 维持性血液透析;甲状腺功能减退;血清 FGF23;心血管病变

Effects of hypothyroidism and serum FGF23 on cardiovascular disease in maintenance hemodialysis patients

ZHANG Wei, ZHAO Dong, ZHOU Shiju*

(Department of Nephrology, Jining First People's Hospital, Jining, Shandong, China, 272011)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between cardiovascular disease, hypothyroidism and serum fibroblast growth factor 23 (FGF) in maintenance hemodialysis (MHD) patients, in order to provide reference for clinical prevention of cardiovascular disease in MHD patients. **Methods** One hundred and twenty-four patients with MHD were admitted to our hospital from February 2020 to December 2022 and were selected for the cross-sectional study (MHD group). Another 50 healthy individuals who underwent physical examinations in our hospital during the same period were selected as the healthy control group. Serum FGF23 levels, free triiodothyronine FT₃ (FT₃), free tetraiodothyronine FT₄ (FT₄), and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were compared between the MHD group and the healthy control group. The 124 MHD patients were classified into 53 patients in the cardiovascular lesion group (with cardiovascular lesions) and 71 patients in the non-cardiovascular lesion group (without cardiovascular lesions) based on the occurrence of cardiovascular lesions recorded by telephone or outpatient follow-up; Multivariate logistic regression was used to

基金项目:山东省济宁市重点研发计划项目(2020YXNS033)

作者单位:济宁市第一人民医院肾内科,山东,济宁 272011

*通信作者:周世菊, E-mail: J2026343919@163.com

analyse the risk factors for cardiovascular lesions in the MHD group. The correlation between thyroid function indexes, FGF23 levels and cardiovascular lesions in the cardiovascular lesion group was also analyzed. **Results** The levels of FT3 and FT4 in the MHD group were lower than those in the healthy control group, while the levels of FGF23 and TSH in the MHD group were higher than those in the healthy control group ($P<0.05$). Comparison of gender, age, dialysis vascular access, disease duration, and body mass index between the cardiovascular lesion group and the non-cardiovascular lesion group showed no statistically significant difference ($P>0.05$). However, comparisons of hypertension, diabetes mellitus, FT3, FT4, TSH, and FGF23 levels, carotid intima-media thickness (IMT), and left ventricular mass index (LVMI) between the two groups showed statistically significant differences ($P<0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that hypertension, diabetes mellitus, TSH, FGF23, LVMI, elevated IMT, and reduced FT3 and FT4 were risk factors for cardiovascular lesions in patients with MHD ($P<0.05$). Patients in the cardiovascular lesion group exhibited a positive correlation between TSH and FGF23 and IMT and LVMI, and a negative correlation between FT3 and FT4 and IMT and LVMI ($P<0.05$). **Conclusion** Hypothyroidism and elevated FGF23 levels are risk factors for cardiovascular disease in MHD patients. Regular monitoring of thyroid function and FGF23 levels can help reduce the risk of cardiovascular disease.

[KEY WORDS] Maintenance haemodialysis; hypothyroidism; serum FGF23; cardiovascular lesions

维持性血液透析(Maintenance hemodialysis, MHD)可以有效延长终末期肾脏疾病患者生存时间,但同时也增加了并发症发生风险。甲状腺功能减退和心血管病变均是MHD患者常见的并发症,甲减的发生与MHD原发疾病、透析不充分以及药物副作用等有关,甲减可使MHD患者机体基础代谢下降、脂类代谢紊乱,同时抑制心肌酶活性^[1]。血清成纤维细胞生长因子23(Fibroblast growth factor, FGF)参与机体内磷酸盐代谢,在MHD患者体内呈上升水平,有研究认为心血管病变可能与血清FGF23有关^[2]。心血管病变是导致MHD患者死亡的主要原因,MHD患者发生心血管病变的预防研究是临床研究热点,与心血管病变相关的影响因素也成为研究方向之一^[3]。本研究旨在探究甲状腺功能减退和血清FGF23与维持性血液透析患者发生心血管病变的关系,以期临床预防MHD患者心血管病变提供参考。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年2月至2022年12月济宁市第一人民医院收治的124例MHD患者作为研究对象(MHD组)。纳入标准:①在本院长期进行MHD治疗的终末期肾病患者,透析2~3次/周,每次4h,透析膜选取聚砜膜,血流量200~300 mL/min,透析液为碳酸氢盐;②符合终末期肾病诊断标准^[4];③接受规律MHD治疗 ≥ 6 个月;④患者及其家属对本研究均知情同意;⑤临床资料完整;⑥年龄

≥ 18 岁。排除标准:①研究前12个月内发生心血管病变;②合并甲状腺功能亢进;③合并冠状动脉粥样硬化或心功能不全、高血压;④研究中途退出或转院治疗者。

另选取同期体检健康人群50名作为健康对照组,其中男性24名,女性26名;年龄35~67岁(46.78 \pm 11.94)岁,平均体质量指数(21.97 \pm 2.65) kg/m²;MHD组男69例,女55例,年龄34~69岁(46.39 \pm 11.32)岁,平均体质量指数(19.82 \pm 2.77) kg/m²,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本次研究已通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

由经过培训的2名专业人员采取面对面访谈、填写问卷等形式收集所有对象性别、年龄、基础疾病、血压、体质量指数等资料。

1.2.2 甲状腺功能和血清FGF23水平检测

取所有患者清晨静脉血3 mL,以2 500 r/min离心15 min,离心半径10 cm,收集血清于-40℃保存备用。采用罗氏Cobas E602全自动电化学发光免疫分析仪检测游离三碘甲状腺素FT₃(Free Triiodothyronine, FT₃)、游离四碘甲状腺素FT₄(Free Tetraiodothyronine, FT₄)和促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平,甲状腺减退诊断标准:TSH >4.5 μ IU/mL, FT₃ <2.1 pmol/L, FT₄ <9 pmol/L^[5]。采用免疫层析法检测血清FGF23,试剂盒来自厦门市波生生物技术公司,正常范围30~180 ng/L^[6]。

1.2.3 心血管病变判定^[7]

定期对患者进行电话或门诊随访,对存在可疑心血管临床症状者,回院复查心电图、影像学,心血管病变包括心肌梗死、心律失常、心源性死亡、心力衰竭、心率失常等,以心电图、超声心动图、颈动脉超声检查、影像学检查(CT、X线)等各项检查结果和心血管疾病标准为诊断依据进行判定^[8-9]。采用彩色多普勒超声诊断仪[飞利浦医疗(苏州)有限公司,型号:EPIQ7]测量颈动脉内膜中层厚度(Intima-Media Thickness, IMT)、左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI), IMT>1.5 mm提示颈动脉斑块形成, LVMI>95 g/m²提示左心室肥厚,检查均由同一名超声室医师完成。根据临床检查结果将患者分为心血管病变组(发生心血管病变)和非心血管病变组(未发生心血管病变)。

1.3 观察指标

①比较MHD组与健康对照组血清FGF23水平、甲状腺功能指标。②收集心血管病变组和非心血管病变组两组患者年龄、性别、心血管病变指标(IMT、LVMI)、FT₃、FT₄、TSH和FGF23水平等临床资料并比较。③采用多元logistics回归分析心血管病变组患者发生心血管病变的危险因素。④分析MHD患者甲状腺功能指标、FGF23水平与心血管病变指标的相关性。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,行t检验;计数资料采用n(%)表示,行 χ^2 检验;采用多元Logistic回归分析心血管病变组患者发生心血管病变的危险因素;采用Pearson相关性分析甲状腺功能指标、FGF23水平与心血管病变指标之间的相关性;均以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MHD组与健康对照组血清FGF23水平、甲状腺功能指标比较

MHD组FT₃、FT₄水平低于健康对照组, FGF23、TSH水平高于健康对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 心血管病变组、非心血管病变组临床资料比较

根据电话或门诊随访记录心血管病变发生情况,将124例MHD患者分为心血管病变组(发生心血管病变)53例和非心血管病变组71例(未发生心

表1 MHD组与健康对照组血清FGF23水平、甲状腺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum FGF23 levels and thyroid function indices between the MHD group and healthy controls ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGF23 (ng/mL)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH (μ IU/mL)
MHD组	124	221.12±25.13	2.87±0.43	7.59±0.22	3.89±0.18
健康对照组	50	37.38±8.50	5.33±1.46	13.24±2.64	1.27±0.74
t值		50.473	17.076	23.728	36.947
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

血管病变)。两组性别、年龄、透析血管通路、病程、体质量指数比较,差异无统计学意义(P>0.05);两组高血压、糖尿病、FT₃、FT₄、TSH和FGF23水平、IMT、LVMI比较,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 心血管病变组、非心血管病变组临床资料比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 Comparison of clinical data between cardiovascular lesion group and non-cardiovascular lesion group [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	心血管病变组 (n=53)	非心血管病变组 (n=71)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁)				
<60	32(60.37)	45(63.38)	0.116	0.733
≥60	21(39.62)	26(36.61)		
性别				
男	30(56.60)	39(54.92)	0.035	0.852
女	23(43.39)	32(45.07)		
高血压				
有	39(73.58)	33(46.47)	9.157	0.002
无	14(26.41)	38(53.52)		
糖尿病				
有	36(67.92)	31(43.66)	7.192	0.007
无	17(32.07)	40(56.33)		
透析血管通路				
动静脉内瘘	35(66.03)	42(59.15)	0.610	0.434
中心静脉置管	18(33.96)	29(40.84)		
病程(月)	15.94±5.43	16.06±5.48	0.121	0.903
体质量指数(kg/m ²)	19.56±3.76	20.33±4.53	1.005	0.316
FT ₃ (pmol/L)	2.45±0.13	3.18±0.16	27.179	<0.001
FT ₄ (pmol/L)	7.09±0.20	7.96±0.25	20.835	<0.001
TSH(μ IU/ml)	4.66±0.18	3.31±0.15	45.496	<0.001
FGF23(ng/mL)	234.12±20.13	211.41±21.57	5.966	<0.001
IMT(mm)	1.05±0.08	0.75±0.06	23.871	<0.001
LVMI(g/m ²)	132.64±15.32	121.57±12.47	4.432	<0.001

2.3 MHD患者发生心血管病变的多元logistics回归分析

多元Logistic回归分析结果显示,高血压、糖尿病、TSH、FGF23、LVMI、IMT升高、FT₃、FT₄降低均是导致MHD患者发生心血管病变的危险因素(P<0.05)。见表3。

表3 MHD患者发生心血管病变的logistics回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of the occurrence of cardiovascular lesions in patients with MHD

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
高血压	无=0,有=1	0.652	0.217	4.152	1.919	1.254~2.936	<0.001
糖尿病	无=0,有=1	0.715	0.115	5.263	2.044	1.631~2.561	<0.001
IMT(mm)	连续型变量	0.653	0.241	3.154	1.921	1.197~3.081	<0.001
LVMl(g/m ²)	连续型变量	0.325	0.228	3.213	1.384	0.885~2.163	<0.001
FT ₃ (pmol/L)	连续型变量	-0.432	0.363	3.251	0.649	0.318~1.322	<0.001
FT ₄ (pmol/L)	连续型变量	-0.610	0.242	2.741	0.543	0.338~0.873	<0.001
TSH(μ IU/mL)	连续型变量	0.602	0.157	4.501	1.825	1.342~2.483	<0.001
FGF23(ng/mL)	连续型变量	0.510	0.241	3.917	1.665	1.038~2.670	<0.001

2.4 MHD患者甲状腺功能指标、FGF23水平与心血管病变指标之间的相关性

心血管病变组患者TSH、FGF23与IMT、LVMl呈正相关性,FT₃、FT₄与IMT、LVMl呈负相关性($P<0.05$)。见表4。

表4 MHD患者甲状腺水平指标、FGF23水平与心血管病变指标之间的相关性

Table 4 Correlation between indicators of thyroid levels, FGF23 levels and indicators of cardiovascular lesions in patients with MHD

指标	IMT		LVMl	
	r值	P值	r值	P值
TSH	0.658	<0.05	0.672	<0.05
FT ₃	-0.784	<0.05	-0.830	<0.05
FT ₄	-0.754	<0.05	-0.632	<0.05
FGF23	0.636	<0.05	0.749	<0.05

3 讨论

MHD治疗通过体外血液循环装置清除机体代谢废物,达到延长患者生命周期的目的,是尿毒症或终末期肾病患者的主要治疗手段。MHD治疗可引起多种急慢性并发症,如失衡综合征、瘙痒症、心律失常、心肌梗死等。其中,心血管病变是MHD最严重的并发症之一,也是导致MHD患者死亡的首要原因。此外,甲状腺功能减退也是MHD患者常见的并发症。有研究^[10]认为,MHD患者合并甲状腺功能减退的风险高于正常人群,这可能与MHD患者体内碘排泄下降,甲状腺激素合成受到抑制以及营养状况不良有关。心血管病变与甲状腺功能减退两者之间有密切联系。Gluvic等^[11]在其研究中阐明,甲状腺功能减退症可以导致血脂异常,从而加速动脉粥样硬化;同时,甲状腺功能减退使核因子 κ B(NF- κ B)表达增加、肿瘤坏死因子以及基质金属蛋白酶-9

水平升高,诱发炎症反应,加速斑块破裂,导致心血管疾病发生。血清FGF23在调节磷酸盐和维生素D水平方面发挥重要作用。Ho等^[12]的研究表明,FGF23可以抑制维生素D的合成、抑制肠道磷酸盐吸收、减少转运蛋白NPT2a的表达,从而降低机体磷酸盐水平,FGF23水平升高可导致慢性肾病患者左心室肥厚。Jansson等^[13]的研究显示,FGF23水平上升可增加尿磷酸盐排出,这可能导致肾小管损伤以及囊肿形成,从而导致肾功能下降。

本研究结果显示,MHD组FT₃、FT₄水平低于健康对照组,FGF23、TSH水平高于健康对照组,说明MHD患者甲状腺功能和FGF23水平异常。为探究MHD发生心血管病变的影响因素,本研究对心血管病变组和非心血管病变组患者一般资料以及甲状腺功能、FGF23、IMT等指标进行比较,并运用多元Logistic回归模型深入分析影响心血管病变的危险因素。结果显示,高血压、糖尿病、TSH、FGF23、LVMl、IMT升高、FT₃、FT₄降低均是导致MHD患者发生心血管病变的危险因素。进一步分析结果显示,心血管病变组患者TSH、FGF23与IMT、LVMl呈正相关性,FT₃、FT₄与IMT、LVMl呈负相关性。说明甲状腺功能减退和FGF23水平升高可导致MHD患者左心室肥厚以及动脉斑块形成,进而增加心血管病变发生风险,与刘云韦、李琦晖等^[14-15]的研究结论类型。提示通过评估上述相关指标水平,对临床预防MHD患者心血管病变具有指导意义。

综上所述,甲状腺功能减退、FGF23水平升高是MHD患者发生心血管病变的危险因素,通过定期检测甲状腺功能及FGF23水平,对降低心血管病变的发生风险有积极作用。

(下转第1319页)

血清 Mb、GDF-15、ADAM9 与 35 岁以下急性心肌梗死发生及心源性死亡的关系

祁亚楠^{1*} 赵平¹ 田志强¹ 张宇¹ 高文慧²

[摘要] 目的 探讨血清肌红蛋白(Mb)、生长分化因子-15(GDF-15)、去整合素-金属蛋白酶9(ADAM9)与35岁以下急性心肌梗死(AMI)发生及心源性死亡的关系。方法 选取2016年1月至2023年1月内蒙古自治区人民医院收治的115例AMI患者作为AMI组,并根据观察期内(随访6个月)心源性死亡情况分为死亡组与存活组,另选同期60名健康体检者作为对照组。记录死亡组与存活组临床资料及入院时血清Mb、GDF-15、ADAM9水平并进行比较,采用Logistic回归方程分析35岁以下AMI患者心源性死亡发生的影响因子,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清Mb、GDF-15、ADAM9单独或联合对35岁以下AMI患者6个月内心源性死亡发生的预测价值。结果 AMI组患者的血清Mb、GDF-15、ADAM9水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);AMI组患者观察期内共发生心源性死亡30例,发生率26.07%;死亡组患者高血压占比及血清Mb、GDF-15、ADAM9水平明显高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归分析显示,血清Mb、GDF-15、ADAM9水平升高是35岁以下AMI患者心源性死亡发生的危险因子($P<0.05$);35岁以下AMI患者血清Mb、GDF-15、ADAM9两两正相关($P<0.05$);血清Mb、GDF-15、ADAM9联合预测35岁以下AMI患者发生心源性死亡的AUC为0.877,高于三者单独预测的0.752、0.762、0.720($P<0.05$)。结论 35岁以下AMI患者血清Mb、GDF-15、ADAM9明显升高,联合检测此三项指标对35岁以下AMI患者6个月内心源性死亡发生有较好的预测价值。

[关键词] 急性心肌梗死;心源性死亡;肌红蛋白;生长分化因子-15;去整合素-金属蛋白酶9

Relationship between serum Mb, GDF-15, ADAM9 and acute myocardial infarction, cardiogenic death in patients under 35 years old

QI Yanan^{1*}, ZHAO Ping¹, TIAN Zhiqiang¹, ZHANG Yu¹, GAO Wenhui²

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Inner Mongolia People's Hospital, Inner Mongolia Autonomous Region, China, 010017; 2. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Autonomous Region, China, 010017)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum myoglobin (Mb), growth differentiation factor-15 (GDF-15), a disintegrin and a metalloprotease 9 (ADAM9) and acute myocardial infarction (AMI), cardiogenic death in patients under 35 years old. **Methods** A total of 115 patients with AMI admitted to Inner Mongolia People's Hospital from January 2016 to January 2023 were selected. According to the presence or absence of cardiogenic death during observation period (6 months of follow-up), they were divided into a death group and a survival group. Meanwhile, 60 healthy individuals were chosen as the control group. Clinical data and serum Mb, GDF-15 and ADAM9 levels at admission were compared between the death group and the survival group. Logistic regression equation was used to screen the influencing factors for cardiogenic death in patients with AMI under 35 years old. The predictive value of serum Mb, GDF-15,

基金项目:内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202301039)

作者单位:1. 内蒙古自治区人民医院心血管内科,内蒙古自治区 010017

2. 内蒙古医科大学附属医院检验科,内蒙古自治区 010017

*通信作者:祁亚楠, E-mail: qiyanan2024@163.com

ADAM9, and their combination for cardiogenic death in patients with AMI under 35 years old was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Serum Mb, GDF-15 and ADAM9 levels in the AMI group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). In the AMI group, cardiogenic death occurred in 30 cases during the observation period, with an incidence rate of 26.07%. The proportion of patients with hypertension and serum Mb, GDF-15 and ADAM9 levels in the death group were significantly higher than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that elevated serum Mb, GDF-15 and ADAM9 levels were risk factors for cardiogenic death in patients with AMI under 35 years old ($P<0.05$). Serum Mb, GDF-15 and ADAM9 were positively correlated in patients with AMI under 35 years old ($P<0.05$). The AUC of serum Mb combined with GDF-15 and ADAM9 for predicting cardiogenic death in patients with AMI under 35 years old was 0.877, which was greater than that of prediction using a single indicator (0.752, 0.762, 0.720, $P<0.05$). **Conclusion** Serum Mb, GDF-15 and ADAM9 levels are significantly increased in patients with AMI under 35 years old who have experienced an acute myocardial. The combined detection of the three indicators shows good predictive value for cardiogenic death in patients with AMI under 35 years old within 6 months.

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Cardiogenic death; Myoglobin; Growth differentiation factor-15; A disintegrin and a metalloprotease 9

近年来,受精神压力、酗酒、过度疲劳、运动不足等影响,临床收治的中青年35岁以下急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者的数量逐年增加,有关35岁以下的AMI危险因素研究成为当下热点^[1]。肌红蛋白(myoglobin, Mb)具有储存和运氧功能,常作为心肌损伤标志物。生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)系转化生长因子 β 家族成员,在心血管疾病发生、发展中起重要作用^[2]。去整合素-金属蛋白酶9(A disintegrin and a metalloprotease 9, ADAM9)为I型跨膜糖蛋白,参与机体炎症、过敏反应和免疫性疾病等多种病理生理过程^[3]。最新研究^[4]发现,AMI患者血清Mb、GDF-15、ADAM9水平均异常升高。本研究拟通过对血清Mb、GDF-15、ADAM9与35岁以下AMI发生及心源性死亡的关系进行分析,以期作为35岁以下AMI的预防和治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月至2023年1月内蒙古自治区人民医院收治的115例AMI患者作为AMI组。纳入标准:①符合AMI诊断要求^[5],经冠状动脉造影确诊;②年龄18~34岁,可正常语言沟通;③初诊AMI患者;④病后就诊时间 <24 h;⑤患者家属签订知情同意书。排除标准:①合并其他严重心脏病变(如急心肌炎、恶性心律失常、心脏瓣膜病等);②肝、肺、肾严重障碍;③妊娠及哺乳女性;

④急慢性感染者;⑤近1个月服用过可能影响血清Mb、GDF-15、ADAM9表达的药物;⑥认知或精神异常;⑦临床资料不齐全。另选60名健康体检者为对照组。纳入标准:①同期于本院体检且体检结果正常;②性别、年龄构成与AMI相匹配。排除标准同AMI组。AMI组:男性66例,女性49例,年龄22~34岁,平均(28.27 \pm 3.04)岁;身体质量指数(BMI)20~26 kg/m²,平均(23.31 \pm 1.24) kg/m²。对照组:男性36名,女性24名,年龄21~34岁,平均(27.58 \pm 3.11)岁;BMI 21~26 kg/m²,平均(23.71 \pm 1.16) kg/m²。两组性别($\chi^2=0.110$, $P=0.710$)、年龄($t=1.414$, $P=0.159$)、BMI($t=1.080$, $P=0.282$)均均衡可比($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 血清Mb、GDF-15、ADAM9检测

AMI组和对照组分别于就诊12 h内、体检当天采集静脉血5 mL, 3 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm),取上清液,以酶联荧光法检测Mb水平(试剂盒购自生物梅里埃法国股份有限公司),以酶联免疫吸附法(ELISA)检测GDF-15和ADAM9表达水平(试剂盒均购自贝克曼库尔特公司)。

1.2.2 AMI组随访及分组

AMI患者出院后随访6个月,记录心源性死亡情况,主要包括因心肌梗死、心力衰竭、致命心律失常等原因造成的死亡,以及意外死亡和不明原因死亡与手术、联合治疗相关的死亡^[6]。根据是否发生心源性死亡将患者分为死亡组与存活组。

1.2.3 其他临床资料收集

包括入院时血压、发病至就诊时间、胸痛发作至采血时间、心功能 killip 分级、合并疾病、罪犯血管、冠脉病变支数、手术相关资料(手术前后 TIMI 血流分级)及用药情况。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据,计量资料通过 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行独立 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;影响因子分析采用 Logistic 回归分析;各指标间的关系采用 Pearson 法;采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析血清 Mb、GDF-15、ADAM9 单独或联合对 35 岁以下 AMI 患者 6 个月内心源性死亡发生的预测效能。以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 AMI 组与对照组血清 Mb、GDF-15、ADAM9 比较

AMI 组血清 Mb、GDF-15、ADAM9 均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 AMI 组与对照组血清 Mb、GDF-15、ADAM9 比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	Mb (pg/L)	GDF-15 (pg/mL)	ADAM9 (pg/mL)
AMI 组	115	108.14±25.12	899.29±102.71	1.61±0.35
对照组	60	75.17±6.15	698.64±58.31	1.05±0.28
<i>t</i> 值		11.261	13.059	10.727
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同预后 AMI 患者一般资料及血清 Mb、GDF-15、ADAM9 比较

随访 6 个月,AMI 组患者共发生心源性死亡 30 例,发生率 26.07%。两组性别、年龄、BMI、入院时 SBP、DBP、发病至就诊时间、胸痛发作至采血时间、心功能 killip 分级、糖尿病、高脂血症比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),死亡组高血压占比及血清 Mb、GDF-15、ADAM9 水平明显高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同预后 AMI 患者手术相关资料及用药情况比较

两组罪犯血管、病变管支数、术前术后 TIMI 血流分级和用药情况方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 死亡组与存活组一般资料及血清 Mb、GDF-15、ADAM9 比较 $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

Table 2 Comparison of general data and serum Mb, GDF-15 and ADAM9 between the death group and the survival group $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

项目	死亡组 (<i>n</i> =30)	存活组 (<i>n</i> =85)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别			0.009	0.926
男	17(56.67)	46(54.12)		
女	13(43.33)	36(42.35)		
年龄(岁)	28.31±3.25	28.26±3.00	0.077	0.939
BMI(kg/m ²)	23.10±1.19	23.38±1.25	1.068	0.288
入院时 SBP(mmHg)	127.34±12.58	124.66±10.41	1.146	0.254
入院时 DBP(mmHg)	77.45±8.00	76.77±7.59	0.416	0.678
发病至就诊时间(h)	4.46±1.35	4.37±1.41	0.304	0.762
胸痛发作至采血时间(h)	4.90±1.45	5.10±1.50	1.900	0.060
心功能 killip 分级			0.024	0.877
I 级	28(93.33)	80(94.12)		
II 级	2(6.67)	5(5.82)		
合并疾病				
糖尿病	15(30.00)	30(35.29)	2.013	0.156
高血压	16(53.33)	20(23.54)	9.160	0.002
高脂血症	6(20.00)	13(15.29)	0.356	0.551
Mb(pg/L)	131.41±26.33	99.93±19.23	6.966	<0.001
GDF-15(pg/mL)	1 017.35±105.10	857.62±95.89	7.649	<0.001
ADAM9(pg/mL)	1.93±0.39	1.50±0.27	6.632	<0.001

表 3 不同预后 AMI 患者手术相关资料及用药情况比较 $[n(\%)]$

Table 3 Comparison of operation related data and drug use between AMI patients with different prognoses $[n(\%)]$

项目	死亡组 (<i>n</i> =30)	存活组 (<i>n</i> =85)	χ^2 值	<i>P</i> 值
罪犯血管			0.434	0.805
前降支	14(46.67)	35(41.18)		
回旋支	5(16.67)	13(15.29)		
右冠状动脉	11(36.67)	37(43.53)		
病变血管支数			1.858	0.395
1 支	6(20.00)	26(30.59)		
2 支	8(26.67)	25(29.41)		
3 支	16(53.33)	34(40.00)		
术前 TIMI 血流分级			1.699	0.428
0~1 级	5(16.67)	7(8.24)		
2 级	17(56.67)	54(63.53)		
3 级	8(26.67)	24(28.24)		
术后 TIMI 血流分级			3.728	0.053
2 级	4(13.33)	3(3.53)		
3 级	26(86.67)	82(96.47)		
用药情况				
他汀类	30(100.00)	82(96.47)	1.087	0.297
β 阻滞剂类	20(66.67)	47(55.29)	1.179	0.277
氯吡格雷	8(26.67)	17(20.00)	0.579	0.447
替格瑞洛	23(76.67)	67(78.82)	0.061	0.806
替罗非班	1(3.33)	2(2.35)	0.084	0.772

2.4 35岁以下AMI患者6个月内心源性死亡发生的影响因子分析

以是否发生心源性死亡为因变量,以高血压、血清Mb、GDF-15、ADAM9为自变量行

Logistic回归分析,结果显示血清Mb、GDF-15、ADAM9水平升高是35岁以下AMI患者6个月内心源性死亡发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

表4 35岁以下AMI患者6个月内心源性死亡发生的Logistic回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of 6-month cardiogenic death in AMI patients under 35 years old

相关因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
合并高血压	是=1,否=0	0.229	1.032	0.049	1.257(0.166~9.507)	0.825
Mb	原值输入	0.101	0.033	9.182	1.106(1.036~1.181)	0.002
GDF-15	原值输入	0.022	0.008	8.918	1.023(1.008~1.038)	0.003
ADAM9	原值输入	0.163	0.070	5.422	1.177(1.026~1.350)	0.020

2.5 35岁以下AMI患者血清Mb、GDF-15、ADAM9的关系

由Pearson相关性分析可知,35岁以下AMI患者血清Mb与GDF-15、ADAM9呈不同程度正相关($r=0.431$ 、 0.320 , $P<0.001$),GDF-15与ADAM9呈正相关($r=0.339$, $P<0.001$)。

2.6 血清Mb、GDF-15、ADAM9对35岁以下AMI患者6个月内心源性死亡发生的预测价值

血清Mb、GDF-15、ADAM9单独预测35岁以下AMI患者6个月内心源性死亡风险的AUC均 >0.7 ,且三者联合预测价值更高($P<0.05$)。见表5、图1。

表5 血清Mb、GDF-15、ADAM9对35岁以下AMI患者6个月内心源性死亡发生的预测价值

Table 5 Predictive value of serum Mb, GDF-15 and ADAM9 for the occurrence of 6-month cardiogenic death in AMI patients under 35 years old

指标	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	最佳截断值	95% CI	P值
Mb(g/L)	0.752	63.33	83.53	>110.80	0.663~0.828	<0.001
GDF-15(g/L)	0.762	56.67	84.71	>946.00	0.674~0.837	<0.001
ADAM9 (pg/mL)	0.720	53.33	89.41	>1.78	0.628~0.799	<0.001
联合	0.877	96.67	78.82		0.803~0.931	<0.001

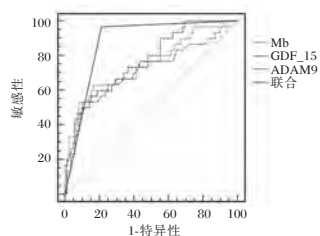


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curves

3 讨论

目前,已有较多公认的AMI血清标志物,本研

究所分析的血清Mb、GDF-15、ADAM9也是临床相对常见的AMI血清标志物。但既往的研究^[7]大多集中于老年患者,探究我国35岁以下青中年AMI患者血清Mb、GDF-15、ADAM9水平的临床研究相对少见。本研究发现,AMI患者血清Mb、GDF-15、ADAM9水平均明显升高。分析原因可能是,在AMI患者发病后的1.5~3 h内,在神经体液、机械刺激和生物活性分子的影响下,心肌间质纤维化率升高,心脏僵硬增加,心脏收缩力下降,加重心肌细胞损伤,使大量Mb被释放^[8];AMI发生后,为减轻缺血和心肌细胞再灌注引起的缺血组织损伤和心肌细胞凋亡,心肌细胞可诱导并分泌大量GDF-15^[9];而ADAM9之所以高于健康人,可能与AMI发生时引起的炎症反应有关^[10]。

本研究显示,死亡组高血压占比及血清Mb、GDF-15、ADAM9水平均高于存活组,推测血清Mb、GDF-15、ADAM9可能与35岁以下AMI患者心源性死亡发生具有一定联系。进一步分析显示,高血压与35岁以下AMI患者发生心源性死亡无明显相关性。过去有研究^[11]认为,长期高血压状态可增加患者左心负荷,导致心室肥厚,同时血压波动可影响心肌细胞供应血流,影响AMI患者预后,本研究结果与之相悖,可能与本研究纳入的均为35岁以下青中年AMI患者,高血压患病年限较短,受高血压影响较小有关。另外,本研究显示,血清Mb、GDF-15、ADAM9升高是35岁以下AMI患者发生心源性死亡的独立危险因素,各危险因素两两相关,提示Mb、GDF-15、ADAM9之间具有较好的协同反馈作用,可共同用于评价35岁以下AMI患者6个月内心源性死亡情况。其原因可能与血清Mb、GDF-15、ADAM9升高可加重心肌缺血损伤,加剧心功能障碍有关^[12-13]。本研究还发现,血清Mb、GDF-15、

ADAM9单独预测患者6个月内心源性死亡风险的AUC均>0.7,且三者联合预测价值更高,提示临床可通过早期联合此三项指标预测35岁以下AMI患者心源性死亡风险,这与以往报道结论^[14-15]相似。

综上所述,35岁以下AMI患者的血清Mb、GDF-15、ADAM9水平均明显升高,联合此三项指标检测对AMI患者短期心源性死亡发生有较好的预测价值。临床治疗中对于35岁以下患者出现血清Mb、GDF-15、ADAM9水平升高时,应警惕AMI及心源性死亡发生,及时进行干预。

参考文献

- [1] 刘欣,罗瑛. 35岁以下急性心肌梗死危险因素的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(7):856-861.
- [2] Tridamayanti A, Wasyanto T, Yasa A. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) as a Predictor of Major Adverse Cardiac Event in Acute Myocardial Infarction Patients [J]. Acta Med Indones, 2022, 54(2):238-246.
- [3] 蒋文英,谈珂岚,吴丹,等. 乳腺癌术后局部复发生存素、基质金属蛋白酶-9的表达[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(6):1183-1185.
- [4] 宋智勇,姜超,罗东雷,等. 急性冠脉综合征患者血清GDF-15、YKL-40及LDL-C/HDL-C与冠脉病变程度的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(35):59-61.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12):710-725.
- [6] Seguchi M, Sakakura K, Tsukui T, et al. Determinants of In-Hospital Death Among the Very Elderly with Acute Myocardial Infarction [J]. Int Heart J, 2020, 61(5):879-887.
- [7] 王琰,李永星,郭华,等. 半剂量替罗非班辅助经皮冠状动脉介入术治疗老年急性ST段抬高心肌梗死患者的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(5):70-74.
- [8] 杨坤,唐学文,唐杨,等. 急性心肌梗死后心力衰竭患者血清cTnI、MYO、BNP水平与心室重塑及预后的关系[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(5):4187-4190.
- [9] 江丽萍,陈金智,杨正,等. 生长分化因子-15在肥胖、糖尿病及心血管疾病中的作用[J]. 生理科学进展, 2021, 52(2):117-122.
- [10] Haoyuan MA, Yanshu LI. Structure, regulatory factors and cancer-related physiological effects of ADAM9 [J]. Cell Adh Migr, 2020, 14(1):165-181.
- [11] 左惠娟,杨红霞,南楠,等. 青年初发急性心肌梗死患者心肌梗死类型及危险因素变化趋势分析[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(4):329-334.
- [12] Kottwitz J, Bruno KA, Berg J, et al. Myoglobin for Detection of High-Risk Patients with Acute Myocarditis [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2020, 13(5):853-863.
- [13] 马冬璞,王天宝,刘毓,等. 血清生长分化因子15、骨膜蛋白与青年急性心肌梗死患者预后的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(7):667-670.
- [14] 陈赞赞,卢冬雨. 血清肌红蛋白联合SYNTAX-II评分对急性心肌梗死PCI术后近期预后的预测分析[J]. 中国急救医学, 2020, 40(10):961-965.
- [15] 陈才,程景林,王靓. 急性心肌梗死病人入院血清miR-126、ADAM9水平与短期预后的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(7):1257-1261.

(上接第1314页)

参考文献

- [1] 李宏彬,梁军. 维持性血液透析患者甲状腺功能、同型半胱氨酸与心血管病变的关系[J]. 武警医学, 2020, 31(1):55-58.
- [2] 李勇,齐丽翠,张然,等. 血清成纤维细胞生长因子21水平与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(33):4229-4233.
- [3] 赵俊丽,张婷,闵丹燕,等. 维持性血液透析患者血清骨硬化蛋白与冠脉钙化及心血管事件的关系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(3):208-214.
- [4] 王晓菁,陈海平. 慢性肾脏病定义及分期系统修订的进展-2012-KDIGO慢性肾脏病临床管理实践指南解读[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014(5):396-400.
- [5] 李连喜. 2017年成人甲状腺功能减退症诊治指南解读[J]. 世界临床药物, 2018, 39(12):793-799.
- [6] 李永伟,王福荣,胡珊,等. 慢性肾脏病血透患者血清FGF23水平的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(11):1018-1020.
- [7] 贾凤玉,孟建中. 慢性肾脏病(透析)患者的心血管疾病诊疗指南解读[J]. 中国血液净化, 2011, 10(10):570-575.
- [8] 陆敏艳,路阳,杨俊,等. 甲状腺功能正常的急性缺血性脑卒中患者甲状腺激素水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(2):203-205.
- [9] 张小坤,刘英华,王玉霞,等. 血清黏着斑激酶及左心室质量指数与老年急性ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后左心室重构的关系[J]. 中国医药, 2021, 16(4):494-497.
- [10] 彭霞. 维持性血液透析患者甲状腺功能减退及甲状腺结节的发病情况[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(6):950-951.
- [11] Gluvic ZM, Zafirovic SS, Obradovic MM, et al. Hypothyroidism and Risk of Cardiovascular Disease [J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(25):2065-2072.
- [12] Ho BB, Bergwitz C. FGF23 signalling and physiology [J]. J Mol Endocrinol, 2021, 66(2):R23-R32.
- [13] Jansson KP, Yu ASL, Stubbs JR. Contribution of phosphate and FGF23 to CKD progression [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2022, 31(4):306-311.
- [14] 刘云韦. 亚临床甲状腺功能减退症与心血管疾病的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(12):1268-1272.
- [15] 李琦晖,荀晓燕,邓舜天,等. 不同透析模式对尿毒症患者Hcy、FGF-23及血管的影响[J]. 重庆医学, 2020, 49(4):522-525, 530.

根治性子宫切除术结合盆腔淋巴结清扫术对宫颈癌患者血清CA-199、CA125、SCC-Ag水平的影响

许曼 李宣 杨方磊 江飞云*

[摘要] **目的** 探讨根治性子宫切除术结合盆腔淋巴结清扫术应用于宫颈癌患者的效果及对患者血清肿瘤标志物糖类抗原199(CA199)、糖类抗原125(CA125)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)水平的影响。**方法** 选取2018年1月至2023年6月期间于芜湖市第二人民医院接受手术治疗的118例宫颈癌患者资料,根据手术方式不同分为传统开腹组(42例,接受传统开腹根治性子宫切除术)和微创组(76例,接受腹腔镜下根治性子宫切除术联合盆腔淋巴结清扫术),比较两组手术效果及患者血清肿瘤标志物水平差异。**结果** 微创组手术时间较开腹组更长,术中出血量较开腹组少,住院时间、胃肠道恢复时间短于开腹组,差异均有统计学意义($t=6.881, 12.348, 21.622, 11.780, P<0.05$);与术前比较,术后两组血清CA-199、CA125、SCC-Ag水平均下降:术前>术后2周>术后1月,微创组术后各时间点上述指标水平均低于开腹组,差异有统计学意义($F=237.516, 8.733, 6.182, 251.616, 12.520, 7.069, 250.512, 14.554, 4.663, P<0.05$);微创组术后并发症总发生率低于开腹组,差异有统计学意义($\chi^2=4.116, P<0.05$)。**结论** 腹腔镜下根治性子宫切除术结合盆腔淋巴结清扫术治疗宫颈癌,可以优化手术效果,促进术后康复,提高安全性,改善预后。

[关键词] 宫颈癌;根治性子宫切除术;盆腔淋巴结清扫术;肿瘤标志物

Effect of radical hysterectomy combined with pelvic lymph node dissection on serum CA-199, CA125, and SCC-Ag levels in patients with cervical cancer

XU Man, LI Xuan, YANG Fanglei, JIANG Feiyun*

(Department of Gynecology, the Second People's Hospital of Wuhu City, Wuhu, Anhui, China, 241000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of radical hysterectomy combined with pelvic lymph node dissection and the effects on the levels of serum tumor markers [carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 125 (CA125), squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag)] in patients with cervical cancer. **Methods** Data from 118 patients with cervical cancer who underwent surgical treatment at the Second People's Hospital of Wuhu City from January 2018 to June 2023 were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups based on their surgical plan, 42 patients were classified into the traditional laparotomy group and underwent traditional radical hysterectomy, while 76 cases were included in the minimally invasive group and underwent laparoscopic radical hysterectomy combined with pelvic lymph node dissection. The surgical outcomes and serum tumor markers were compared between the two groups. **Results** The operation time for the minimally invasive group was longer than that of the traditional laparotomy group, but the amount of intraoperative blood loss was less. The hospital stay and gastrointestinal recovery time were shorter than that of the traditional laparotomy group, the differences were statistically significant ($t=6.881, 12.348, 21.622, 11.780, P<0.05$). Compared with pre-operation levels, the serum CA-199, CA125, and SCC-Ag levels in both groups decreased after surgery; before surgery >2 weeks after surgery >1 month after surgery. Furthermore, the levels of these indices in the minimally invasive group were conditionally lower than those in the laparotomy group at all time points after surgery ($F=237.516, 8.733, 6.182, 251.616, 12.520,$

基金项目:芜湖市卫健委科研项目(WHWJ20211y028)

作者单位:安徽省芜湖市第二人民医院妇科,安徽,芜湖 241000

*通信作者:江飞云, E-mail:fyjiang18055316872@163.com

7.069, 250.512, 14.554, 4.663, $P < 0.05$). The total incidence of postoperative complications in the minimally invasive group was lower than that in the traditional laparotomy group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.116$, $P < 0.05$). **Conclusion** Laparoscopic radical hysterectomy, combined with pelvic lymph node dissection in the treatment of cervical cancer, can optimize surgical outcomes, promote postoperative rehabilitation, enhance safety and improve prognosis.

[KEY WORDS] Cervical cancer; Radical hysterectomy; Pelvic lymph node dissection; Tumor marker

宫颈癌是妇科较为常见的一种恶性肿瘤,原发于女性生殖器官子宫颈部,目前已成为全球女性癌症致死的第四大原因,发病率逐年递增,而死亡率居高不下,严重威胁女性生命安全,影响其生存质量^[1]。临床宫颈癌治疗手段包括放射治疗、药物化疗、手术治疗等,对于早期宫颈癌患者,临床多以手术治疗为主。手术方式可有开腹、腹腔镜、经阴道联合腹腔镜及机器人等^[2]。其中开腹根治性子宫切除术是传统标准术式,随着医疗技术、手术器械的不断更新完善,腹腔镜也逐渐广泛应用于宫颈癌手术^[3]。根治性子宫切除术虽可将癌变病灶切除,但研究^[4]表明,术后仍有癌变淋巴结转移情况发生,影响手术效果,故进行盆腔淋巴结清扫具有重要临床意义。糖类抗原 199 (Carbohydrate antigen 199, CA199)、糖类抗原 125 (Carbohydrate antigen 125, CA125) 以及鳞状上皮细胞癌抗原 (Squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag) 等肿瘤标志物在各类恶性肿瘤中均有较高表达水平,对肿瘤临床诊断及预后判断有一定辅助作用^[5]。本研究将回顾性分析芜湖市第二人民医院接受根治性子宫切除术结合盆腔淋巴结清扫术治疗的宫颈癌患者疗效及对患者血清 CA-199、CA125、SCC-Ag 水平的影响,探讨其临床优势,以期对早期宫颈癌治疗提高更多临床数据参考,具体结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2018 年 1 月至 2023 年 6 月期间收治的宫颈癌患者资料 118 例。纳入标准:①经人乳头瘤病毒检测、宫颈细胞学检验、阴道镜活检等综合检查确诊宫颈癌患者^[6];②临床病理分期^[7] I a₂~II a₂ 期;③符合本研究相关手术指征,择期行手术治疗患者;④年龄 ≥ 18 岁,临床资料完整,对本研究知情同意、自愿参与。排除标准:①既往有阴道或盆腔相关手术史者;②合并其他部位恶性肿瘤或发生远处转移患者;③一般情况较差,合并心、肺等脏器功能严重障碍者;④伴有免疫性疾病、血液系统疾病患者。

根据手术方案不同将 118 例患者分为两组。开腹组:42 例,年龄 44(36~51)岁;病理类型^[8]包括 11 例腺癌、23 例鳞癌、8 例腺鳞癌;孕产史:3 例未育、13 例剖宫产、26 例自然分娩;病理分期: I a₂ 期 9 例、I b₁ 期 22 例、I b₂ 期 6 例、II a₁ 期 5 例。微创组:开腹组:76 例,平均年龄 45(37~54)岁;病理类型包括 19 例腺癌、43 例鳞癌、14 例腺鳞癌;孕产史:6 例未育、21 例剖宫产、49 例自然分娩;病理分期: I a₂ 期 16 例、I b₁ 期 33 例、I b₂ 期 12 例、II a₁ 期 15 例。两组基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

两组入院后均完善心电图、血生化等常规检查,术前 3 天进行阴道冲洗清洁,术前 8 h 禁食,术前 6 h 禁饮并进行灌肠处理,术前脐部消毒处理及备皮。两组均行气管插管,采用静脉全麻。

微创组:行腹腔镜下根治性子宫切除术结合盆腔淋巴结清扫术。患者头低脚高,呈膀胱截石位,于脐部建立 CO₂ 气腹,在左侧下腹部避开血管建立 2 个穿刺孔,于右侧下腹部麦氏点处再建立 1 个穿刺孔,分别置入腹腔镜、无损伤抓钳、分离钳等器械,进行腹腔及盆腔探查;盆腔淋巴结清扫:切开腰大肌表面腹膜及髂外血管鞘膜以切除双侧髂总淋巴结,再切除髂外血管于腰大肌间隙中闭孔淋巴结,接着依次切除下腔静脉、腹主动脉终末支淋巴结,必要时腹主动脉旁淋巴结也切除;根治性子宫切除:于阴道内置入举宫器,在腹腔镜下将子宫推至操作侧对侧,于近盆壁处切断圆韧带;将膀胱下推至宫颈外口 3~4 cm 处,分离膀胱及直肠侧间隙,露出子宫动脉及膀胱宫颈韧带,切断;下推输尿管,将膀胱、输尿管向外下方分离,将主韧带离断后凝结阴道侧后方血管,完成子宫切除,然后解除气腹。根据探查情况,可适度将阴道上段及旁侧组织同时切除,切除子宫、附件及盆腔淋巴结经阴道取出。然后生理盐水反复冲洗腹腔、盆腔,进行阴道残端缝合,并再次建立气腹,进行电凝止血,经检查无渗血、器械无误后缝合穿刺孔。

开腹组:行传统开腹根治性子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术。患者平卧,于下腹部正中处作一弧形切口,依次切开皮肤及各层组织,暴露腹腔,探查腹腔、盆腔组织以明确癌变未侵袭至浆膜、未发生腹腔种植,后切除子宫、盆腔淋巴结,方法同微创组,进行电凝止血,检查器械无遗漏,依次缝合关腹。

两组术后均予以常规广谱抗生素预防感染。

1.3 观察指标

①围术期指标:比较两组手术时间、术中出血量、胃肠道恢复时间、拔管时间、住院时长等。
②肿瘤标志物水平:术前、术后2周、术后1月时分别抽取5 mL患者空腹静脉血,3 500 r/min离心10 min(离心半径13.5 cm)后回收上清备检。采用酶联免疫吸附法检测血清糖类抗原199(CA199)、糖类抗原125(CA125)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)水平,试剂盒均购自德国新门子公司。
③术后并发症发生情况:统计两组术后1月并发症如:尿潴留、切口感染、慢性疼痛等情况发生率。

1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 21.0版本完成数据分析。计数资料采用 $n(\%)$ 形式描述,进行 χ^2 检验或Fisher's精确检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两组间比较用 t 检验,重复测量资料采用重复测量方差分析。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组围术期指标比较

两组围术期相关指标比较,微创组手术时间长于开腹组,但其术中出血量少于开腹组,术后胃肠道恢复时间及住院时间均微创组更短,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组围术期指标比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	手术时间(min)	术中出血量(mL)	胃肠道恢复时间(h)	住院时间(d)
开腹组	42	212.3±23.4	407.6±45.3	52.1±5.8	12.4±1.3
微创组	76	254.6±35.8	303.4±43.1	31.8±4.3	9.6±1.2
t 值		6.881	12.348	21.622	11.780
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组血清肿瘤标志物水平比较

术前两组间血清肿瘤标志物CA199、CA125、SCC-Ag水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后两组血清CA199、CA125、SCC-Ag水平呈下

降趋势:术后1月<术后2周,且微创组术后各时间点血清CA199、CA125、SCC-Ag水平均低于开腹组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组术前及术后血清CA199、CA125、SCC-Ag水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum CA199, CA125 and SCC-Ag levels between the two groups before and after surgery ($\bar{x} \pm s$)

	开腹组($n=42$)	微创组($n=76$)	t 值	P 值
CA199(U/mL)				
术前	75.78±20.13	78.25±21.42	0.613	0.541
术后2周	52.47±16.54 ^a	41.83±13.46 ^a	3.784	<0.001
术后1月	38.72±12.28 ^{ab}	30.12±5.43 ^{ab}	5.258	<0.001
F 值	237.516			
P 值	<0.001			
CA125(U/mL)				
术前	54.56±11.23	55.67±12.34	0.483	0.630
术后2周	44.68±8.97 ^a	36.59±7.43 ^a	5.254	<0.001
术后1月	29.42±6.44 ^{ab}	25.94±5.37 ^{ab}	3.136	0.002
F 值	251.616			
P 值	<0.001			
SCC-Ag($\mu\text{g/L}$)组				
术前	3.86±1.02	3.93±1.11	0.337	0.736
术后2周	2.64±0.89 ^a	2.14±0.73 ^a	3.291	0.001
术后1月	1.68±0.54 ^{ab}	1.12±0.26 ^{ab}	7.603	<0.001
F 值	250.512			
P 值	<0.001			

注:与术前比较,^a $P < 0.05$;与术后2周比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组术后并发症发生情况比较

微创组术后并发症总发生率较开腹组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组术后并发症发生情况比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	切口感染	尿潴留	慢性疼痛	淋巴囊肿	总发生率
开腹组	42	2(4.76)	2(4.76)	1(2.38)	1(2.38)	6(14.29)
微创组	76	0(0.00)	2(2.63)	0(0.00)	0(0.00)	2(2.63)
χ^2 值						
P 值						0.714 ^a

注:^aFisher's exact test。

3 讨论

宫颈癌是全球女性生命健康的一大威胁,多发于35岁及以上人群^[9]。随着国力强盛,各方面技术日益发展进步,宫颈癌筛查及人乳头状瘤病毒疫苗的研发上市和推广普及,以及医疗水平的不断提升,我国目前宫颈癌患者5年生存率相比此前有所提升,但病死率仍相对较高^[10]。相关指南中推荐宫颈癌早期患者(Ⅱb₂期以前),无手术禁忌

症的尽可能接受手术治疗,能最大程度获益,对疾病控制率高、预后亦较好^[11]。开腹入路是根治性子宫切除术的标准术式,但随着微创理念及医疗器械的精细化,腹腔镜手术应运而生,且在多种外科手术中得以广泛应用,具有创口微小、效率高、安全性良好的显著优势^[12]。

本研究结果显示,微创组手术时间长于开腹组,但其术中出血量小于开腹组,术后胃肠道恢复时间、住院时间均短于开腹组,术后患者出现切口感染、尿潴留、慢性疼痛等相关并发症的情况亦少于开腹组,与赵亚琼等^[13]研究结果一致。这表明相比传统开腹根治性子宫切除术,腹腔镜下根治性子宫切除联合盆腔淋巴结清扫术治疗宫颈癌更具优势。腹腔镜手术穿刺孔微小,大大减少了机体创伤,而且置入腹腔镜可以提供清晰的手术视野,探查更为完善精确,还具有放大作用,使得术者在子宫切除及淋巴结清扫操作中更有效避开细微结构组织,减少手术意外损伤,进而有效减少出血量。研究^[14]表明,多种恶性肿瘤包括宫颈癌的发生发展均与CA199含量的异常增加有关;CA125是一种大分子糖蛋白,其表达异常活跃同样与恶性肿瘤的发生、进展相关,且在宫颈癌筛查中是常用指标^[15];SCC-Ag是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族的一员,具有较强的特异性,主要由鳞癌细胞分泌,临床SCC-Ag水平检测常用作食道癌、卵巢癌、宫颈癌等辅助诊断及预后评估指标^[16]。这些肿瘤标志物水平检测不仅有助于宫颈癌的确诊,监测其水平变化也可对宫颈癌患者手术效果、恢复情况进行有效判断肿瘤,其水平越高术后复发风险越大。本研究结果显示,两组术前血清CA199、CA125、SCC-Ag水平不存在统计学差异,术后2周及术后1月两组血清CA199、CA125、SCC-Ag水平与术前相比逐渐下降,且微创组术后各时间点以上肿瘤标志物血清水平均明显低于开腹组,这提示腹腔镜下根治性子宫切除联合盆腔淋巴结清扫术对癌变组织病灶清除更彻底,治疗效果更为显著。手术联合盆腔淋巴结清扫术,一方面可以进一步诊断癌变是否发生淋巴转移,另一方面通过切除具有转移高风险的淋巴结,可以有效提升治疗效果,腹腔镜下淋巴结清扫更为彻底,进而有助于降低并在转移及复发风险,改善预后。

综上所述,腹腔镜下根治性子宫切除术结合盆腔淋巴结清扫术治疗宫颈癌,可显著减少手术出血量,缩短住院时间,有利于术后恢复,可以有

效降低患者血清CA199、CA125、SCC-Ag等肿瘤标志物水平,有助于改善预后,减少肿瘤转移及复发风险。

参考文献

- [1] 李小艳,李秋云.妇科门诊女性对宫颈癌认知及其影响因素研究[J].华南预防医学,2020,46(2):198-201.
- [2] 陈渝,王辉.化疗及手术对宫颈癌患者机体免疫功能的影响[J].肿瘤防治研究,2022,49(12):1276-1282.
- [3] 赵晓萌,蒋芳,向阳.微创手术在根治性宫颈切除中的应用现状及展望[J].中华医学杂志,2022,102(26):2050-2053.
- [4] Mabuchi S, Komura N, Kodama M, et al. Impact of lymphadenectomy in patients with locally recurrent or persistent cervical cancer treated with salvage hysterectomy [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2022,49(2):717-724.
- [5] 吕冰,曾凤娟,许晓丹,等. HPV感染对宫颈病变患者血清肿瘤标志物表达水平的影响[J].中华医院感染学杂志,2021,31(17):2638-2642.
- [6] 周琦,吴小华,刘继红,等.宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(6):613-622.
- [7] 梁金晓,林仲秋.《FIGO 2018 癌症报告》——子宫肉瘤诊治指南解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(12):1366-1371.
- [8] 王素琴,常青,李秀荣.75例老年宫颈癌的病理分型及其预后[J].中国老年学杂志,2017,37(21):5322-5323.
- [9] Qi X, Fu Y, Sheng J, et al. A novel ferroptosis-related gene signature for predicting outcomes in cervical cancer [J]. Bioengineered, 2021,12(1):1813-1825.
- [10] 刘文敏,付振明.宫颈癌预防与筛查研究进展[J].中国预防医学杂志,2022,23(9):713-720.
- [11] Marchand G, Masoud AT, Abdelsattar A, et al. Meta-analysis of laparoscopic radical hysterectomy, excluding robotic assisted versus open radical hysterectomy for early stage cervical cancer [J]. Sci Rep, 2023,13(1):273.
- [12] 李文慧,吴鸣,谭先杰.开腹与腹腔镜广泛子宫切除术对宫颈癌患者生活质量的影响[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(7):793-796.
- [13] 赵亚琼,曲丽霞.腹腔镜下保留盆腔神经广泛子宫切除术及盆腔淋巴结清扫术治疗宫颈癌(I A2~ I B1期)患者疗效观察[J].中国妇产科临床杂志,2022,23(5):467-469.
- [14] 唐阳,贾逸文,彭琼.血清和粪便CEA、CA199、AFP辅助诊断结肠癌的研究[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(10):1665-1668.
- [15] Xiao M, Zhang Z, Yu X, et al. Value of TCT combined with HPV and CA125 in early cervical cancer screening in a medical examination population [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022,68(9):160-164.
- [16] Ran C, Sun J, Qu Y, et al. Clinical value of MRI, serum SCCA, and CA125 levels in the diagnosis of lymph node metastasis and para-uterine infiltration in cervical cancer [J]. World J Surg Oncol, 2021,19(1):343.

外周血 PTH、CRP 表达水平对缺血性脑卒中患者预后评估价值

张翠云^{1*} 么蕊¹ 陈宏² 刘雅男¹

[摘要] 目的 探究外周血甲状旁腺激素(PTH)、C反应蛋白(CRP)表达水平对缺血性脑卒中患者预后的评估价值。方法 以2018年6月至2021年12月秦皇岛市工人医院116例缺血性脑卒中患者为研究对象,根据脑梗死面积将其分为腔隙性梗死(49例)、小梗死(44例)及大梗死(23例),比较不同梗死面积患者外周血 PTH、CRP 水平,分析其与梗死面积的相关性;根据发病3个月后的改良 Rankin 量表(mRS)评分将患者分为预后良好组(≤ 2 分)及预后不良组(> 2 分),分析外周血 PTH、CRP 水平对患者预后的预测价值及与不良预后发生的关系。结果 三组患者 PTH、CRP 水平比较,大梗死组患者 $>$ 小梗死组患者 $>$ 腔隙性梗死组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);外周血 PTH、CRP 水平与缺血性脑卒中患者梗死面积呈正相关($P < 0.05$);预后不良组外周血 PTH、CRP 水平高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$);外周血 PTH、CRP 水平联合检测预测患者预后的 AUC 大于 PTH 单独检测($P < 0.05$); $PTH \geq 12.82$ ng/L、 $CRP \geq 8.16$ mg/L 提示缺血性脑卒中患者预后不良($P < 0.05$)。结论 缺血性脑卒中患者外周血 PTH、CRP 水平与梗死面积相关,两者联合检测对患者预后具有评估价值。

[关键词] 甲状旁腺激素; C反应蛋白; 缺血性脑卒中

Evaluation value of peripheral blood PTH and CRP for prognosis of patients with ischemic stroke

ZHANG Cuiyun^{1*}, YAO Rui¹, CHEN Hong², LIU Yanan¹

(1. Department of Neurology, Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066200; 2. Department of Laboratory Medicine, Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066200)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the evaluation value of peripheral blood parathyroid hormone (PTH) and C-reactive protein (CRP) for prognosis of patients with ischemic stroke. **Methods** A total of 116 patients with ischemic stroke were enrolled as research subjects between June 2018 and December 2021. Based on different sizes of cerebral infarction, they were divided into a lacunar infarction group (49 cases), a small infarction group (44 cases) and a large infarction group (23 cases). The levels of peripheral blood PTH and CRP in patients with different degrees of infarction were compared, and the correlation with infarction size was analyzed. According to scores of modified Rankin Scale (mRS) at 3 months after onset, the patients were further divided into a good prognosis group (≤ 2 points) and a poor prognosis group (> 2 points). The predictive value of peripheral blood PTH and CRP for prognosis and their relationship with poor prognosis were analyzed. **Results** The PTH and CRP levels revealed a pattern of large infarction group $>$ small infarction group $>$ lacunar infarction group ($P < 0.05$). Peripheral blood levels of PTH and CRP were positively correlated with infarction size in patients with ischemic stroke ($P < 0.05$). The levels of peripheral blood PTH and CRP in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). The AUC of peripheral blood PTH

基金项目:秦皇岛市级科技计划项目(201703A115)

作者单位:1.秦皇岛市工人医院神经内科,河北秦皇岛 066200

2.秦皇岛市工人医院检验科,河北秦皇岛 066200

*通信作者:张翠云, E-mail: ZhangCY666123@163.com

combined with CRP for predicting prognosis was greater than that of PTH alone ($P < 0.05$). PTH ≥ 12.82 ng/L and CRP ≥ 8.16 mg/L were indicative of a poor prognosis in patients with ischemic stroke ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of peripheral blood PTH and CRP are correlated with the size of infarction in patients with ischemic stroke. The combined detection of the two indicators has evaluative value for the prognosis of patients.

[KEY WORDS] Parathyroid hormone; C-reactive protein; Ischemic stroke

缺血性脑卒中是一种常见的脑血管疾病,具有较高的复发率,是导致中老年人致残、致死的主要病因之一^[1]。相关研究^[2]指出,血管钙化是影响缺血性脑卒中发生的相关因素。血管钙化过程是矿物质沉积在血管系统所导致的动脉壁增厚和弹性丧失,与血管硬化及动脉粥样硬化斑块形成有关^[3]。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)可参与血管钙化的发生过程。PTH是一种肽类激素,可影响人体矿物质代谢,对于维持钙磷代谢和骨转换的稳态有着极为重要的作用。报道显示,缺血性脑卒中的发生与炎症反应的参与密不可分^[4]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种能与肺炎链球菌细胞壁中的C-多糖结合的急性时相反应蛋白,可参与局部或全身炎症反应。本研究旨在探究外周血 PTH、CRP 水平对缺血性脑卒中患者预后的评估价值,以期为该疾病的临床评估提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入2018年6月至2021年12月秦皇岛市工人医院116例缺血性脑卒中患者,以Adams分类法^[5]将脑梗死患者分为大梗死(梗死灶直径 >3 cm, 23例)、小梗死(梗死灶直径在1.5~3 cm间, 44例)、腔隙梗死(梗死灶直径 <1.5 cm, 49例)。大梗死组中男15例,女8例;年龄65~81岁,平均(73.09 \pm 3.15)岁;病灶部位:左13例、右10例;合并高血压13例、糖尿病7例。小梗死组中男24例,女20例;年龄66~85岁,平均(73.27 \pm 3.21)岁;病灶部位:左28例、右16例;合并高血压25例、糖尿病10例。腔隙梗死组中男29例,女20例;年龄66~83岁,平均(73.50 \pm 3.19)岁;病灶部位:左27例、右22例;合并高血压21例、糖尿病13例。三组临床资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经院伦理委员会审核通过(伦理批号:201803),患者及家属知情同意。

1.2 纳入标准

①符合缺血性脑卒中的诊断标准^[6];②年龄

≥ 65 岁;③临床资料完整者。

1.3 排除标准

①合并自身免疫性疾病患者;②合并甲状腺或甲状旁腺功能异常者;③合并严重感染性疾病患者;④近一周内有服用过影响 PTH、CRP 表达的药物者;⑤妊娠期或哺乳期女性;⑥合并肿瘤疾病患者。

1.4 方法

1.4.1 PTH、CRP 水平检测

于患者入院72 h内采集其晨起静脉血3 mL,应用GF-M3000型酶标仪,采用ELISA法检测患者外周血 PTH 水平,试剂盒由Rapidbio Lab提供;应用日本7180全自动生化分析仪,采用免疫透射比浊法检测患者 CRP 水平,放免试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司。

1.4.2 预后分组

根据发病3个月后的改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分^[7]将患者分为预后良好组(≤ 2 分)及预后不良组(> 2 分)。

1.5 观察指标

①比较不同梗死面积患者外周血 PTH、CRP 水平,分析其与梗死面积的相关性。②比较预后良好组及预后不良组外周血 PTH、CRP 水平,分析联合检测对患者预后的预测价值及与不良预后发生的关系。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据,计数资料采用($n, \%$)表示,采用 χ^2 检验比较组间差异;计量资料经正态检验后用($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验比较组间差异;采用 spearman 检验分析外周血 PTH、CRP 水平与患者梗死面积的相关性;采用 ROC 曲线分析外周血 PTH、CRP 水平对患者预后的预测价值,曲线下面积(Area under curve, AUC)大于0.8表示该检查方法对预后具有较高的预测价值;采用 logistic 回归分析外周血 PTH、CRP 水平与不良预后发生的关系。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同梗死面积患者外周血 PTH、CRP 水平比较

三组患者 PTH、CRP 水平比较,大梗死组患者>小梗死组患者>腔隙梗死组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同梗死面积患者外周血 PTH、CRP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of peripheral blood PTH and CRP among patients with different severities ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PTH (ng/L)	CRP (mg/L)
腔隙梗死	49	9.56±1.83	6.72±1.31
小梗死	44	12.31±2.15 ^a	8.49±1.76 ^a
大梗死	23	14.85±2.67 ^{ab}	10.05±2.19 ^b
F 值		52.650	33.814
P 值		<0.001	<0.001

注:与腔隙梗死组比较,^a $P<0.05$;与小梗死组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 外周血 PTH、CRP 水平与梗死面积的相关性分析

外周血 PTH、CRP 水平与缺血性脑卒中患者梗死面积呈正相关($r=0.426, 0.335, P<0.05$)。

2.3 预后良好组及预后不良组外周血 PTH、CRP 水平比较

预后不良组的外周血 PTH、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 预后良好组及预后不良组的外周血 PTH、CRP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of peripheral blood PTH and CRP levels between good prognosis group and poor prognosis group ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PTH (ng/L)	CRP (mg/L)
预后不良组	25	13.52±2.47	9.69±1.85
预后良好组	91	11.14±2.12	7.60±1.29
t 值		4.795	6.489
P 值		<0.001	<0.001

2.4 外周血 PTH、CRP 水平对预后的预测价值

外周血 PTH、CRP 水平联合检测预测患者预后的 AUC 大于 PTH 单独检测($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 外周血 PTH、CRP 水平对预后的预测价值

Table 3 Predictive value of peripheral blood PTH and CRP levels on prognosis

指标	截点值	AUC	SE 值	95% CI	P 值
PTH	12.82 ng/L	0.729 ^a	0.064	0.603~0.855	<0.001
CRP	8.16 mg/L	0.779	0.064	0.653~0.905	<0.001
联合		0.869	0.047	0.777~0.961	<0.001

注:与联合比较,^a $P<0.05$ 。

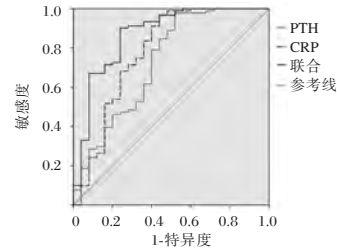


图 1 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

2.5 外周血 PTH、CRP 水平与预后的 logistic 回归分析

$PTH\geq 12.82$ ng/L, $CRP\geq 8.16$ mg/L 提示缺血性脑卒中患者预后不良($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

近年来研究^[8]发现,缺血性脑卒中的脑损伤程度与损伤级联反应有关,主要包括氧化应激、炎症反应等。相关报道^[9]也指出,炎症反应参与了初始脑血流中断引起的相应区域脑细胞死亡及后期脑组织的修复过程。CRP 是一种典型的急性期蛋白,其合成分泌与致炎症性细胞因子有着密切关联,可与干扰素等协同作用,促进单核细胞、组织因子表达,导致动脉粥样硬化血栓形成。研究^[10]发现,PTH 可增加血管平滑肌增殖及血管钙化,并能促进炎症反应的发生。PTH 与多种心血管疾病发生有关,PTH 升高可加重内皮功能障碍,使血管僵硬、钙化,大动脉弹性降低,进而增加心血管疾病发生风险^[11]。本研究结果显示,缺血性脑卒中患者外周血 PTH、CRP 水平随病情的加重呈增高趋势,外周血 PTH、CRP 水平与缺血性脑卒中患者

表 4 外周血 PTH、CRP 水平与预后的 logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of peripheral PTH and CRP levels and prognosis

指标	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
PTH	≥ 12.82 ng/L=1, < 12.82 ng/L=0	1.111	0.268	17.185	3.037	1.796~5.136	<0.001
CRP	≥ 8.16 mg/L=1, < 8.16 mg/L=0	0.587	0.166	12.504	1.799	1.299~2.490	<0.001
常量		-1.709	0.353	23.439	0.181	0.091~0.362	<0.001

梗死面积呈正相关,这主要与缺血性损伤发生时,在炎症调节和应激反应的共同作用下炎症因子和抗炎因子大量释放有关。

脑血管疾病是引起患者死亡和残疾的重要因素。近年来,随着医学检验的发展,有关缺血性脑卒中的生化标志物在患者病情进展及预后评估中的研究也越来越多。有报道^[12]发现,炎症在动脉粥样硬化和缺血事件的发生发展过程有着重要作用,炎性介质可用于脑卒中患者预后的临床评估中。当出现脑卒中时,机体发生急性时相反应,分泌大量炎性介质。CRP是常见的炎性因子,对血管内皮细胞有着直接致炎作用^[13]。本研究发现,预后不良患者的外周血 PTH、CRP 水平较高。其原因在于,CRP 可通过激活补体途径参与炎症反应和组织损伤,促进血栓形成;PTH 可刺激淋巴细胞和血管平滑肌细胞的细胞因子释放,从而影响心血管系统^[14]。两者异常升高可进一步加重脑损伤严重程度,进而影响患者预后。炎症反应可损伤脑血管内膜,导致脑动脉粥样硬化,进而影响患者恢复^[15]。本研究结果显示,PTH、CRP 升高提示患者预后不良,分析原因:PTH 可通过刺激淋巴细胞和血管平滑肌细胞释放细胞因子,间接参与动脉粥样斑块的形成及不稳定斑块的破裂;CRP 对血管内皮细胞有着直接致炎作用,可调节巨噬细胞摄入低密度脂蛋白,形成泡沫细胞,并能刺激巨噬细胞产生血栓前组织因子,诱导血管细胞黏附分子的表达,促进黏附分子释放,启动动脉粥样硬化,进而影响患者预后。进一步研究结果显示,外周血 PTH、CRP 水平联合检测预测患者预后的 AUC 大于 PTH 单独检测,且 AUC 值大于 0.8,表明联合检测对患者预后具有预测价值。

综上所述,缺血性脑卒中患者外周血 PTH、CRP 水平与梗死面积相关,且两者联合检测对患者预后具有评估价值。

参考文献

- [1] Ye Z, Jin Y, Li H, et al. Association of Tim-4 expression in monocyte subtypes with clinical course and prognosis in acute ischemic stroke patients [J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(9): 906-916.
- [2] Gui X, Wang L, Wu C, et al. Prognosis of Subtypes of Acute Large Artery Atherosclerotic Cerebral Infarction by Evaluation of Established Collateral Circulation [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(11): 105232.
- [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] Melhus H, Michaëlsson K, Larsson SC. Serum Parathyroid Hormone and Risk of Coronary Artery Disease: Exploring Causality Using Mendelian Randomization [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11): 5595-5600.
- [5] Park KY, Chung PW, Kim YB, et al. Serum Vitamin D Status as a Predictor of Prognosis in Patients with Acute Ischemic Stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 40(1/2): 73-80.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-256.
- [7] Liu Y, Chen Y. Effect of intracranial collateral circulation on prognosis of mechanical thrombectomy in patients with acute cerebral infarction [J]. *Asian J Surg*, 2021, 44(11): 1482-1483.
- [8] Shao JX, Ling YA, Du HP, et al. Comparison of hemodynamic changes and prognosis between stenting and standardized medical treatment in patients with symptomatic moderate to severe vertebral artery origin stenosis [J]. *Medicine*, 2019, 98(13): e14899.
- [9] 蒋月丽,解龙昌,梁冬,等. Lp-PLA2、TNF- α 及 CRP 在急性缺血性脑卒中患者中的表达及意义 [J]. *西部医学*, 2019, 31(11): 1709-1714.
- [10] Pawluk H, Grześ G, Kołodziejaska R, et al. Effect of IL-6 and hsCRP Serum Levels on Functional Prognosis in Stroke Patients Undergoing IV-Thrombolysis: Retrospective Analysis [J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15(9): 1295-1303.
- [11] 姜柳米,王进平,张敏,等.急性缺血性脑卒中患者血清 NSE、hs-CRP 水平与脑梗死体积、NIHSS 评分的关系及临床指导意义 [J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(2): 132-135.
- [12] 金晓娜,周宝珍,张党锋.急性脑卒中患者医院感染后血清 PCT 及 CRP 动态变化分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(23): 3553-3556.
- [13] Cai Z, He W, Zhuang FJ, et al. The role of high high-sensitivity C-reactive protein levels at admission on poor prognosis after acute ischemic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(5): 423-429.
- [14] Lin F, Chen Y, Wan M, et al. High-sensitivity C-reactive protein as an indicator of ischemic stroke in patients with isolated acute vestibular syndrome: Retrospective observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(48): e18097.
- [15] Xu R, Fan Z. Response by Xu and Fan to Letter Regarding Article, "High-Sensitivity CRP (C-Reactive Protein) Is Associated With Incident Carotid Artery Plaque in Chinese Aged Adults" [J]. *Stroke*, 2019, 50(11): e324.

苯磺酸瑞马唑仑对甲状腺癌根治术患者的影响及作用机制研究

黄松梅* 刘娟 金青

[摘要] **目的** 探究苯磺酸瑞马唑仑对甲状腺癌根治术患者的影响及作用机制。**方法** 选取2022年4月至2023年5月在青岛市城阳区人民医院行甲状腺癌根治术的患者147例,按随机数表法对入组患者进行分组,分为研究组(麻醉诱导期给与苯磺酸瑞马唑仑+舒芬太尼+苯磺阿曲库铵)74例、对照组(麻醉诱导期给与丙泊酚+舒芬太尼+苯磺阿曲库铵)73例,比较两组患者不同时间[术前(T_0)、麻醉后1 min(T_1)、麻醉后5 min(T_2)、气管插管时(T_3)、麻醉后1h(T_4)、麻醉后2h(T_5)、苏醒时(T_6)]的术中体征;比较两组患者的术后恢复情况、炎症应激指标、JAK/STAT信号通路分子表达水平以及不良反应发生率。**结果** 两组患者的平均动脉压(MAP)、心率(HR)差异均有统计学意义(MAP: $F_{研究组}=78.227$, $F_{对照组}=28.302$; HR: $F_{研究组}=17.393$, $F_{对照组}=4.332$, $P<0.05$),研究组 T_{1-3} 时MAP高于对照组, T_{2-4} 时HR高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者术后意识恢复、拔管时间、定向力回复时间、拔管后Ramsay镇静评分差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者术后血清肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素(IL)6、IL-10、JAK2、STAT3水平均升高(均 $P<0.05$),且研究组均低于对照组($P<0.05$);两组总不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 苯磺酸瑞马唑仑对甲状腺癌根治术患者具有较好的麻醉镇静效果,亦能够减轻患者术后应激反应和炎症反应,其机制可能与调控JAK/STAT信号通路相关。

[关键词] 甲状腺癌根治术;苯磺酸瑞马唑仑;应激反应;炎症反应;JAK/STAT信号通路

Effects and mechanism of remimazolam besylate on patients undergoing radical thyroidectomy

HUANG Songmei*, LIU Juan, JIN Qing

(Department of Anesthesiology, Qingdao Chengyang People's Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects and mechanism of remazolam besylate on patients undergoing radical thyroidectomy. **Methods** 147 patients who underwent radical thyroidectomy at Qingdao Chengyang People's Hospital from April 2022 to May 2023 were selected and grouped using the random number table method. The study group consisted of 74 cases (remimazolam besylate + sufentanil + atracurium besylate during anesthesia induction), while the control group had 73 cases (propofol + sufentanil + atracurium besylate during anesthesia induction). Intraoperative signs were recorded at different time points: before surgery (T_0), 1 minute after anesthesia (T_1), 5 minutes after anesthesia (T_2), at endotracheal intubation (T_3), 1 hour after anesthesia (T_4), 2 hours after anesthesia (T_5), and at recovery (T_6). Additionally, postoperative recovery status, inflammatory stress indicators, JAK/STAT signaling pathway molecules, incidence rates of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** There were statistical differences in mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) between groups (MAP: $F_{study\ group}=78.227$, $F_{control\ group}=28.302$; HR: $F_{study\ group}=17.393$, $F_{control\ group}=4.332$, $P<0.05$). The MAP in the study group at T_{1-3} was higher than that in the control group, and the HR at T_{2-4} was also higher than that in the control group ($P<0.05$). There were no statistical differences in postoperative consciousness recovery time, extubation time, orientation recovery time and Ram-

基金项目:山东省医学会舒适化医疗-基层优化专项资金项目(YXH2022ZX04239)

作者单位:青岛市城阳区人民医院麻醉科,山东,青岛266000

*通信作者:黄松梅, E-mail: yanjisonsong@163.com

say sedation score after extubation between the two groups ($P>0.05$). The difference in VAS score from the aspect of time-point was statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum epinephrine (E), norepinephrine (NE), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-10, JAK and STAT in both groups increased after surgery ($P<0.05$), and the levels in the study group after surgery were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistical difference in the total incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Remimazolam besylate has a strong anesthetic and sedative effect on patients undergoing radical thyroidectomy. It can help to alleviate the postoperative stress response and inflammatory response. The mechanism of action may be related to the regulation of the JAK/STAT signaling pathway.

[KEY WORDS] Radical thyroidectomy; Remimazolam besylate; Stress response; Inflammatory response; JAK/STAT signaling pathway

近年来我国甲状腺癌的发病率逐渐升高, 2022年我甲状腺癌的预估发病率例数为46.61万例^[1]。绝大部分甲状腺癌以外科治疗为主, 丙泊酚+舒芬太尼是常用的静脉麻醉药物组合, 虽能快速起效, 但作用时依赖于患者的肝肾功能, 并对患者呼吸循环有一定影响。苯磺酸瑞马唑仑是近年来新开发的苯二氮卓类药物, 能够作用于 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)A型受体, 具有清除率高、稳态分布容积较小、半衰期较短等特点, 在肝、肾功能不全的患者中无需调整剂量, 广泛用于程序镇静^[2]。既往研究^[3]表明, 苯磺酸瑞马唑仑与舒芬太尼联合用于全麻患者时具有较好的麻醉镇静效果。本文探讨了苯磺酸瑞马唑仑对甲状腺癌根治术患者围手术期应激反应的作用及其可能的机制, 报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2022年4月至2023年5月在青岛市城阳区人民医院行甲状腺癌根治术的患者为研究对象。纳入标准: ①符合甲状腺癌相关诊断标准, 经术后病理检查证实, 符合甲状腺癌根治术指征^[4]; ②美国麻醉医师协会分级(American Society of Anesthesiologists, ASA)为I~II级^[5]; ③患者及家属对本研究知情同意。排除标准: ①合并严重心、肺等脏器功能不全、甲状腺功能亢进、减退或其他恶性肿瘤; ②合并精神疾病异常; ③既往6个月有手术史; ④对术中使用药物过敏。纳入符合上述标准的147例患者, 按随机数表法分为研究组74例、对照组73例。两组一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。见表1。本研究经医院伦理委员会批准, 伦理编号: YXH2022ZX04239。

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

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

项目	对照组($n=73$)	研究组($n=74$)	χ^2/t 值	P 值	
性别	男	22(30.14)	25(33.78)	0.225	0.635
	女	51(69.86)	49(66.22)		
年龄(岁)		52.74 \pm 5.71	51.88 \pm 6.15	0.878	0.381
BMI(kg/m ²)		22.99 \pm 1.81	23.08 \pm 1.29	0.348	0.728
ASA分级	I级	39(53.42)	32(43.24)	1.526	0.217
	II级	34(46.58)	42(56.76)		

1.2 麻醉方法

两组患者均完善相关检查, 择期行甲状腺癌根治术, 术前禁食12 h, 禁饮6 h, 采用全身麻醉, 麻醉诱导前静脉注射东莨菪碱0.3 mg, 进入手术室后建立静脉通路, 术中监测各项生命体征。麻醉诱导: 对照组采用静脉注射丙泊酚(北京费森尤斯卡比医药, J20171057)2.0 mg/kg+舒芬太尼(宜昌人福药业, H20205068)0.5 μ g/kg, 并给予顺式苯磺酸阿曲库铵(江苏恒瑞医药, H20060869)0.15 mg/kg 静脉注射松弛肌肉。研究组采用苯磺酸瑞马唑仑(宜昌人福药业, H20200006)0.2 mg/kg+舒芬太尼(宜昌人福药业, H20205068)0.5 μ g/kg+顺式苯磺酸阿曲库铵0.15 mg/kg 静脉注射。所有患者在麻醉诱导给药完成后进行气管插管, 呼吸机参数: 吸呼比1:2, 吸氧浓度0.6, 潮气量6~8 mL/kg。麻醉维持: 两组术中予以丙泊酚5~8 mg/(kg·h)、瑞芬太尼(宜昌人福药业, H20030199)1~2 μ g/(kg·h)静脉输注维持麻醉, 术后立即停止使用麻醉药物。若术中HR<45次/分, 给予阿托品0.5 mg 静脉注射; 术中收缩压<80 mmHg 或平均动脉压(MAP)<60 mmHg, 给与去氧肾上腺素10 μ g。

1.3 观察指标

1.3.1 术中体征

检测两组患者检测两组患者术前(T_0)、麻醉后

1 min (T₁)、麻醉后 5 min (T₂)、气管插管时 (T₃)、麻醉后 1 h (T₄)、麻醉后 2 h (T₅)、苏醒 (T₆) 平均动脉压 (Mean Arterial Pressure, MAP)、心率 (Heart Rate, HR)、血氧饱和度 (SpO₂) 差异。

1.3.2 术后恢复情况

比较两组患者术后意识恢复时间、拔管时间、定向力恢复时间、拔管后 Ramsay 镇静评分^[6], 该评分为 1~6 分, 分数越高表明镇静程度越高。

1.3.3 血清指标检测

在术前、术后 6 h 分别采集患者空腹静脉血, 离心后收集血清, 采用激素免疫法检测血清肾上腺素 (Epinephrine, E)、去甲肾上腺素 (Norepinephrine, NE) 水平, 酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、Janus 激酶 2 (Janus kinase-1, JAK2)、信号转导和转录激活因子 3 (Signaltransducer and activator of transcription 3, STAT3) 水平后比较两组间差异。

1.3.4 不良反应

观察并比较两组术后头晕、恶心呕吐、皮肤瘙痒、呼吸抑制等不良反应发生情况差异。

1.4 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 24.0 软件, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间采用方差分析, 组间进一步有差异采用 LSD-*t* 检验, 两组间比较采用配对样本 *t* 检验, 计数资料用 *n*(%) 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率, *P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 术中体征比较

两组患者的 MAP、HR 差异均有统计学意义 (*P*<0.05), 研究组 T₁₋₃ 时 MAP 高于对照组, T₂₋₄ 时 HR 高于对照组, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 2。

2.2 术后恢复情况比较

两组患者术后意识恢复、拔管时间、定向力恢复时间、拔管后 Ramsay 镇静评分差异无统计学意义 (*P*>0.05)。见表 3。

表 2 两组术中体征比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	时间	MAP (mmHg)	HR (次/分)	SpO ₂ (%)
对照组	73	T ₀	91.02±4.87	78.44±5.28	98.35±0.44
		T ₁	84.20±3.91 ^a	74.87±5.78 ^a	98.39±0.39
		T ₂	82.68±3.60 ^{ab}	73.94±4.13 ^a	98.32±0.38
		T ₃	81.47±3.82 ^{abc}	74.79±4.62 ^a	98.38±0.46
		T ₄	87.62±3.83 ^{abcd}	75.26±4.63 ^a	98.49±0.25
		T ₅	90.85±3.82 ^{bcde}	79.67±3.12 ^{bcde}	98.41±0.32
<i>F</i> 值		78.227	17.393	1.718	
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.129	
研究组	74	T ₀	91.51±4.03	77.81±5.34	98.37±0.40
		T ₁	87.42±3.30 ^{af}	76.25±4.85 ^a	98.41±0.38
		T ₂	87.63±3.45 ^{af}	75.62±4.83 ^{af}	98.32±0.29
		T ₃	86.35±3.85 ^{abcf}	75.90±4.26 ^{af}	98.47±0.36
		T ₄	87.82±3.52 ^{abd}	76.92±4.64 ^{af}	98.38±0.44
		T ₅	91.38±3.09 ^{bcde}	78.53±4.32 ^{bcde}	98.42±0.47
<i>F</i> 值		28.302	4.332	1.233	
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.292	

注: 与 T₀ 比较, ^a*P*<0.05; 与 T₁ 比较, ^b*P*<0.05; 与 T₂ 比较, ^c*P*<0.05; 与 T₃ 比较, ^d*P*<0.05; 与 T₄ 比较, ^e*P*<0.05; 与对照组比较, ^f*P*<0.05。

2.3 炎症应激指标比较

两组患者术后 6 h 的血清 E、NE、TNF-α、IL-6 水平均升高, 但研究组均低于对照组, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 4。

表 4 两组患者应激反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of stress response indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术后意识恢复时间 (min)	拔管时间 (min)	术后定向力恢复时间 (min)	拔管后 Ramsay 镇静评分
对照组	73	6.45±1.32	6.45±1.18	10.89±2.68	3.26±0.68
研究组	74	6.56±1.69	6.23±1.35	10.71±3.43	3.30±0.79
<i>t</i> 值		0.439	1.051	0.354	0.328
<i>P</i> 值		0.661	0.294	0.724	0.742

注: 与术前比较, ^a*P*<0.05。

2.4 JAK/STAT 信号通路分子表达水平比较

两组患者术后 6 h 血清 JAK2、STAT3 水平均升高, 但研究组术后 6 h 血清 JAK2、STAT3 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 5。

表 3 两组患者术后恢复情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of postoperative recovery status between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	E (ng/mL)		NE (ng/mL)		TNF-α (ng/mL)		IL-6 (pg/mL)	
		术前	术后 6 h	术前	术后 6 h	术前	术后 6 h	术前	术后 6 h
对照组	73	64.18±10.91	137.36±14.13 ^a	121.18±12.13	192.70±19.25 ^a	1.03±0.05	3.27±0.45 ^a	96.64±23.36	201.42±35.32 ^a
研究组	74	63.98±10.33	95.91±11.89 ^a	119.87±13.85	147.53±14.28 ^a	1.02±0.04	2.59±0.25 ^a	94.26±21.45	161.09±30.17 ^a
<i>t</i> 值		1.826	19.254	0.610	16.172	1.340	11.345	0.644	7.447
<i>P</i> 值		0.070	<0.001	0.543	<0.001	0.182	<0.001	0.520	<0.001

表5 两组患者 JAK/STAT 信号通路分子表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of expression levels of JAK/STAT signaling pathway molecules between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	JAK2(pg/mL)		STAT3(pg/mL)	
		术前	术后 6 h	术前	术后 6 h
对照组	73	13.71±3.62	25.09±6.32 ^a	0.93±0.27	1.54±0.48 ^a
研究组	74	14.43±3.11	19.46±5.85 ^a	0.91±0.22	1.13±0.25 ^a
t 值		1.294	5.606	0.492	6.508
P 值		0.198	<0.001	0.623	<0.001

注:^a与术前比较,^aP<0.05。

2.5 不良反应比较

两组患者总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

表6 两组患者不良反应比较 [$n(\%)$]Table 6 Comparison of adverse reactions between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	头晕	恶心呕吐	皮肤瘙痒	呼吸抑制	合计
对照组	73	2(2.74)	2(2.74)	1(1.37)	2(2.74)	7(9.46)
研究组	74	1(1.35)	2(2.70)	1(1.35)	0(1.35)	4(5.41)
χ^2 值						0.884
P 值		0.620 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a	0.245 ^a	0.347

注:^a为 Fisher 精确概率。

3 讨论

苯磺酸瑞马唑仑是一种短效 GABAA 受体激动剂,镇静效果优于咪达唑仑,且几乎无药物成瘾性^[7]。在既往研究^[8]中,苯磺酸瑞马唑仑在全身麻醉中的作用不劣于丙泊酚,注射痛较小,且其麻醉镇静作用可被苯二氮卓类拮抗药氟马西尼逆转,比丙泊酚更为安全可控。肖兴鹏等^[9]研究发现,采用瑞马唑仑进行麻醉诱导的患者血压、心率变化幅度及并发症发生率低于丙泊酚麻醉患者,两种药物的麻醉时间及恢复时间相近。本研究结果也显示,研究组 T_{1-3} 时 MAP 高于对照组, T_{2-4} 时 HR 高于对照组,但两组术中 SpO_2 、术后意识恢复、拔管时间、定向力恢复时间、拔管后 Ramsay 镇静评分无显著差异,与上述研究结果相似,表明苯磺酸瑞马唑仑在全身麻醉的有效性和安全性较好。分析原因,苯磺酸瑞马唑仑具有丙泊酚和咪达唑仑的优点,与阿片类药物联用的协同作用能够增强其麻醉、镇痛效果^[10],故能产生较好的麻醉效果,术后恢复情况相近;而苯磺酸瑞马唑仑对术中血流动力学影响较小,丙泊酚用于全身麻醉易对循环系统产生抑制作用,故对照组 MAP、HR 在围手术

期波动较大。

应激状态与下丘脑-垂体-肾上腺轴相关,外科手术损伤可引发机体应激,导致炎性因子和相关激素水平紊乱^[11]。JAK/STAT 信号通路参与细胞增殖、分化、免疫调节、炎症反应等多种生物过程^[12]。杨洁等^[13]研究发现腹腔镜下肝切除术患者术后炎性因子水平降低可能与抑制 JAK/STAT 信号通路相关,提示 JAK/STAT 信号通路可能参与术后应激反应与炎症反应的发生。本研究中,研究组术后血清 E、NE、TNF- α 、IL-6、水平均低于对照组,与黄青青等^[14]、Tang 等^[15]的研究结果均一致,表明苯磺酸瑞马唑仑减轻甲状腺癌根治术患者术后应激反应和炎症反应的作用优于丙泊酚。本研究中,研究组患者术后血清 JAK2、STAT3 水平均低于对照组,表明苯磺酸瑞马唑仑减轻患者术后炎症反应的作用机制可能与抑制 JAK/STAT 信号通路相关。分析原因,外科手术后 JAK/STAT 信号通路激活可能加剧术后应激和炎症反应,导致 TNF- α 、IL-6 等炎性因子水平升高,苯磺酸瑞马唑仑可能通过抑制该信号通路的激活,从而减少炎症因子的释放,其较强的镇静作用也能够有效降低术后应激反应,从而减少 E、NE 等激素分泌。最后本研究评估了苯磺酸瑞马唑仑的药物安全性,发现其不良反应发生率与丙泊酚相当,证实了苯磺酸瑞马唑仑在全身麻醉中的安全性。

综上所述,苯磺酸瑞马唑仑对甲状腺癌根治术患者具有较好的麻醉镇静效果,亦能够减轻患者术后应激反应和炎症反应,其机制可能与调控 JAK/STAT 信号通路相关。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 窦豆,栗亚茹,王璐,等. 新型镇静药物瑞马唑仑的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(3): 453-457.
- [3] 乔迎帅,冯爱敏,张震,等. 联合舒芬太尼时瑞马唑仑抑制气管插管心血管反应的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(10): 1034-1037.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(1): 1-15.
- [5] 曾因明主审,杨拔贤,李文志主编. 《麻醉学》(第3版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 8-10.

(下转第 1336 页)

齐拉西酮与利培酮治疗精神分裂症对患者认知功能及血清GABA、INH、Ach水平的影响

王凤杰* 李涛 孟凡娇

[摘要] **目的** 分析精神分裂症患者应用齐拉西酮、利培酮治疗后其认知功能、 γ -氨基丁酸(GABA)、抑制素(INH)、乙酰胆碱(Ach)等变化情况。**方法** 采用随机数字表法将100例于2020年6月至2023年6月,从河北省唐山市第五医院精神科选取的精神分裂症患者分为试验组和对照组,各50例。试验组和对照组分别口服盐酸齐拉西酮片、利培酮片,疗程均为2个月。比较两组疗效(治疗2个月后)、精神症状评分、认知功能、神经递质水平(治疗前和治疗2个月后)及安全性(治疗期间)。**结果** 试验组治疗2个月后总有效率为92.00%,高于对照组的76.00%,差异有统计学意义($\chi^2=4.762, P<0.05$)。两组治疗2个月后较治疗前比较,阳性、阴性、精神病理性症状评分及总分和血清INH、Ach水平降低,试验组较对照组更低,差异有统计学意义($t=9.449, 5.243, 20.206, 17.310, 15.229, 7.345, P<0.05$);两组治疗2个月后较治疗前比较,即刻、延迟、视觉、延迟视觉记忆评分及总分和血清GABA水平升高,试验组较对照组更高,差异有统计学意义($t=10.657, 4.413, 3.655, 6.451, 25.120, 11.356, P<0.05$)。治疗期间,试验组不良反应发生率为5.00%,低于对照组的26.00%($\chi^2=4.336, P<0.05$)。**结论** 相比利培酮,齐拉西酮可明显升高精神分裂症患者血清GABA水平,降低其血清INH、Ach水平,改善神经功能,同时可改善患者精神症状及认知功能,提高疗效,但二者安全性相当。

[关键词] 精神分裂症;齐拉西酮;利培酮;认知功能; γ -氨基丁酸;抑制素;乙酰胆碱

Effects of ziprasidone and risperidone in the treatment of schizophrenia on patients' cognitive function and serum GABA, INH, and Ach levels

WANG Fengjie*, LI Tao, MENG Fanjiao

(Department of Psychiatry, Fifth Hospital of Tangshan City, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the changes in cognitive function, γ -aminobutyric acid (GABA), inhibin (INH), and acetylcholine (Ach) in patients with schizophrenia after applying ziprasidone and risperidone treatment. **Methods** A randomized numerical table method was used to divide 100 patients with schizophrenia selected from the psychiatric department of the Fifth Hospital of Tangshan City, Hebei Province, from June 2020 to June 2023 into a test and a control group of 50 cases each. The test and control groups were orally administered ziprasidone hydrochloride tablets and risperidone tablets, respectively, for a period of 2 months. Compare the efficacy (2 months after treatment), psychiatric symptom scores, cognitive function, neurotransmitter levels (before treatment and 2 months after treatment), and safety (during treatment) between two groups. **Results** After 2 months of treatment, the total effective rate of the experimental group was 92.00%, which was higher than 76.00% of the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.762, P<0.05$). Comparison between the two groups after 2 months of treatment and before treatment, the positive, negative, psychopathological symptom scores, total scores, and serum INH and Ach levels were lower, and were lower in the experimental group compared to the control group, and the difference

基金项目:河北省省级科技计划自筹经费项目(182777154)

作者单位:河北省唐山市第五医院精神科,河北,唐山063000

*通信作者:王凤杰, E-mail: WFFJ13383157966@163.com

was statistically significant ($t=9.449, 5.243, 20.206, 17.310, 15.229, 7.345, P<0.05$). Comparison between the two groups after 2 months of treatment and before treatment, the immediate, delayed, visual, delayed visual memory scores, total scores, and serum GABA levels were higher, and were higher in the experimental group compared to the control group, with statistically significant differences ($t=10.657, 4.413, 3.655, 6.451, 25.120, 11.356, P<0.05$). During the treatment period, the incidence of adverse reactions in the experimental group was 5.00%, lower than the control group's 26.00% ($\chi^2=4.336, P<0.05$). **Conclusion** Compared with risperidone, ziprasidone could significantly increase the serum GABA level in patients with schizophrenia, reduce serum INH and Ach levels, improve neurological, mental symptoms and cognitive function of patients, and improving efficacy, the safety of the two are equivalent.

[KEY WORDS] Schizophrenia; Ziprasidone; Risperidone; Cognitive function; γ -aminobutyric acid; Inhibin; Acetylcholine

精神分裂症病情迁延难愈、易复发,为临床精神科常见病,且患者多存在攻击行为,对患者生活质量及社会安全造成严重威胁^[1]。目前,药物仍是临床治疗精神分裂症常用手段,其中利培酮可在一定程度上改善患者的阳性症状,但其对病情严重者疗效不明显,且其单用的远期疗效仍不够理想^[2]。齐拉西酮具有起效快、耐受性好等特点,其作为非典型抗精神病药物,可快速控制精神分裂症患者的激越症状^[3]。既往已有关于齐拉西酮和利培酮治疗精神分裂症的研究^[4]。本研选取100例精神分裂症患者进行研究,旨在探索齐拉西酮与利培酮治疗精神分裂症对患者认知功能及血清血清 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、抑制素(inhibin, INH)、乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)水平的影响,以期为临床治疗精神分裂症提供指导,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机数字表法将于2020年6月至2023年6月,从河北省唐山市第五医院精神科选取的100例精神分裂症患者分为试验组、对照组,各50例(研究设计已获得河北省唐山市第五医院委员会批准,编号:TSW2308-017)。其中试验组受教育年限平均(8.55 ± 1.45)年;年龄平均(35.74 ± 5.65)岁;男26例,女24例;病程平均(4.57 ± 1.85)年;体质指数(Body mass index, BMI)平均(20.19 ± 0.27) kg/m^2 。对照组受教育年限平均(8.72 ± 1.56)年;年龄平均(35.69 ± 5.60)岁;男27例,女23例;病程平均(4.83 ± 1.90)年;BMI平均(20.33 ± 0.30) kg/m^2 。两组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。

纳入标准:①精神分裂症诊断参照文献^[5];②年龄20~52岁者;③对齐拉西酮、利培酮不具有

过敏史者;④积极配合治疗者;⑤所有患者及家属均签署知情同意书。排除标准①伴有先天性神经疾病者;②休克病史、癫痫病史者;③伴有严重躁狂、抑郁症及严重恶性肿瘤者;④重要器官(心、肝、肾等)严重障碍者;⑤哺乳期或妊娠期妇女者等。

1.2 治疗方法

对照组口服利培酮片(生产厂家:南阳天衡制药厂;批准文号:国药准字H20061072;规格:1 mg),初始剂量:1~2 mg/d,2周内将用药剂量调整为2~6 mg/d。试验组口服盐酸齐拉西酮片(生产厂家:重庆圣华曦药业,批准文号:国药准字H20052623;规格:20 mg),初始剂量:20~40 mg/d,2周内将用药剂量调整为80~160 mg/d。两组疗程均为2个月。注意两组治疗期间均需戒烟戒酒,控制饮食,忌食辛辣及刺激性食物;并且需禁用其他抗抑郁、抗精神病药物及电休克治疗等。治疗过程中若出现锥体外系反应,则可酌情使有苯海索;出现睡眠障碍,则可适当使用苯二氮卓类药物。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效

两组疗效参照阳性症状和阴性症状量表(30~210分, Positive and negative symptom scale, PANSS)^[6]减分率评估,其中PANSS减分率 $\geq 75\%$ 评估为治愈;PANSS减分率 $\geq 50\%$,但 $<75\%$ 评估为显效;PANSS减分率 $\geq 25\%$,但 $<50\%$ 评估为有效;PANSS减分率 $<25\%$ 评估为无效。PANSS减分率=(治疗前-治疗后)评分/治疗前评分 $\times 100\%$ 。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。评估时间点选择治疗2个月后。

1.3.2 精神症状评分^[6]

两组精神症状予以PANSS(30~210分, PANSS)

评估,PANSS由阳、阴性症状及精神病理症状3个维度组成,前2个维度总分均为7~49分,后1个维度总分为16~112分,分越高提示精神症状越严重。评估时间点选择治疗前和2个月后。

1.3.3 认知功能

两组认知功能予以中国修订韦氏记忆量表(总分100分,Wechsler memory scale revised for china, WMS-RC)^[7]评估,量表由4个维度组成,含即刻、延迟、视觉及延迟视觉记忆,每项各25分,分越高提示认知功能越好。评估时间点选择治疗前和2个月后。

1.3.4 神经递质水平

空腹采集两组静脉血3 mL,离心10 min(8 cm半径,3 000 r/min),取血清检测GABA、INH、Ach水平(酶联免疫吸附试验)。采集时间点为治疗前和2个月后。

1.3.5 不良反应

记录两组有无头晕头痛、肝功能异常、恶心呕吐、嗜睡等发生。记录时间为治疗期间。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件处理数据,计数资料用例数(百分率)[$n(\%)$]表示,以 χ^2 检验进行组间比较;计量资料均满足正态性分布,用($\bar{x} \pm s$)表示,以

独立样本 t 检验进行组间比较,以配对 t 检验进行组内比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗2个月后试验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 两组疗效比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of the efficacy of the two groups

[$n(\%)$]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率
试验组	50	15(30.00)	14(28.00)	9(18.00)	12(24.00)	38(76.00)
对照组	50	19(38.00)	17(34.00)	10(20.00)	4(8.00)	46(92.00)
χ^2 值						4.762
P 值						0.029

2.2 两组精神症状评分比较

两组治疗2个月后较治疗前比,阳性、阴性、精神病理症状评分及总分降低,试验组较对照组更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组认知功能比较

两组治疗2个月后较治疗前比,即刻、延迟、视觉、延迟视觉记忆评分及总分升高,试验组较对照组更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组精神症状评分比较 [($\bar{x} \pm s$),分]

Table 2 Comparison of psychiatric symptom scores between the two groups [($\bar{x} \pm s$), point]

时间	组别	n	阳性症状	阴性症状	精神病理症状	PANSS总分
治疗前	试验组	50	23.88±5.23	24.79±4.56	35.21±2.55	85.32±8.21
	对照组	50	22.61±4.72	25.13±4.42	35.08±2.41	85.41±9.16
	t 值		1.275	0.379	0.544	0.052
	P 值		0.205	0.706	0.587	0.959
治疗2个月后	试验组	50	10.21±2.21 ^a	11.44±2.76 ^a	18.56±1.21 ^a	43.55±3.20 ^a
	对照组	50	15.33±3.13 ^a	14.78±3.56 ^a	23.35±1.16 ^a	56.73±4.33 ^a
	t 值		9.449	5.243	20.206	17.310
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组认知功能比较 [($\bar{x} \pm s$),分]

Table 3 Comparison of cognitive function between the two groups [($\bar{x} \pm s$), points]

时间	组别	n	即刻记忆	延迟记忆	视觉记忆	延迟视觉记忆	总分
治疗前	试验组	50	10.54±3.23	11.63±2.05	8.47±3.10	8.11±1.35	44.54±5.20
	对照组	50	10.51±4.10	10.88±2.21	9.12±3.02	8.14±1.26	44.36±5.33
	t 值		0.041	1.759	1.062	0.115	0.171
	P 值		0.968	0.082	0.291	0.909	0.865
治疗2个月后	试验组	50	20.22±2.25 ^a	18.41±5.26 ^a	17.21±5.21 ^a	18.24±3.29 ^a	85.35±3.28 ^a
	对照组	50	15.36±2.31 ^a	14.45±5.58 ^a	13.35±5.35 ^a	13.11±4.56 ^a	57.21±6.71 ^a
	t 值		10.657	4.413	3.655	6.451	25.120
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组神经递质水平比较

两组治疗2个月后的GABA较治疗前升高, INH、Ach较治疗前降低, 试验组GABA更高, INH、Ach更低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组神经递质水平比较 [$(\bar{x}\pm s)$, nmol/L]

时间	组别	n	GABA	INH	Ach
治疗前	试验组	50	4.47±0.23	6.33±0.89	22.15±1.45
	对照组	50	4.45±0.21	6.41±0.78	22.17±1.61
	t值		0.454	0.478	0.065
	P值		0.651	0.684	0.948
治疗2个月后	试验组	50	8.55±1.36 ^a	3.21±0.54 ^a	14.49±1.38 ^a
	对照组	50	6.04±0.77 ^a	5.03±0.65 ^a	17.17±2.18 ^a
	t值		11.356	15.229	7.345
	P值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与同组治疗前比较, ^a $P<0.05$ 。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 试验组不良反应发生率为5.00%, 低于对照组的26.00% ($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

近年来据流行病学研究^[8]结果显示, 精神分裂症的全球患病率约为1%, 且10%~30%的患者病情可进一步发展为难治性精神分裂症, 对患者健康及工作、生活造成严重影响。目前, 临床采用利培酮治疗精神分裂症仍具有一定的局限, 如虽可改善患者精神症状, 但部分患者服用后易出现恶心、头晕、嗜睡等不良反应, 影响预后^[9]。因此, 探索其他方案治疗精神分裂症, 以进一步提高患者的疗效尤为为重要和关键。

利培酮可用于精神分裂症的急性期治疗和长期维持治疗, 但其长期使用易导致患者出现耐药

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	恶心呕吐	头晕头痛	肝功能异常	嗜睡	椎体外系反应	血压异常	月经改变	不良反应发生率
试验组	50	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.00)	5(10.00)
对照组	50	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	13(26.00)
χ^2 值									4.336
P值									0.037

性。相比利培酮, 齐拉西酮口服进入精神分裂症患者机体后, 可通过阻断D₂受体, 刺激5-羟色胺回收过程, 进而有效减轻患者激越症状; 同时齐拉西酮可阻断精神分裂症患者边缘系统的多巴胺受体, 控制阳性症状及精神病理症状, 并能阻断肾上腺素回收, 从而达到改善患者认知功能的作用^[10]。此外, 齐拉西酮在发挥改善精神分裂症患者精神症状及认知功能等治疗疗效的同时, 对患者的刺激性较小, 故可发挥较好的治疗安全性。本研究中与对照组比, 试验组治疗2个月后的PANSS各维度评分及总分明显更低, 而WMS-RC各维度评分及总分明显更高, 且试验组治疗2个月后的总有效率高于对照组, 差异有统计学意义但两组安全性比较无差异。提示相比利培酮, 齐拉西酮可明显改善患者精神症状及认知功能, 提高患者临床疗效, 且二者安全性相当。既往研究^[11]发现, 齐拉西酮治疗精神分裂症可明显改善患者激越症状, 疗效显著, 本研究结果与之基本相符, 进一步证实齐拉西酮治疗精神分裂症具有较好的效果。但也有报道^[12]指出, 利培酮和齐拉西酮治疗精神分裂

症的疗效相当, 考虑其原因可能与不同试验的样本量选取不同, 造成结果存在偏倚有关。

GABA是一种新型功能性因子, 可参与精神分裂症的疾病发展进程, 其水平过低可导致患者神经元异常兴奋, 进而加重病情; INH作为脑部神经递质, 其水平升高, 可损伤患者神经元, 刺激病情进展; Ach可特异性作用于各类胆碱受体, 可反映胆碱能神经元的活动, 高水平的Ach可兴奋神经元, 加重患者的激越症状, 导致病情进一步发展^[13]。本研究中与对照组比, 试验组治疗2个月后的血清GABA水平明显更高, 而血清INH、Ach水平明显更低, 差异有统计学意义, 进一步提示比利培酮, 精神分裂症患者应用齐拉西酮后其血清GABA水平明显升高, 血清INH、Ach水平明显降低, 神经功能得到有效改善, 与既往报道^[14]结果基本相符。分析其原因可能在于: 齐拉西酮口服进入精神分裂症患者机体后其可对5-羟色胺2A、多巴胺D受体表现出较高的亲和力, 并能够通过双重拮抗5-羟色胺2A、多巴胺D受体, 对中脑边缘黑质纹状体通路产生抑制作用, 从而可有效调节

脑部神经递质,促进神经功能的改善^[15]。

综上,相比利培酮,齐拉西酮可明显升高精神分裂症患者血清 GABA 水平,降低其血清 INH、Ach 水平,改善神经功能,同时可改善患者认知功能,提高疗效,均有良好的安全性。

参考文献

- [1] 朱梓晞,李则攀,宁玉萍.精神分裂症的药物治疗进展[J].重庆医科大学学报,2024,49(5):625-630.
- [2] 陈海峰,孔令军,曹波,等.阿立哌唑与利培酮治疗精神分裂症伴代谢综合征的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2024,40(8):1126-1130.
- [3] Hejduk D, Razzak AN, Sun L, et al. Interaction of semaglutide and ziprasidone in a patient with schizophrenia: a case report[J]. Cureus, 2024, 16(4): 59319.
- [4] Gómez-Revuelta M, Pelayo-Terán JM, Juncal-Ruiz M, et al. Antipsychotic treatment effectiveness in first episode of psychosis: pafip 3-year follow-up randomized clinical trials comparing haloperidol, olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2020, 23(4): 217-229.
- [5] 中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J].中华精神科杂志,2001,1(3):59-63.
- [6] 肖春玲,范宏振,崔界峰,等.阳性和阴性症状量表的新5因子模型[J].中国心理卫生杂志,2015,29(4):264-266.
- [7] 崔界峰,王健,范宏振,等.韦氏成人智力及记忆量表第四版(WAIS-WMS-IV)与龚版韦氏成人智力及记忆量表(WAIS-WMS-RC)的比较[C].中华医学会精神病学分会,2011:119-120.
- [8] Hadar R, Bikovski L, Soto-Montenegro ML, et al. Early neuromodulation prevents the development of brain and behavioral abnormalities in a rodent model of schizophrenia [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(4): 943-951.
- [9] 林荫,陈圣丽,罗海东.重复经颅磁刺激联合利培酮预防老年精神分裂症复发和改善患者认知功能的效果[J].中国老年学杂志,2023,43(24):5958-5960.
- [10] 朱剑荣,方向明,乐嫣.利培酮和喹硫平治疗精神分裂症临床疗效比较[J].中国药业,2024,33(5):97-101.
- [11] Wu Y, Li Y, Liang W, et al. The safety and efficacy of sequential intramuscular/oral ziprasidone treatment of acute episode in patients with schizophrenia: a multicenter, open-labeled study [J]. BMC Psychiatry, 2023, 23(1): 166.
- [12] 邓婷婷,张伟,王昆,等.齐拉西酮与利培酮治疗精神分裂症的临床疗效[J].湖南师范大学学报(医学版),2022,19(4):101-104.
- [13] Wada M, Noda Y, Iwata Y, et al. Dopaminergic dysfunction and excitatory/inhibitory imbalance in treatment-resistant schizophrenia and novel neuromodulatory treatment [J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(7): 2950-2967.
- [14] 左文博,胡光华,刘欢欢.利培酮、阿立哌唑和氯氮平治疗精神分裂症患者的临床效果比较[J].四川解剖学杂志,2019,27(4):127-128.
- [15] Zhu C, Guan X, Wang Y, et al. Low-dose ziprasidone in combination with sertraline for first-episode drug-naive patients with schizophrenia: a randomized controlled trial [J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(3): 1037-1046.

(上接第1331页)

- [6] 中华医学会麻醉学分会区域麻醉镇静管理专家共识小组.区域麻醉镇静管理专家共识[J].中华麻醉学杂志,2017,37(1):12-20.
- [7] Noor N, Legendre R, Cloutet A, et al. A comprehensive review of remimazolam for sedation [J]. Health Psychol Res, 2021, 9(1): 24514.
- [8] Doi M, Hirata N, Suzuki T, et al. Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III): results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial [J]. J Anesth, 2020, 34(4): 491-501.
- [9] 肖兴鹏,杨璐,田文敏,等.瑞马唑仑用于全凭静脉麻醉的有效性及其安全性观察[J].中国药师,2022,25(11):1976-1979.
- [10] 李亚琦,李晓曦,缪长虹,等.瑞马唑仑与丙泊酚对乳腺癌根治术患者围术期细胞免疫功能的影响比较[J].中国药房,2021,32(7):860-864.
- [11] Sneyd JR, Rigby-Jones AE. Remimazolam for anaesthesia or sedation [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 33(4): 506-511.
- [12] Mengie Ayele T, Tilahun Muche Z, Behaile Teklemariam A, et al. Role of JAK2/STAT3 Signaling Pathway in the Tumorigenesis, Chemotherapy Resistance, and Treatment of Solid Tumors: A Systemic Review [J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 1349-1364.
- [13] 杨洁,杨晨,陈俊华,等.腹腔镜下规则性肝段或肝叶切除术治疗复杂性肝内胆管结石患者疗效再研究[J].实用肝脏病杂志,2021,24(1):131-134.
- [14] 黄青青,代雪梅,曾镜铮,等.瑞马唑仑对胸科手术患者双腔支气管导管气管插管应激反应的影响[J].重庆医学,2023,52(5):705-709.
- [15] Tang F, Yi JM, Gong HY, et al. Remimazolam benzenesulfonate anesthesia effectiveness in cardiac surgery patients under general anesthesia [J]. World J Clin Cases, 2021, 9(34): 10595-10603.

2018–2023年莆田市5岁及以下儿童流感流行病学研究

凌益新^{1*} 谭瑾琳² 张勤劼¹ 占卫华¹ 黄俊驹² 陈建铃¹ 阮则凡² 潘海勇¹ 谢龙^{2*}

[摘要] **目的** 分析福建省莆田市5岁及以下儿童流行性感冒的流行病学特征,为制定流感防控策略提供科学依据。**方法** 自2018至2023年间采集莆田各流感监测哨点医院5岁及以下儿童的呼吸道样本,采用荧光PCR(PCR)方法检测流感病毒,汇总临床数据对时空传播特征进行统计分析。**结果** 莆田市共采集并检测流感样病例样本7449例,阳性530例,阳性率7.12%。2018年阳性病例数量达到147例,2019年阳性率为13.83%,均为所观察到的最高值。流感主要在冬春季和夏季发病,仙游县是流感的高发区,甲型H1N1和乙型Victoria病毒株间存在交替优势。随着年龄增长,流感检出率在2岁、4岁和5岁分别为6.58%、9.92%和11.97%,呈上升趋势,男性患儿数量高于女性患儿,差异有统计学意义($t=2.86, P<0.05$)。**结论** 本研究发现莆田市5岁及以下儿童流感病毒以甲型H1N1和乙型Victoria为主,呈现出明确的季节性和年龄、性别分布特征,为当地流感防控策略的制定和实施提供了依据。

[关键词] 流行性感冒; 流感病毒; 荧光定量PCR; 病原学监测

Epidemiological study of influenza in children under 5 years in Putian city from 2018 to 2023

LING Yixin^{1*}, TAN Jinlin², ZHANG Mengjie¹, ZHAN Weihua¹, HUANG Junju², CHEN Jianling¹, RUAN Zefan², PAN Haiyong¹, XIE Long^{2*}

(1. Putian Center for Disease Control and Prevention, Putian, Fujian, China, 351100; 2. Research Institute, DAAN Gene Co., Ltd., Guangzhou, Guangdong, China, 510665)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the epidemiological characteristics of influenza in children under 5 years old in Putian, Fujian Province, and provide scientific evidence for developing influenza prevention and control strategies. **Methods** Respiratory specimens were collected from children under 5 years old at influenza sentinel hospitals in Putian from 2018 to 2023. Influenza viruses were detected using fluorescence PCR (Polymerase Chain Reaction). Clinical data were statistically analyzed to characterize the spatiotemporal transmission patterns. **Results** A total of 7449 specimens were collected and tested during this period, of which 530 were positive for influenza (positive rate 7.12%). The highest number (147) and rate (13.83%) of positive cases occurred in 2018 and 2019, respectively. Influenza predominantly occurred in winter-spring and summer seasons, with alternating dominance between influenza A/H1N1 and B/Victoria strains. Xianyou County was high-incidence areas. The positive rates at 2, 4, and 5 years old were 6.58%, 9.92% and 11.97%, respectively, showing an increasing trend with age. Significantly more males than females were infected ($t=2.86, P<0.05$). **Conclusion** This study found that influenza A/H1N1 and B/Victoria were the predominant strains in children under 5 in Putian. These strains exhibited distinct seasonality and age/gender distribution characteristics, providing evidence for the development of local influenza prevention and control strategies.

[KEY WORDS] Seasonal influenza; Influenza virus; Quantitative PCR; Pathogen surveillance

流感是一种由流感病毒引发的急性呼吸道传染病,其快速的传播性质对社会造成了显著的健康负担^[1]。每年因季节性流感引发的死亡人数在

29~65万之间^[2]。特别是在儿童群体中,流感的威胁尤为严重,全球每年约有2.8万名18岁以下青少年及儿童因相关的下呼吸道感染而丧生,大多数

作者单位:1.莆田市疾病预防控制中心,福建,莆田 351100

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:凌益新, E-mail:465648532@qq.com; 谢龙, E-mail:long.xie768@outlook.com

死亡案例发生在5岁以下儿童中^[3]。因此,流感给儿童带来的健康危害以及造成的死亡率表明,它是一个亟需关注的全球公共卫生问题。流感病原体监测对预防和控制流感至关重要,实时监测流感病毒的流行趋势和病原学变异对于制定相应的防控策略具有指导意义。作为病原体检测领域的重要技术之一,荧光定量PCR(Polymerase Chain Reaction, PCR)因其操作迅速、结果可靠以及高灵敏性和特异性而在疾病诊断、基因表达分析、病原体检测等多个领域广泛应用^[4-5]。针对流感病毒的检测与监测,荧光PCR技术已被广泛认可并应用^[6]。

本研究为首个聚焦于福建省莆田市5岁及以下学龄前儿童流感的流行特征,在2018年至2023年的时间跨度内,对哨点医院收集的流感样本采用荧光PCR技术检测并结合临床数据,旨在深入探究莆田市流感病毒在该年龄段中的病原学特性及传播规律的科学探索。本研究成果有望及时揭示潜在的流感大流行病毒株,对遏制疫情蔓延具有重要意义,并为制定精准的预防和控制措施提供科学支撑。

1 方法

1.1 研究对象

本研究起止于2018至2023年,所有研究对象均按照中华人民共和国卫生行业标准WS 285-2008《传染病病例诊断标准》^[7]进行诊断,选择符合流感样疾病定义即具有发热(腋窝温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$)和伴呼吸道症状(如咳嗽或咽痛等之一)的5岁及以下学龄前儿童为研究对象,录入流感监测系统,并按下述步骤进行病原学检测。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 样本采集

莆田市各流感监测哨点医院收集符合上述条件的5岁及以下学龄前儿童的咽拭子和鼻拭子样本,样本采集后即进行实验室处理。

1.3 核酸提取与PCR检测

所有样本的核酸均按照广州达安基因股份有限公司提供的核酸提取试剂盒说明书进行,提取完成后立即依据同一公司提供的荧光PCR试剂盒的说明书进行荧光PCR检测。PCR检测在ABI 7500实时荧光PCR仪(美国Applied Biosystems公司)上进行。扩增程序设定为:50 $^{\circ}\text{C}$ 保温2 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性15 min,随后94 $^{\circ}\text{C}$ 变性15 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 退火45 s(采集荧光),共进行40个循环。

1.4 统计学分析

所有统计学分析均在R软件(版本4.3.1)环境下完成。分类资料以 $n(\%)$ 表示,不同性别患儿数量的组间比较采用配对t检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流感病原学监测

2018至2023年期间,自莆田市所辖哨点医院共采集并检测7 449例呼吸道样本,阳性样本共530份,阳性率约为7.12%。具体阳性类型分布为甲型H1N1共192例,甲型H3N2共120例,乙型Victoria共169例,乙型Yamagata共49例。

2.2 流感病毒时空分布

2.2.1 时间及季节性分布

2018年冬春季为流行高峰,2019年则见于冬春季和夏季,2020年主要在冬季,2021年春夏季,2022年冬春季和夏季,2023年冬春季和秋季均呈现病例高发。流感病例年度分布见图1。

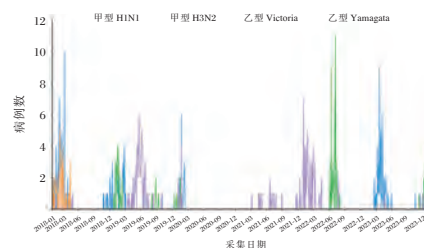


图1 2018年至2023年莆田市5岁及以下儿童流感病例数时间分布示意图

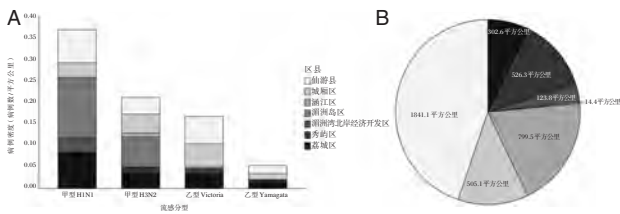
Figure 1 Time distribution schematic diagram of influenza cases among children aged 5 and under in Putian City from 2018 to 2023

2.2.2 空间分布

在区县层面,仙游县5岁及以下儿童各型流感病例数量居首,特别是乙型Victoria和乙型Yamagata在单位土地面积上病例数最高,湄洲岛区则以甲型H1N1和甲型H3N2最多。各区县的土地面积数据来源于莆田市人民政府(<https://www.putian.gov.cn/zwgk/tjxx/tjnj/>),流感阳性病例在各区县的病例密度分布情况见图2。

2.2.3 流感病毒优势株

2018年优势株为甲型H1N1,2019年为乙型Victoria,2020–2023年间甲型H1N1与乙型Victoria交替成为优势流行株。每年流感病毒亚型构成比见表1。



注:(A)各区县的不同流感亚型病例密度分布;(B)莆田市各区县土地面积饼图。

图2 2018年至2023年莆田市各区县的流感阳性病例密度与土地面积情况

Figure 2 The density of positive influenza cases and land area in each county and district of Putian City from 2018 to 2023

表1 2018-2023年流感病例数及流感亚型构成比

Table 1 Influenza case numbers and composition ratio of influenza subtypes from 2018 to 2023

年份	n	合计		甲型H1N1		甲型H3N2		乙型Victoria		乙型Yamagata	
		阳性数(例)	阳性率(%)	阳性数(例)	构成比(%)	阳性数(例)	构成比(%)	阳性数(例)	构成比(%)	阳性数(例)	构成比(%)
2018	1 232	147	11.93	91	61.90	1	0.68	6	4.08	49.00	33.33
2019	998	138	13.83	34	24.64	37	26.81	67	48.55	0.00	0.00
2020	978	35	3.58	15	42.86	11	31.43	9	25.71	0.00	0.00
2021	1 484	20	1.35	0.00	0.00	0	0.00	20	100.00	0.00	0.00
2022	1 158	106	9.15	0.00	0.00	48	45.28	58	54.72	0.00	0.00
2023	1 599	84	5.25	52	61.90	23	27.38	9	10.71	0.00	0.00
合计	7 449	530	7.12	192	36.23	120	22.64	169	31.89	49.00	9.25

表2 不同年龄/年龄段流感病例数及流感亚型构成比

Table 2 Influenza case numbers and composition ratio of influenza subtypes by different age/age groups

年龄/年龄段	n	合计		甲型H1N1		甲型H3N2		乙型Victoria		乙型Yamagata	
		阳性数(例)	阳性率(%)	阳性数(例)	构成比(%)	阳性数(例)	构成比(%)	阳性数(例)	构成比(%)	阳性数(例)	构成比(%)
≤6月	298	6	2.01	4	66.67	1	16.67	1	16.67	0	0.00
7~11月	591	21	3.55	10	47.62	6	28.57	3	14.29	2	9.52
1岁	1 346	56	4.16	23	41.07	12	21.43	16	28.57	5	8.93
2岁	1 322	87	6.58	28	32.18	21	24.14	29	33.33	9	10.34
3岁	1 379	86	6.24	30	34.88	18	20.93	28	32.56	10	11.63
4岁	1 310	130	9.92	54	41.54	22	16.92	47	36.15	7	5.38
5岁	1 203	144	11.97	43	29.86	40	27.78	45	31.25	16	11.11
合计	7 449	530	7.12	192	36.23	120	22.64	169	31.89	49	9.25

表3 各年份不同性别流感病例数

Table 3 Influenza case numbers by gender for each year

年度	男	女
2018	95	52
2019	93	45
2020	23	12
2021	15	5
2022	58	48
2023	46	38
t值		2.86
P值		0.04

2.3 流感年龄分布分析

0~6个月婴儿的流感阳性率最低,为2.01%,7~11个月婴儿阳性率上升至3.55%。1~5岁儿童阳性率随年龄增长呈上升趋势,最高阳性率分别出现在5岁、4岁和2岁儿童,阳性率分别为11.97%、9.92%、6.58%。不同年龄/年龄段患儿流感病毒检出情况见表2。

2.4 性别分布分析

莆田市2018-2023年流感患儿性别分布情况见表3。在性别分布上,男性流感患儿数量在研究期间均高于女性患儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

本研究为莆田市首个横跨2018至2023年共6年的流感病原体流行病学调查。通过对研究期间采集自该市所辖哨点医院5岁及以下学龄前儿童流感样本及临床数据的细致分析,本研究全面掌握了当地流感疫情的动态变化,此分析结果不仅可以为流感疫情防控策略的制定提供更具体、精准的指导,而且对社会公共卫生改善及学龄前儿童健康保护具有重要价值。

本研究发现,2018年至2023年期间,莆田市5岁及以下儿童流感检测阳性率约为7.19%,低于临近的泉州市^[8]、厦门市^[9],可能与该市较低的人口密度有关。对比郑州市^[10]和滨州市^[11]等北方地区,莆田市流感阳性率整体维持在较低的水平。南北地区气候条件和生活习惯可能是造成差异的原因。时间分布上,莆田市5岁及以下儿童的流感呈现冬春和夏季高发的季节性特征,每年流感病毒优势株在甲型H1N1和乙型Victoria之间交替流行,伴随部分甲型H3N2和乙型Yamagata,与部分南方地区的研究^[12-14]结果类似。这种甲流和乙流交替流行的原因可能是某种亚型流感流行后,人群同时会产生对该型特异性抗体,但随着时间推移,人群对应此型别的特异性抗体水平将下降,该型别流感病毒会重新流行^[15]。在2020年和2021年,流感病例未呈现明显的高峰,且流感数据量较少。这可能受到新冠病毒流行、非药物公共卫生干预措施以及疫苗接种等多方面因素的影响。研究^[16]表明,新冠病毒的传播在一定程度上减少了流感感染率。空间分布上,仙游县是流感病例的高发行政区域,这可能与仙游县人口众多相关。

在年龄分布方面,0~6个月婴儿的流感阳性率较低,而7~11个月的婴儿阳性率有所增加。1~5岁儿童各年龄段的阳性率也呈上升趋势,其中5岁、4岁和2岁的阳性率最高,分别为11.97%、9.92%和6.58%。这可能与幼儿时期免疫系统尚未完全发育,更容易感染流感有关^[17]。此外,年长儿童更加活跃,相较于低龄儿童采样配合度高。年长儿童在家庭和幼儿园等相对封闭的环境中活动,容易接触到其他患有流感的儿童,但个人卫生习惯可能还未完全形成,包括洗手等预防传染的行为,这也可能增加了感染流感的机会。在性别分布方面,莆田市男性流感患儿在数量上多于女性患儿,这可能与性别差异导致的生理和生活习惯差异有关。因此,在制定流感预防策略和疫苗接种工作时,应当充分考虑到年龄和性别因素。

本研究的局限性在于低龄儿童由于采样配合度低,可能导致真实流感阳性率的低估。此外,由于疫情数据的局限性,本研究对流感的时空传播特征分析可能存在一定的偏差。未来研究应扩大样本量,延长研究时间,以更精确地描绘流感病毒的传播特征。

综上所述,本研究通过应用荧光PCR技术,深入解析了莆田市5岁及以下儿童流感病毒的时空

传播特征,其成果为流感预防、疫苗接种策略的制定以及公共卫生措施的实施提供了有力的科学依据,对保障学龄前儿童的健康发挥积极的作用。

参考文献

- [1] Voelker R. Vulnerability to Pandemic Flu Could Be Greater Today Than a Century Ago [J]. JAMA, 2018, 320(15): 1523-1525.
- [2] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study [J]. Lancet, 2018, 391(10127): 1285-1300.
- [3] Collaborators GI. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(1): 69-89.
- [4] Zhu H, Zhang H, Xu Y, et al. PCR past, present and future [J]. Biotechniques, 2020, 69(4): 317-325.
- [5] Matsuda K. PCR-Based Detection Methods for Single-Nucleotide Polymorphism or Mutation: Real-Time PCR and Its Substantial Contribution Toward Technological Refinement [J]. Adv Clin Chem, 2017, 80: 45-72.
- [6] 张月新. 实时荧光定量PCR在流感病毒检测中的应用进展 [J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(12): 57-59.
- [7] 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所. 流行性感冒诊断标准 [S]. 2008.
- [8] 刘江艺, 刘艺端, 李锋平, 等. 2006-2017年福建泉州市流感病原特征及检出率影响因素 [J]. 公共卫生与预防医学, 2018, 29(4): 32-35.
- [9] 兰小英, 王燕凤, 房丽丽. 厦门地区流感病毒感染患儿流行病学分析 [J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(22): 4408-4411.
- [10] 王小丽, 李锋, 韩同武, 等. 郑州市流行性感冒监测结果分析 [J]. 预防医学, 2020, 32(1): 52-56.
- [11] 吴杰, 孙喆, 颜伟. 滨州市流行性感冒监测结果分析 [J]. 预防医学, 2019, 31(9): 917-920.
- [12] 吴小清, 王炜翔, 苏晶晶, 等. 南京市2010-2019年儿童流感样病例监测结果分析 [J]. 东南大学学报(医学版), 2020, 39(6): 753-758.
- [13] 刘晓蕾, 袁洁, 叶文, 等. 2013-2018年长沙市流感病原学监测结果分析 [J]. 医学动物防制, 2021, 37(12): 1199-1202.
- [14] 郑育驯, 方琪, 郑良忠, 等. 广东省揭阳市2009-2018年流行性感冒病原学监测 [J]. 中国热带医学, 2020, 20(4): 378-380.
- [15] 吴振, 李保祺, 李银岚, 等. 全球流感病毒流行规律及影响因素分析——基于世界卫生组织2009-2022年统计数据 [J]. 口岸卫生控制, 2023, 28(6): 16-19.
- [16] 颜洁, 张淑君, 王志勇, 等. 新冠感染流行对湖南省儿童流感疫苗接种的影响分析 [J]. 实用预防医学, 2023, 30(3): 314-316.
- [17] van der Heiden M, Bjorkander S, Rahman QK, et al. Characterization of the gammadelta T-cell compartment during infancy reveals clear differences between the early neonatal period and 2 years of age [J]. Immunol Cell Biol, 2020, 98(1): 79-87.

超声心动图参数联合cTnI对重症肺炎患者心肌损伤的评估价值

于立新^{1*} 崔玉祥² 窦萍¹ 袁晓亮¹

[摘要] **目的** 探讨超声心动图参数联合肌钙蛋白I(cTnI)对重症肺炎(SP)患者心肌损伤的评估价值。**方法** 选取2021年3月至2023年3月唐山市弘慈医院收治的65例SP合并心肌损伤患者作为合并心肌损伤组、41例单纯SP患者作为单纯SP组,另外选取同时期在本院进行体检的120名健康人作为对照组。比较三组超声心动图参数、cTnI水平;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估超声心动图参数、cTnI对SP患者心肌损伤的预测价值;采用多因素Logistic回归分析探讨SP患者心肌损伤的影响因素。**结果** LVEF水平:对照组>单纯SP组>合并心肌损伤组,LVEDD、LVESD、cTnI水平:对照组<单纯SP组<合并心肌损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$)。超声心动图参数、cTnI及两者联合预测SP患者心肌损伤的曲线下面积(AUC)95%置信区间(CI)分别为0.755(0.704~0.807)、0.859(0.808~0.911)、0.904(0.853~0.956)。合并心肌损伤组合并糖尿病占比、合并低钾血症占比、发病至入院时间 ≥ 1 周占比大于单纯SP组,CRP、WBC、PCT、CK-MB水平高于单纯SP组,差异有统计学意义($P<0.05$)。合并糖尿病($OR=2.085$,95%CI:1.429~3.044)、PCT水平升高($OR=2.385$,95%CI:1.598~3.578)、LVEF水平降低($OR=0.367$,95%CI:0.238~0.566)、cTnI水平升高($OR=3.377$,95%CI:2.135~5.342)是SP患者心肌损伤的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 超声心动图参数、cTnI对SP患者心肌损伤具有一定的预测价值,且两者联合预测的效能更好。

[关键词] 重症肺炎;心肌损伤;超声心动图参数;肌钙蛋白I

Value of echocardiographic parameters combined with cTnI in evaluating myocardial injury in patients with severe pneumonia

YU Lixin^{1*}, CUI Yuxiang², DOU Ping¹, YUAN Xiaoliang¹

(1. Department of Ultrasound, Tangshan Hongci Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000; 2. Department of Cardiology, Tangshan Hongci Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of echocardiographic parameters combined with troponin I (cTnI) in evaluating myocardial injury in patients with severe pneumonia (SP). **Methods** 65 patients with SP combined with myocardial injury who were admitted to Hongci Hospital in Tangshan City from March 2021 to March 2023 were selected as the combined myocardial injury group. Additionally, 41 patients with simple SP were chosen as the simple SP group. Furthermore, 120 healthy individuals who underwent physical examinations at our hospital during the same period were selected as the control group. Three groups of echocardiography parameters and cTnI levels were compared. The predictive value of echocardiography parameters and cTnI for myocardial injury in SP patients were evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. The influencing factors of myocardial injury in SP patients were assessed using multiple logistic regression analysis. **Results** LVEF levels: control group > simple SP group > combined myocardial injury group, LVEDD, LVESD, cTnI levels: control group < simple SP group < combined myocardial injury group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of echocardiog-

基金项目:中国金属学会冶金安全与健康分会健康卫生科研项目(jkws202373)

作者单位:1.唐山市弘慈医院超声科,河北,唐山 063000

2.唐山市弘慈医院心内科,河北,唐山 063000

*通信作者:于立新, E-mail:hbts06260317@163.com

raphy parameters, cTnI, and their combined prediction for myocardial injury in SP patients have a 95% confidence interval (CI) of 0.755 (0.704~0.807), 0.859 (0.808~0.911), and 0.904 (0.853~0.956), respectively. The ratio of diabetes combined with myocardial injury, hypokalemia, and the time from onset to admission ≥ 1 week were higher than those of SP group alone, and the levels of CRP, WBC, PCT, CK-MB were higher than those of SP group alone, with statistical significance ($P < 0.05$). Diabetes ($OR = 2.085$, 95%CI: 1.429~3.044), increased PCT level ($OR = 2.385$, 95%CI: 1.598~3.578), decreased LVEF level ($OR = 0.367$, 95%CI: 0.238~0.566), and increased cTnI level ($OR = 3.377$, 95%CI: 2.135~5.342) were independent risk factors for myocardial injury in SP patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Echocardiographic parameters and cTnI have a certain value in predicting myocardial injury in SP patients. Their combined predictive efficiency is better.

[KEY WORDS] Severe pneumonia; Myocardial injury; Echocardiographic parameters; Troponin I

重症肺炎(severe pneumonia, SP)是肺炎中最严重的一种类型,与普通肺炎相比其病情发展速度更快、预后更差,一旦延误治疗,则容易累及多个靶器官(心、肾、大脑等)损伤。心肌损伤是SP患者常见的并发症之一,这两种疾病并存会使病情变得更加复杂,在增加治疗难度的同时还会使患者的残疾率和死亡率升高^[1]。因此,对SP患者心肌损伤进行早期诊断显著尤为重要。超声心动图是一种无创检查技术,有着操作方便、可重复性好等诸多优点,在心肌损伤的辅助诊断中得到了广泛的应用^[2]。肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)是一种与心肌肌肉组织收缩、舒张相关的调节蛋白,监测其水平变化可以评估是否存在心肌损伤及损伤程度^[3]。既往文献^[4-5]显示,超声心动图参数、cTnI可作为心肌损伤的重要预测因子。本研究主要探讨超声心动图参数联合cTnI对SP患者心肌损伤的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年3月至2023年3月唐山市弘慈医院收治的65例SP合并心肌损伤患者作为合并心肌损伤组、41例单纯SP患者作为单纯SP组。合并心肌损伤组男34例,女31例;年龄18~85岁,平均(67.42 \pm 8.29)岁。单纯SP组男22例,女19例;年龄18~85岁,平均(65.14 \pm 7.21)岁。纳入标准:①SP^[6]和心肌损伤^[7]符合相关诊断标准者;②入组患者年龄不小于18岁;③患者本人及家属对本研究知晓,并同意参加。排除标准:①合并心脏方面的疾病者(心脏瓣膜病、心包积液、冠心病等);②合并免疫相关疾病、恶性肿瘤、其他部位严重感染等疾病者;③妊娠或产后女性;④病历报告资料不完整,住院期间死亡者;⑤存在精神方面的疾

病者。另选同期本院120名体检健康作为对照组,男62名,女58名;年龄18~85岁,平均年龄(64.76 \pm 7.13)岁。三组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本院医学伦理委员已审核批准本研究。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

根据电子病历系统收集受试者的临床资料,①人口学资料:性别、年龄、合并症等;②疾病相关资料:发病至入院时间、入院时生化资料[C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血小板计数(platelet count, PLT)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、肌酸激酶MB同工酶(creatinase MB isoenzyme, CK-MB)]。

1.2.2 超声心动图检查

仪器:飞利浦SONOS 7500超声诊断系统,超声探头频率、探查深度分别为1~5 MHz、15~20 cm。嘱受试者取左侧卧位,充分暴露检查部位,涂抹耦合剂后使用超声探头进行切面扫描,通过Teichholtz校正公式重复测量3次超声心动图参数[左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)],最终结果取平均值,上述操作均由1位在超声科连续工作5年及以上的医师完成。

1.2.3 血清cTnI水平检测

SP患者入组次日、健康体检当日采集空腹静脉血标本5 mL,加速离心(转速3 500 r/min、离心半径12 cm、时间10 min)处理后保留上层血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清cTnI水平,试剂盒厂家为希森美康生物科技(无锡)有限公司,使用方法参考说明书。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析及 SNK- q 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估超声心动图参数、cTnI 对 SP 患者心肌损伤的预测价值;采用二分类 Logistic 逐步回归分析探讨 SP 患者心肌损伤的影响因素($\alpha_{入}=0.05$ 、 $\alpha_{出}=0.10$)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组超声心动图参数、cTnI 水平比较

LVEF 水平:对照组>单纯 SP 组>合并心肌损伤组,LVEDD、LVESD、cTnI 水平:对照组<单纯 SP 组<合并心肌损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 三组超声心动图参数、cTnI 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of three groups of echocardiography parameters and cTnI levels ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF (%)	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	cTnI ($\mu\text{g/L}$)
对照组	120	65.71 \pm 7.63	27.41 \pm 3.52	41.06 \pm 4.81	0.02 \pm 0.01
单纯 SP 组	41	54.28 \pm 6.44 ^a	32.69 \pm 4.04 ^a	47.41 \pm 5.13 ^a	0.17 \pm 0.02 ^a
合并心肌损伤组	65	41.03 \pm 5.26 ^{ab}	49.51 \pm 5.83 ^{ab}	62.49 \pm 6.40 ^{ab}	2.37 \pm 0.25 ^{ab}
F 值		279.210	539.011	357.300	6 869.620
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与单纯 SP 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 超声心动图参数、cTnI 对 SP 患者心肌损伤的预测价值

超声心动图参数、cTnI 及两者联合预测 SP 患者心肌损伤的曲线下面积(area under curve, AUC) 95% 置信区间(confidence interval, CI) 分别为 0.755 (0.704~0.807)、0.859 (0.808~0.911)、0.904 (0.853~0.956), AUC 越大说明预测模型区分单纯 SP、SP 合并心肌损伤的能力越好。见表 2。

表 2 超声心动图参数、cTnI 对 SP 患者心肌损伤的预测价值

Table 2 Prediction value of echocardiography parameters and cTnI for myocardial injury in SP patients

指标	AUC	95% CI	特异度 (%)	灵敏度 (%)	约登指数
超声心动图参数	0.755	0.704~0.807	56.39	91.18	0.476
cTnI	0.859	0.808~0.911	65.74	91.18	0.569
两者联合预测	0.904	0.853~0.956	87.12	84.33	0.715

2.3 SP 患者心肌损伤的单因素分析

合并心肌损伤组合并糖尿病占比、合并低钾血症占比、发病至入院时间 ≥ 1 周占比大于单纯 SP 组,CRP、WBC、PCT、CK-MB 水平高于单纯 SP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 SP 患者心肌损伤的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 3 Univariate analysis of myocardial injury in SP patients [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

维度	单纯 SP 组 ($n=41$)	合并心肌损伤组 ($n=65$)	t/χ^2 值	P 值
性别				
男	22(53.66)	34(52.31)	0.018	0.892
女	19(46.34)	31(47.69)		
年龄	65.14 \pm 7.21	67.42 \pm 8.29	1.449	0.150
体质量指数(kg/m^2)	21.64 \pm 3.37	21.15 \pm 3.35	0.732	0.4666
吸烟史	14(34.15)	26(40.00)	0.367	0.545
合并症				
高血压	14(34.15)	25(38.46)	0.201	0.654
糖尿病	3(7.32)	17(26.15)	5.828	0.016
高脂血症	5(12.20)	13(20.00)	1.086	0.297
低钾血症	6(14.63)	27(41.54)	8.488	0.004
发病至入院时间				
<1 周	33(80.49)	32(49.23)	10.356	<0.001
≥ 1 周	8(19.51)	33(50.77)		
CRP(mg/L)	21.53 \pm 3.16	38.25 \pm 4.58	20.485	<0.001
WBC($\times 10^9$)	11.65 \pm 2.32	13.24 \pm 2.57	3.219	0.002
PLT($\times 10^9$)	276.53 \pm 22.41	282.06 \pm 23.15	1.206	0.231
PCT($\mu\text{g/L}$)	1.25 \pm 0.21	3.74 \pm 0.61	25.175	<0.001
CK-MB(U/L)	18.33 \pm 2.76	31.24 \pm 4.15	17.599	<0.001

2.4 SP 患者心肌损伤的多因素回归分析

将 SP 患者是否发生心肌损伤作为因变量(否=0;是=1),将单因素分析有意义的指标和超声心动图参数、cTnI 作为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果显示,合并糖尿病、PCT 水平升高、LVEF 水平降低、cTnI 水平升高是 SP 患者心肌损伤的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

SP 属于危重症疾病,病情进展快速,容易因诊断和治疗不及时而引起多种并发症^[8]。既往文献^[9]显示,SP 发生心肌损伤的风险较高,发病率约为 50%~70%。对 SP 患者而言,一旦合并心肌损伤,轻则影响患者康复进程,重则可能会引起心力衰竭并致人死亡。因此,寻找和发现可靠的 SP 合并心肌损伤相关预测因子是目前研究热点。

超声心动图在临床上通常用于评估左心室功能,其是一项无创性的检查手段,所以相较于心导

表4 SP患者心肌损伤的多因素回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of myocardial injury in SP patients

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P值	OR(95% CI)值
合并糖尿病	否=0;是=1	0.735	0.193	14.503	<0.001	2.085(1.429~3.044)
PCT	<平均值=0;≥平均值=1	0.869	0.207	17.624	<0.001	2.385(1.598~3.578)
LVEF	<平均值=0;≥平均值=1	-1.003	0.221	20.598	<0.001	0.367(0.238~0.566)
cTnI	<平均值=0;≥平均值=1	1.217	0.234	27.049	<0.001	3.377(2.135~5.342)

管检查其在使用过程中受到的限制更少^[10]。本研究发现,对照组、单纯SP组、合并心肌损伤组LVEF水平逐渐降低,LVEDD、LVESD水平逐渐升高。这说明超声心动图参数可用于评估SP患者的心肌损伤情况。分析原因:在生理状态下,心室的收缩与舒张运动具有一定的节律性。心肌损伤发生之后,心肌细胞的结构会改变,这时心肌细胞膜上的钙通道功能异常,导致心室收缩与舒张功能障碍,导致LVEF水平降低,LVESD、LVEDD水平升高^[11]。cTnI是心肌肌钙蛋白的一种亚型,具有调节肌纤维收缩的作用,大部分以结构蛋白的形式固定在肌原纤维上^[12]。本研究发现,合并心肌损伤组血清cTnI水平高于对照组和单纯SP组。这说明血清cTnI水平在SP合并心肌损伤患者中升高,与既往马为等^[13]的报道结果相符。分析原因:当心肌细胞损伤时,心肌纤维会被纤溶酶分解,cTnI生成明显增多,并且会穿透心肌细胞膜进入血液循环,此时cTnI检测值会升高^[14]。

本研究还发现,超声心动图参数、cTnI单独预测SP患者心肌损伤的AUC、特异度低于两者联合预测,这说明超声心动图参数联合cTnI预测SP患者心肌损伤的效能更高。分析原因:超声心动图参数在评估心肌损伤时对图像质量要求较高,有可能会因为人为操作失误或图像欠佳而出现误诊的情况。cTnI检测容易受到肝素、肾功能、年龄等因素的影响,可能会导致检测结果低于或高于实际值,出现假阴性或假阳性的结果。而两者联合预测SP患者心肌损伤时可以利用其优势并规避缺陷,提供更全面、更可靠的信息,从而提高预测的准确率。在校正相关混杂因素后发现,合并糖尿病、PCT水平升高、LVEF水平降低、cTnI水平升高是SP患者心肌损伤的独立危险因素。分析原因:心肌代谢依靠胰岛素的调节作用,而糖尿病患者胰岛素分泌不足,可能会降低心脏对葡萄糖的利用率,从而导致心肌细胞代谢紊乱,引起心肌损

伤。机体受到感染时,PCT的检测值明显升高,这说明病原菌的数量多且活动性强,其产生的内毒素会损伤心肌细胞^[15]。LVEF是评价心脏功能状态的重要指标,其水平降低意味着左心室功能受损,其发生心肌损伤的风险也就越高。因此,在SP患者管理中需要提高对上述高危因素群体的关注度,及时开展早期干预,从而达到降低心肌损伤发生率的目的。

综上所述,超声心动图参数、cTnI对SP患者心肌损伤具有一定的预测价值,且两者联合预测的效能更好,有临床推广应用的价值。

参考文献

- [1] 钟育武,赵展庆,李堪董.重症肺炎并发呼吸衰竭PCT、hs-CRP、CER表达及与心肌损害的关系[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2022,15(5):727-729.
- [2] 陈春燕,程伟,钟仕利,等.超声心动图参数联合血清学指标预测脓毒症患者心肌损伤的临床价值[J].临床超声医学杂志,2022,24(9):672-676.
- [3] Wereski R, Kimenai DM, Taggart C, et al. Cardiac Troponin Thresholds and Kinetics to Differentiate Myocardial Injury and Myocardial Infarction [J]. Circulation, 2021, 144(7):528-538.
- [4] 郭筱王,武冬.超声心动图联合血清H-FABP对脓毒症心肌损伤病人的诊断及预后价值分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(16):2893-2898.
- [5] Rehman A, Yousuf S, Maken GR, et al. Cardiac Troponin-I, A Biomarker for Predicting COVID-Induced Myocardial Damage Prognosis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2023, 33(5):498-503.
- [6] 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.
- [7] 李众玲,马尽国.心肌损伤的诊断标准与影响因素[J].中华医学实践杂志,2007,6(3):215-217.
- [8] 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.
- [9] 高歌,王松,郭琳红.HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP联合检测在重症肺炎合并心肌损伤患者中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(6):934-938.

特发性扩张型心肌病患者 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平及其与心衰的关系

刘丹丹¹ 孔洪² 邱清艳³ 樊毅虎^{4*}

[摘要] **目的** 探讨特发性扩张型心肌病(IDCM)患者 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平及其与心衰的关系。**方法** 选取2019年1月至2023年1月绵阳市游仙区中医医院和四川省人民医院联合收治的IDCM患者136例(IDCM组),根据IDCM患者是否继发性心力衰竭分为心衰组40例和非心衰组96例。选取同期68名无心脏病健康志愿者设为对照组。比较IDCM组与对照组、心衰组与非心衰组的血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平、N末端B型利钠肽(NT-proBNP)、超敏肌钙蛋白T(hs-TnT)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期径(LVEDD)。分析血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平与心功能指标的相关性。采用ROC曲线分析 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 对IDCM继发性心衰的预测价值。**结果** IDCM组的血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。IDCM组的血清NT-proBNP、hs-TnT水平高于对照组,LVEF低于对照组,LVEDD高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。心衰组的血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平高于非心衰组,差异有统计学意义($P<0.05$)。心衰组的血清NT-proBNP水平高于非心衰组,LVEF低于非心衰组,LVEDD高于非心衰组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平与血清NT-proBNP水平呈正相关($r=0.498$, $r=0.306$, $P<0.001$)。血清 *miR-34a-5p* 联合 *miR-17-5p* 预测IDCM继发性心衰的灵敏度为0.875,特异度为0.802。**结论** IDCM患者存在 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平上调情况,且 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平与心衰具有关联,对预测心衰有一定价值。

[关键词] 特发性扩张型心肌病;心力衰竭; *miR-34a-5p*; *miR-17-5p*

Expression Levels of *miR-34a-5p* and *miR-17-5p* in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy and Their Relationship with Heart Failure

LIU Dandan¹, KONG Hong², QIU Qingyan³, FAN Yihu^{4*}

(1. Department of Cardiovascular, Youxian District Traditional Chinese Medicine Hospital, Mianyang, Sichuan, China, 621000; 2. Heart Failure Center, Sichuan People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610000; 3. Department of Cardiovascular, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan, China, 621000; 4. Department of Cardiovascular, Xi'an Fengcheng Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710021)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression levels of *miR-34a-5p* and *miR-17-5p* and their relationship with heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM). **Methods** A total of 136 patients with IDCM were enrolled in the IDCM group between January 2019 and January 2023 in Youxian District Traditional Chinese Medicine Hospital and Sichuan Provincial People's Hospital, Mianyang. Based on presence or absence of heart failure, they were divided into a heart failure group (40 cases) and a non-failure group (96 cases). A total of 68 healthy volunteers without heart disease during the same period were enrolled as control group. The expression levels of *miR-34a-5p* and *miR-17-5p*, N-terminal pro brain natriuretic peptide

基金项目:四川省科技计划项目(2023ZYZFSY15)

作者单位:1.绵阳市游仙区中医医院心血管内科,四川,绵阳 621000

2.四川省人民医院心衰中心,四川,成都 610000

3.绵阳市中心医院心血管内科,四川,绵阳 621000

4.西安凤城医院心血管内科,陕西,西安 710021

*通信作者:樊毅虎, E-mail: 15319458188@163.com

(NT-proBNP), hypersensitive troponin T (hs-TnT), left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-diastolic inner diameter (LVEDD) were compared between the IDCM group and the control group, and between the heart failure group and the non-failure group. The correlation between serum *miR-34a-5p*, *miR-17-5p* and cardiac function indexes was also analyzed. The predictive value of *miR-34a-5p* and *miR-17-5p* for heart failure was analyzed using ROC curves. **Results** The levels of serum *miR-34a-5p* and *miR-17-5p* in the IDCM group were higher than those in the control group ($P<0.05$), the levels of serum NT-proBNP and hs-TnT were higher than those in the control group ($P<0.05$). The LVEF was lower in the IDCM group than in the control group ($P<0.05$), and the LVEDD was higher than that in the control group ($P<0.05$). The expression levels of serum *miR-34a-5p* and *miR-17-5p* in the heart failure group were higher than those in the non-failure group ($P<0.05$). Similarly, the level of serum NT-proBNP was higher than that in the non-failure group ($P<0.05$). The LVEF was lower in the heart failure group than in the non-failure group ($P<0.05$), and the LVEDD was higher than that in the non-failure group ($P<0.05$). The expression levels of serum *miR-34a-5p* and *miR-17-5p* were positively correlated with the level of serum NT-proBNP ($r=0.498$, $r=0.306$, $P<0.001$). The sensitivity and specificity of serum *miR-34a-5p* and *miR-17-5p* for predicting secondary heart failure were 0.875 and 0.802, respectively. **Conclusions** The levels of *miR-34a-5p* and *miR-17-5p* are increased in IDCM patients. These levels are correlated with heart failure and have predictive value for the condition.

[KEY WORDS] Idiopathic dilated cardiomyopathy; Heart failure; *miR-34a-5p*; *miR-17-5p*

特发性扩张型心肌病(idiopathic dilated cardiomyopathy, IDCM)是临床常见的心肌病,其病因不明,可能与遗传有关^[1],主要病理改变为心室增大、心肌收缩功能降低,随着病情进展易继发充血性心力衰竭^[2]。近年来研究^[3]发现, IDCM患者血液循环存在多种微小RNA(microRNA, miR)表达异常。miR属于非编码RNA,参与转录后基因的调控,能够与mRNA结合阻断蛋白编码基因的表达,从而影响疾病的发生发展^[4]。既往已有文献^[5]初步筛选出*miR-34a-5p*、*miR-17-5p*可能参与调控IDCM继发心衰的发展过程,是潜在的关键miR,对揭示IDCM继发心衰的发生机制有一定的借鉴意义。不过,临床对于IDCM继发心衰与血清*miR-34a-5p*、*miR-17-5p*表达水平的关系尚不明确,*miR-34a-5p*、*miR-17-5p*能否作为新的血清标志物值得进一步研究。本研究将探讨IDCM患者血清*miR-34a-5p*、*miR-17-5p*表达水平及其与心衰的关系,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2023年1月绵阳市游仙区中医医院和四川省人民医院联合收治的IDCM患者136例(IDCM组)。纳入标准:①符合IDCM的诊断标准^[6];②年龄 ≥ 18 岁;③超声心动图显示心室扩大,并伴有室收缩功能下降,心电图呈现不同程度的房室传导阻滞。排除标准:①其他原因导

致的心脏扩大;②肥厚型、限制型心肌病;③高血压性、风湿性、肺源性、缺血性心脏病、心脏瓣膜病等;④既往因高血压、肺病、肾病、感染等原因继发的心力衰竭病史;⑤合并肝肾功能障碍、凝血功能异常、恶性肿瘤、自身免疫疾病、恶性肿瘤、急慢性感染、精神病等。根据IDCM患者是否继发心力衰竭分为心衰组40例和非心衰组96例。心力衰竭参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[7],患者存在呼吸困难、端坐呼吸、肺部啰音、下肢水肿等症状和体征,心电图、胸部CT、心脏彩超、血清N末端B型利钠肽提示心力衰竭。同期选取68名无心脏病的健康志愿者设为对照组。IDCM组男92例,女44例;年龄41~83岁,平均年龄(60.72 \pm 12.49)岁;体质指数19.16~28.33 kg/m²,平均体质指数(22.58 \pm 2.03) kg/m²。对照组男46名,女22名;年龄40~82岁,平均年龄(60.08 \pm 11.96)岁;体质指数18.64~28.07 kg/m²,平均体质指数(22.12 \pm 2.14) kg/m²。IDCM组与对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清*miR-34a-5p*、*miR-17-5p*检测

采用荧光定量PCR法检测血清*miR-34a-5p*、*miR-17-5p*,试剂盒购自杭州昊鑫生物科技有限公司。采集肘静脉血5 mL,离心半径10 cm、转速3 000 r/min离心5 min取上层血清,采用氯仿萃取法提取总RNA。使用PCR基因扩增仪(美国BioRad

公司), 荧光定量 PCR 法的反应条件: 变性 95°C 30 s, 退火 58°C 30 s, 延伸 72°C 30 s, 35 次循环, 以 GAPDH 基因为参照物, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 相对表达量。

1.2.2 心功能检测

采集肘静脉血 5 mL, 离心半径 10 cm、转速 3 000 r/min 离心 5 min 取上层血清, 采用化学发光法检测血清 N 末端 B 型利钠肽 (N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、超敏肌钙蛋白 T (hypersensitive troponin T, hs-TnT), 试剂盒购自湖南携光生物技术有限公司, 检测仪器为 180SE 化学发光仪 (德国拜耳公司)。所有研究对象进行心脏彩超检查评估心功能, 记录左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic inner diameter, LVEDD), 检测仪器为 Affiniti70 四维心脏彩超仪 (荷兰皇家飞利浦公司)。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计软件分析。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 相关分析血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平与心功能指标的相关性, 并绘制散点图。采用 ROC 曲线分析血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 对 IDCM 患者继发心衰的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IDCM 组与对照组血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平比较

IDCM 组的血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 IDCM 组与对照组的心功能指标比较

IDCM 组的血清 NT-proBNP、hs-TnT 水平均高于对照组, LVEF 低于对照组, LVEDD 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 IDCM 组与对照组血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum *miR-34a-5p* and *miR-17-5p* expression levels between IDCM group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>miR-34a-5p</i>	<i>miR-17-5p</i>
IDCM 组	136	2.28±0.46	1.85±0.37
对照组	68	1.02±0.20	0.97±0.22
<i>t</i> 值		21.570	18.067
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 2 IDCM 组与对照组的心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cardiac function indicators between IDCM group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP (pg/mL)	hs-TnT (ng/L)	LVEF (%)	LVEDD (mm)
IDCM 组	136	884.96±175.64	346.95±70.28	36.47±7.33	56.50±11.43
对照组	68	102.73±26.38	14.20±3.55	62.19±6.80	49.76±8.02
<i>t</i> 值		36.476	38.970	24.191	4.354
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 心衰组与非心衰组血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平比较

心衰组的血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平平均高于非心衰组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 心衰组与非心衰组血清 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum *miR-34a-5p* and *miR-17-5p* expression levels between heart failure group and non heart failure group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>miR-34a-5p</i>	<i>miR-17-5p</i>
心衰组	40	3.02±0.61	2.35±0.48
非心衰组	96	1.97±0.39	1.64±0.33
<i>t</i> 值		12.001	9.933
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 心衰组与非心衰组的心功能指标比较

心衰组的血清 NT-proBNP 水平高于非心衰组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。心衰组的血清 hs-TnT 水平与非心衰组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。心衰组的 LVEF 低于非心衰组, LVEDD 高于非心衰组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 心衰组与非心衰组的心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of cardiac function indicators between heart failure group and non heart failure group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP (pg/mL)	hs-TnT (μ g/L)	LVEF (%)	LVEDD (mm)
心衰组	40	1 028.63±206.37	362.15±73.58	30.67±7.02	60.27±15.03
非心衰组	96	825.10±163.59	340.61±68.20	38.89±7.86	54.93±11.47
<i>t</i> 值		6.106	1.640	5.728	2.250
<i>P</i> 值		<0.001	0.103	<0.001	0.026

2.5 血清 miR-34a-5p、miR-17-5p 表达水平与心功能指标的相关性分析

Pearson 相关性分析显示, IDCM 患者的血清 miR-34a-5p、miR-17-5p 表达水平与血清 NT-proBNP 水平呈正相关($r=0.498, r=0.306, P<0.001$)。IDCM 患者的血清 miR-34a-5p、miR-17-5p 表达水平与血清 cTnT 水平、LVEF、LVEDD 均无显著相关性($P>0.05$)。见表 5。

表 5 血清 miR-34a-5p、miR-17-5p 表达水平与心功能指标的相关性分析

Table 5 Correlation analysis between serum miR-34a-5p, miR-17-5p expression levels and cardiac function indicators

指标		NT-proBNP (pg/mL)	cTnT ($\mu\text{g/L}$)	LVEF (%)	LVEDD (mm)
miR-34a-5p	r 值	0.498	0.073	0.042	0.118
	P 值	<0.001	0.478	0.682	0.254
miR-17-5p	r 值	0.306	0.139	1.000	0.124
	P 值	<0.001	0.176	0.333	0.229

2.6 血清 miR-34a-5p、miR-17-5p 预测 IDCM 继发心衰的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示, 血清 miR-34a-5p 联合 miR-17-5p 预测 IDCM 继发心衰的灵敏度为 0.875, 特异度为 0.802, 两项指标的 AUC 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 6、图 1。

表 6 ROC 曲线分析结果

Table 6 ROC curve analysis results

指标	截断值	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	约登指数
miR-34a-5p	2.69	0.869	0.797-0.940	0.800	0.865	0.665
miR-17-5p	2.05	0.846	0.773-0.920	0.825	0.823	0.648
两者联合		0.924	0.875-0.972	0.875	0.802	0.677

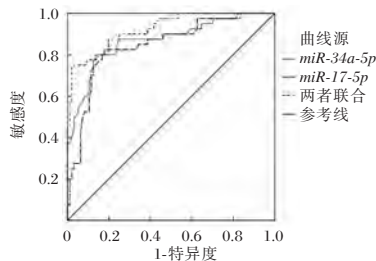


图 1 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curves

3 讨论

研究^[8]发现, miR 表达存在组织特异性, 多种 miR 在肥厚型、致心律失常型、扩张型、缺血型心肌病以及心力衰竭中表达异常, 机制可能与心肌细胞损伤释放特异性 miR 有关。本研究结果显

示, IDCM 组的血清 miR-34a-5p、miR-17-5p 表达水平高于对照组, 说明 miR-34a-5p、miR-17-5p 上调参与 IDCM 的发病过程。

miR-34a-5p 是已知的与心脏衰老相关的 miR, Xia 等^[9]研究探讨程序性细胞死亡 1 抑制剂对心脏衰老小鼠模型 miR-34a-5p 表达的影响, 结果发现小鼠心肌细胞 miR-34a-5p 表达上调, miR-34a-5p 可能是诱导心脏衰老相关损伤的外体转移 RNA, 并且抑制 miR-34a-5p 可减弱程序性细胞死亡 1 抑制剂诱导的心肌细胞衰老效应, 程序性细胞死亡 1 抑制剂通过调节 miR-34a-5p 信号通路发挥促心脏衰老作用。Wang 等^[10]研究表明, 在心肌缺血再灌注损伤大鼠中 miR-34a-5p 表达上调, 敲低 miR-34a-5p 可通过促进 Notch 受体 1 信号传导介导的活性氧积累和细胞凋亡抑制来减轻心肌缺血再灌注损伤, miR-34a-5p 可能是治疗心肌缺血再灌注损伤的潜在靶点。Zhao 等^[11]研究分析 miR-17-5p 在心肌梗死中的作用和机制, 发现心肌缺血小鼠模型中心肌 miR-17-5p 表达水平显著升高, 机制可能是 miR-17-5p 介导的内质网应激靶向促进急性心肌缺血损伤, 并且抑制 miR-17-5p 可导致心肌缺血小鼠模型的心肌细胞应激性凋亡减少。Xue 等^[12]研究也发现, 心肌梗死患者血清 miR-17-5p、miR-126-5p 和 miR-145-3p 表达水平显著升高, 三指标作为生物标志物预测心血管疾病具有良好的前景。结合上述文献和本研究结果, 本研究推测血清 miR-34a-5p、miR-17-5p 表达上调参与 IDCM 的发病过程, miR-34a-5p、miR-17-5p 对评估 IDCM 具有重要参考意义。

IDCM 患者表现为心室扩大, 心肌收缩能力降低, 使血液动力学发生改变, 导致心脏前负荷及后负荷加重, 超过了心肌的代偿能力, 加重心肌的损伤; 心室扩大也使心脏的舒张期顺应性减退, 心脏泵血功能进一步下降, 从而诱发充血性心衰^[13]。本研究发现, 心衰组的血清 miR-34a-5p、miR-17-5p 表达水平高于非心衰组, 提示 miR-34a-5p、miR-17-5p 上调与 IDCM 继发心衰具有关联。另外, 本研究还发现, 心衰组的血清 NT-proBNP 水平高于非心衰组。NT-proBNP 是临床评估心衰的主要标志物, NT-proBNP 水平越高提示心衰风险越高。本研究显示, 血清 miR-34a-5p、miR-17-5p 表达水平与血清 NT-proBNP 水平呈正相关, 也间接验证了 miR-34a-5p、miR-17-5p 与心衰存在关联。Yu 等^[14]研究现货是心肌梗死大鼠血液 miR-17-5p 表达升高, 血清 miR-34a-5p、

miR-17-5p 表达水平与心功能具有关联。Desai 等^[15] 研究发现,抑制 *miR-34a-5p* 表达可以降低心肌细胞的凋亡,修复损伤的血管内皮细胞,从而保护心功能,*miR-34a-5p* 可作为慢性心衰的生物标志物。鉴于 miR 在血液中具有较高的稳定性,不易降解,这种生物学特性适宜作为血清诊断标志物。本研究分析血清 *miR-34a-5p* 联合 *miR-17-5p* 对 IDCM 继发心衰的预测价值,结果显示其灵敏度为 0.875,特异度为 0.802,预测价值良好,可供临床借鉴。

综上所述,IDCM 患者存在 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平上调情况,且 *miR-34a-5p*、*miR-17-5p* 表达水平与心衰具有关联,对预测心衰有一定价值。

参考文献

- [1] Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Krapels IPC, et al. Implications of genetic testing in dilated cardiomyopathy [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2020, 13(5):476-487.
- [2] Saito T, Sato NS, Mozawa K, et al. Myocardial ultrastructure can augment genetic testing for sporadic dilated cardiomyopathy with initial heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6): 5178-5191.
- [3] 冯莉莉,王朝华,李贺,等.扩张型心肌病血清 miR-210、 β -MG 及 TGF- β 1 水平的表达及其临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(4):688-692+717.
- [4] Brundin M, Wågsäter D, Alehagen U, et al. Circulating microRNA-29-5p can add to the discrimination between dilated cardiomyopathy and ischaemic heart disease [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(5):3865-3874.
- [5] 孙豪杰,王杨滢.特发性扩张型心肌病心衰相关基因和 miRNA 的筛选与分析 [J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(1):85-91.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组.中国扩张型心肌病诊断和治疗指南 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5):421-434.
- [7] 王华,梁延春.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- [8] Shao X, Zhang X, Yang L, et al. Integrated analysis of mRNA and microRNA expression profiles reveals differential transcriptome signature in ischaemic and dilated cardiomyopathy induced heart failure [J]. *Epigenetics*, 2021, 16(8):917-932.
- [9] Xia W, Chen H, Chen D, et al. PD-1 inhibitor inducing exosomal miR-34a-5p expression mediates the cross talk between cardiomyocyte and macrophage in immune checkpoint inhibitor-related cardiac dysfunction [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):1293-1295.
- [10] Wang Z, Wang T, Yuan J, et al. Inhibition of miR-34a-5p protected myocardial ischemia reperfusion injury-induced apoptosis and reactive oxygen species accumulation through regulation of Notch Receptor 1 signaling [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2019, 20(3):187-197.
- [11] Zhao L, Jiang S, Wu N, et al. MiR-17-5p-mediated endoplasmic reticulum stress promotes acute myocardial ischemia injury through targeting Tsg101 [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2021, 26(1):77-90.
- [12] Xue S, Liu D, Zhu W, et al. Circulating MiR-17-5p, MiR-126-5p and MiR-145-3p are novel biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Front Physiol*, 2019, 18(10):123-126.
- [13] Giri P, Mukhopadhyay A, Gupta M, et al. Dilated cardiomyopathy: a new insight into the rare but common cause of heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(2):431-454.
- [14] Yu X, Ruan Y, Shen T, et al. Dexrazoxane protects cardiomyocyte from doxorubicin-induced apoptosis by modulating miR-17-5p [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 5(1):7193-7200.
- [15] Desai VG, Vijay V, Lee T, et al. MicroRNA-34a-5p as a promising early circulating preclinical biomarker of doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity [J]. *J Appl Toxicol*, 2022, 42(9):1477-1490.

(上接第 1344 页)

- [10] 杜桂彬,王会迟,汤丽健,等.超声心动图联合心肌损伤标志物及血流动力学监测对脓毒症患者心肌损伤及预后评估的价值 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2020, 26(6):640-644+670.
- [11] 吕佳仁,江惠琼,许德星.超声心动图参数联合心电图 T 波振幅评估扩张型心肌病患者左室收缩功能的临床价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2023, 25(12):990-995.
- [12] Javidi Dasht Bayaz R, Askari VR, Tayyebi M, et al. Increasing cardiac troponin-I level as a cardiac injury index correlates with in-hospital mortality and biofactors in severe hospitalised COVID-19 patients [J]. *J Infect Chemother*, 2023, 29(3):250-256.
- [13] 孙利平,许忠林,朱权,等.老年慢性心力衰竭患者氨基末端脑钠肽前体、肌钙蛋白 I、超敏 C 反应蛋白的变化及其意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(11):2016-2019.
- [14] 马为,曲石敏,施晨倩,等.重症肺炎患者血清降钙素原、脂肪酶、D-二聚体及氨基末端脑钠肽水平与心肌损害程度的关系 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(3):118-121.
- [15] 梁卓信,张森雄,韩咏.儿童重症肺炎合并心肌损伤的危险因素分析及模型构建 [J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(7):984-987+992.

高压氧联合艾司唑仑治疗伴焦虑症慢性失眠效果及对炎性细胞相关因子的作用

邓越峰^{1*} 乔志敏¹ 李积梅¹ 董雪柯¹ 郭艳平²

[摘要] **目的** 探究高压氧联合艾司唑仑对慢性失眠伴焦虑症患者的效果及对炎性细胞因子的作用机制。**方法** 选取2021年5月至2023年3月安阳市人民医院144例慢性失眠伴焦虑症患者,采用随机数字表法分为联合组、艾司唑仑组、高压氧组,各48例。艾司唑仑组采用艾司唑仑治疗,高压氧组采用高压氧治疗,联合组采用高压氧联合艾司唑仑治疗。比较三组治疗效果、不良反应发生情况,并比较三组治疗前后焦虑情绪(SAS评分)、睡眠质量(PSQI评分)、炎性细胞因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)相关因子[促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)]水平。**结果** 联合组治疗总有效率高于艾司唑仑组、高压氧组,差异有统计学意义($\chi^2=6.486, P<0.05$);联合组治疗后SAS、PSQI评分低于艾司唑仑组、高压氧组,差异有统计学意义($F=25.124, 6.277, P<0.05$);联合组治疗后IL-1 β 、TNF- α 水平低于艾司唑仑组、高压氧组,差异有统计学意义($F=181.225, 482.978, P<0.05$);联合组治疗后血浆CRH、ACTH水平低于艾司唑仑组、高压氧组,差异有统计学意义($F=7.829, 3.986, P<0.05$);联合组不良反应总发生率(4.17%)与艾司唑仑组(6.25%)、高压氧组(2.08%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.044, P>0.05$)。**结论** 高压氧联合艾司唑仑是治疗慢性失眠伴焦虑症患者的有效方案,能显著改善患者睡眠质量和心理状态,其分子机制可能与调节炎性细胞因子、HPA轴相关因子有关。

[关键词] 慢性失眠;焦虑症;高压氧;艾司唑仑;下丘脑-垂体-肾上腺轴

Effect of hyperbaric oxygen combined with esomeprazole in the treatment of chronic insomnia with anxiety and its effect on inflammatory cell related factors

DENG Yuefeng^{1*}, QIAO Zhimin¹, LI Jimei¹, DONG Xueke¹, GUO Yanping²

(1. Department of Medical Psychology, Anyang People's Hospital, Anyang, Henan, China, 455000; 2. Department of Neurology, Anyang People's Hospital, Anyang, Henan, China, 455000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of hyperbaric oxygen combined with estazolam on patients with chronic insomnia accompanied by anxiety and its mechanism of action on inflammatory cytokines. **Methods** 96 patients with chronic insomnia and anxiety at Anyang People's Hospital from May 2021 to March 2023 were selected and divided into a study group and a control group by random number table, with 48 cases in each group. The control group received treatment with estazolam, and the study group was treated with hyperbaric oxygen combined with estazolam. The therapeutic effects and adverse reactions of the two groups were compared, and the anxiety (SAS score), sleep quality (PSQI score), inflammatory cytokine levels [interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α)], and hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) related factors [corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH)] levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant (χ^2

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20191269)

作者单位:1.河南省安阳市人民医院医学心理科,河南,安阳455000

2.安阳市人民医院神经内科,河南,安阳455000

*通信作者:邓越峰, E-mail:380976878@qq.com

=4.360, $P<0.05$). The SAS and PSQI scores after treatment in the treatment group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=6.087, 2.895, P<0.05$). The levels of IL-1 β and TNF- α after treatment in the treatment group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=3.579, 7.291, P<0.05$). The levels of plasma CRH and ACTH after treatment in the treatment group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=3.255, 2.340, P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in the treatment group (4.17%) was not significantly different from that in the control group (6.25%), and the difference was not statistically significant ($\chi^2=0.000, P>0.05$). **Conclusion** Hyperbaric oxygen therapy combined with estazolam is an effective treatment for patients suffering from chronic insomnia and anxiety. This combination can significantly improve both sleep quality and psychological status. The molecular mechanism behind this treatment's success may be related to the regulation of inflammatory cytokines and factors related to the HPA axis.

[KEY WORDS] Chronic insomnia; Anxiety disorder; Hyperbaric oxygen; Estazolam; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

慢性失眠为临床常见睡眠问题之一,资料显示^[1],失眠症状或失眠障碍的现患率在4%~50%之间,国内有45.4%的被调查者在过去1个月中曾经历过不同程度的失眠。此外,失眠还会影响患者心理及精神状态,《中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识》^[2]中明确指出,失眠和焦虑的发生率随着人们生活节奏的加快而日趋升高,且二者之间的关系错综复杂、相互影响。艾司唑仑是目前治疗各种类型失眠的常用药物,具有较强催眠作用,且在焦虑、紧张、恐惧及癫痫大、小发作等治疗方面也可获得良好效果^[3]。但有报道^[4]指出,单一使用艾司唑仑治疗失眠伴焦虑症的治疗效果不理想。新近研究^[5]指出,高压氧在改善失眠患者睡眠质量方面具有良好效果。本研究尝试探究高压氧联合艾司唑仑对慢性失眠伴焦虑症患者的效果,并分析其对炎性细胞因子的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年5月至2023年3月安阳市人民医院144例慢性失眠伴焦虑症患者,开展前瞻性研究,依据1:1配对试验原则,根据患者就诊序号采

用电脑随机数字表法随机分为联合组($n=48$)、艾司唑仑组($n=48$)、高压氧组($n=48$)。对比三组性别、年龄、体质量指数、失眠病程、合并症、居住环境,比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

1.2 选例标准

纳入标准:①参照《中国失眠症诊断和治疗指南》^[6]中相关标准诊断为慢性失眠;②参照焦虑障碍诊断指南^[7]诊断为焦虑症;③对本研究药物无禁忌;④近期未接受相关治疗;⑤肢体功能正常;⑥慢性失眠患病前无神经系统疾病及心理障碍;⑦能正常沟通交流;⑧患者家属知晓本研究,已签署同意书。排除标准:①伴抑郁症、人格障碍、神经衰弱等其他精神障碍;②血液系统疾病;③恶性肿瘤或严重脏器功能障碍;④肺结核、哮喘、肺部感染等呼吸系统疾病;⑤严重消化系统疾病。本研究通过本医院医学伦理委员会审批。

1.3 方法

艾司唑仑组采用艾司唑仑(河北长天药业有限公司,国药准字H13020562,规格1 mg/片)治疗,睡前20~60 min口服,1~2 mg/次。高压氧组采用高压氧治疗,采用YC0826-I型医用高压氧舱(购自烟台冰轮高压氧舱有限公司),压力设定为0.2 MPa,

表1 三组一般资料比较 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

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

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	失眠病程(月)	合并症			居住环境	
						高血压	高脂血症	糖尿病	闹市区	僻静区
联合组	48	18/30	42.79 \pm 7.89	23.06 \pm 1.31	19.26 \pm 4.59	6(12.50)	2(4.17)	3(6.25)	28(58.33)	20(41.67)
艾司唑仑组	48	21/27	40.95 \pm 7.96	22.86 \pm 1.20	18.43 \pm 4.71	4(8.33)	5(10.42)	1(2.08)	23(47.92)	25(52.08)
高压氧组	48	22/26	41.63 \pm 8.12	23.17 \pm 1.35	18.67 \pm 4.83	7(14.58)	4(8.33)	2(4.17)	25(52.08)	23(47.92)
χ^2/F 值		0.740	0.651	0.714	0.395	0.934	1.378	1.044	1.059	
P值		0.691	0.523	0.491	0.675	0.627	0.502	0.594	0.589	

升压 20 min, 稳压吸氧 60 min, 减压 25 min, 1 次/d。联合组采用高压氧联合艾司唑仑治疗, 艾司唑仑用法用量同艾司唑仑组, 高压氧治疗方法同高压氧组。三组均以 10 d 为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 三组治疗效果

治疗后根据睡眠率制定评估标准^[8], 采用国际标准统一睡眠效率值公式计算睡眠率=(实际入睡时间/上床至起床总时间)×100%, 痊愈: 睡眠率≥75%; 显效: 65%≤睡眠率<75%; 有效: 55%≤睡眠率<65%; 无效: 睡眠率<55%; 总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.4.2 三组治疗前、治疗后焦虑情绪

采用焦虑自评量表(Self-rating anxiety scale, SAS)^[9]评估焦虑情绪, 分值范围 0~80 分, 标准分的分界值为 50 分, 50~59 分为轻度焦虑, 60~69 分为中度焦虑, 70 分以上为重度焦虑。采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)^[10]评估睡眠质量, 总分范围 0~21 分, 分值越低则睡眠质量越好。

1.4.3 三组治疗前、治疗后炎性细胞因子水平

包括白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α), 采集患者晨起空腹静脉血 3 mL, 以 3 000 r/min 转速离心处理 10 min, 半径 8 cm, 分离血清, 采用免疫化学发光法检测血清 IL-1β、TNF-α。

1.4.4 三组治疗前、治疗后下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)相关因子

血浆促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)水平, 采集患者各时间段空腹状态下外周静脉血 6 mL, 取其中 3 mL 血液标本, 抗凝处理后以 3 000 r/min 转速离心处理 10 min, 半径 8 cm, 分离血浆, 采用放射免疫法测定血浆 CRH、ACTH 水平, 试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司。

1.4.5 三组不良反应

不良反应包括发生(乏力、口干、头胀)情况。

1.5 统计学方法

数据处理采用 SPSS 22.0 软件。计数资料以 $n(\%)$ 描述, 采用 χ^2 检验, 计量资料均确认具备方差齐性且服从正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两组间比较采用 SNK- q

检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组疗效比较

联合组治疗总有效率高于艾司唑仑组、高压氧组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 艾司唑仑组治疗总有效率与高压氧组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 三组疗效比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of the efficacy of the three groups [$n(\%)$]

组别	n	无效	有效	显效	痊愈	总有效率
联合组	48	3(6.25)	4(8.33)	22(45.83)	19(39.58)	45(93.75)
艾司唑仑组	48	10(20.83)	5(10.42)	19(39.58)	14(29.17)	38(79.17)
高压氧组	48	12(25.00)	5(10.42)	18(37.50)	13(27.08)	36(75.00)
χ^2 值						6.486
P 值						0.039

2.2 三组焦虑情绪、睡眠质量比较

治疗前, 三组 SAS、PSQI 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 三组 SAS、PSQI 评分均较治疗前降低, 且联合组较艾司唑仑组、高压氧组低($P < 0.05$), 艾司唑仑组 SAS、PSQI 评分与高压氧组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 三组焦虑情绪、睡眠质量比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]

Table 3 Comparison of anxiety and sleep quality between the three groups [$(\bar{x} \pm s)$, scores]

组别	n	SAS		PSQI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	48	59.62±3.71	42.67±4.38 ^a	16.18±1.69	6.75±2.60 ^a
艾司唑仑组	48	58.89±3.54	48.59±5.12 ^a	15.74±1.53	8.39±2.94 ^a
高压氧组	48	59.13±3.62	49.12±5.30 ^a	16.07±1.65	8.61±2.88 ^a
F 值		0.506	25.124	0.953	6.277
P 值		0.604	<0.001	0.388	0.002

注: 与同组治疗前对比, ^a $P < 0.05$ 。

2.3 三组炎性细胞因子比较

三组治疗前血清 IL-1β、TNF-α 水平对比, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 与本组治疗前比较, 三组治疗后血清 IL-1β、TNF-α 水平均明显降低, 且联合组较艾司唑仑组、高压氧组低($P < 0.05$), 艾司唑仑组血清 IL-1β、TNF-α 水平与高压氧组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 三组血浆 CRH、ACTH 水平比较

治疗前, 三组血浆 CRH、ACTH 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 三组血浆

表4 三组血清IL-1 β 、TNF- α 水平比较 [($\bar{x} \pm s$), ng/L]
Table 4 Comparison of serum IL-1 β and TNF- α levels between the three groups [($\bar{x} \pm s$), ng/L]

组别	n	IL-1 β		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	48	6.12 \pm 0.86	1.98 \pm 0.33 ^a	17.53 \pm 2.10	4.12 \pm 0.58 ^a
艾司唑仑组	48	6.07 \pm 0.91	3.25 \pm 0.42 ^a	17.30 \pm 1.95	8.29 \pm 0.84 ^a
高压氧组	48	6.10 \pm 0.88	3.41 \pm 0.45 ^a	17.46 \pm 2.03	8.57 \pm 0.90 ^a
F值		0.039	181.225	0.162	482.978
P值		0.962	<0.001	0.850	<0.001

注:与同组治疗前对比,^aP<0.05。

CRH、ACTH水平均明显降低,且联合组较艾司唑仑组、高压氧组低(P<0.05),艾司唑仑组血浆CRH、ACTH水平与高压氧组比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

表5 三组血浆CRH、ACTH水平比较 [($\bar{x} \pm s$), ng/L]
Table 5 Comparison of plasma CRH and ACTH levels between the three groups [($\bar{x} \pm s$), ng/L]

组别	n	CRH		ACTH	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	48	0.91 \pm 0.18	0.45 \pm 0.11 ^a	15.51 \pm 4.29	8.22 \pm 2.15 ^a
艾司唑仑组	48	0.88 \pm 0.15	0.53 \pm 0.13 ^a	14.89 \pm 4.06	9.37 \pm 2.64 ^a
高压氧组	48	0.90 \pm 0.16	0.55 \pm 0.15	15.21 \pm 4.13	9.56 \pm 2.72
F值		0.417	7.829	0.267	3.986
P值		0.660	0.001	0.766	0.021

注:与同组治疗前对比,^aP<0.05。

2.5 三组不良反应发生情况比较

联合组不良反应总发生率为4.17%,艾司唑仑组为6.25%,高压氧组为2.08%,组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表6。

表6 三组不良反应发生情况比较 [n(%)]
Table 6 Comparison of the occurrence of adverse reactions between the three groups [n(%)]

组别	n	乏力	口干	头胀	总发生率
联合组	48	0(0.00)	2(4.17)	0(0.00)	2(4.17)
艾司唑仑组	48	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	3(6.25)
高压氧组	48	0(0.00)	1(2.08)	0(0.00)	1(2.08)
χ^2 值					1.044
P值					0.594

3 讨论

目前临床治疗失眠伴焦虑的主要药物有苯二氮卓类和非苯二氮卓类药物,其中以艾司唑仑为代表的苯二氮卓类药物较为常用,具有起效快、生物利用率高的特点,且相对于其他抗失眠药物的安全性较高,发生反跳性失眠的风险较低^[11]。本研究采用艾司唑仑治疗慢性失眠伴焦虑症患者,

获得了良好治疗效果,能有效改善患者睡眠质量及焦虑情绪。艾司唑仑具有良好镇静作用,但易造成成瘾性、耐受性、宿醉效应及戒断综合征等不良反应,需联合其他方法以提高整体疗效。

近年来,高压氧逐渐应用于失眠的临床治疗中,作为一种辅助治疗方法,高压氧可有效改善血氧分压,提高细胞内血氧含量,同时能改善脑细胞功能,改善脑部微循环^[12]。赵艳^[13]采用高压氧联合苯二氮卓类对老年慢性失眠患者进行治疗,获得了显著治疗效果,患者睡眠质量得到明显改善。本研究将高压氧与艾司唑仑联合应用于慢性失眠伴焦虑症的临床治疗中,结果发现其治疗总有效率明显高于艾司唑仑单独治疗和高压氧单独治疗,患者睡眠质量及焦虑情绪均得到进一步改善,且未明显增加不良反应发生率,是一种安全、可靠的治疗方案,适用于慢性失眠伴焦虑症的治疗。本研究进一步分析了加用高压氧治疗的分子机制,发现其能更明显下调慢性失眠伴焦虑症患者的血清IL-1 β 、TNF- α 水平以及血浆CRH、ACTH水平。IL-1 β 、TNF- α 均为睡眠相关的炎性细胞因子,IL-1 β 参与免疫活性细胞调节、诱导炎症因子趋化浸润,TNF- α 在炎症反应起始阶段诱导多种炎性因子释放,触发炎症级联反应,加重患者机体炎症刺激;高压氧联合艾司唑仑治疗可调节IL-1 β 、TNF- α 的表达与释放,抑制炎症反应进而达到治疗效果。CRH、ACTH均为HPA轴相关因子,HPA轴参与机体各种应激的生理反应,在调节睡眠方面也起着重要作用,其主要生理功能如下:下丘脑释放CRH,CRH作用于垂体后使其释放ACTH,ACTH作用于肾上腺皮质后使其释放皮质醇^[14]。相关动物学研究^[15]发现,高压氧治疗能调节一氧化碳中毒大鼠的HPA轴的活性。王碰起等^[16]针对亚急性期创伤性脑损伤患者的一项临床研究也发现,高压氧具有调节HPA轴活性的功能。结合本研究结果,笔者认为高压氧治疗慢性失眠伴焦虑症能抑制HPA轴活性,下调CRH、ACTH水平,从而抑制二者水平过高引起的大脑皮质(和)或脑干神经元放电频率加快,延缓睡眠觉醒。

综上所述,采用高压氧联合艾司唑仑治疗慢性失眠伴焦虑症患者,能显著提高治疗效果,进一步改善患者睡眠质量和心理状态,且具有一定安全性,其分子机制可能在于降低炎性细胞因子水平、抑制HPA轴活性,具有较高推广应用价值。

(下转第1358页)

心脏康复训练对冠心病PCI术后体适能、心肌酶谱及 *Nrf2/HO-1* 信号通路的影响

陈丽梅 龚显田 吴蕾 李珂*

[摘要] 目的 探究心脏康复训练对冠心病经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后体适能、心肌酶谱及核因子E2相关因子/血红素氧合酶-1(*Nrf2/HO-1*)信号通路的影响。方法 纳入2022年10月至2023年10月期间于眉山市中医医院接受PCI治疗的冠心病患者100例,根据术后干预方案不同分为观察组($n=52$)与对照组($n=48$)。对照组予以常规基础干预,观察组在其基础上联合心脏康复训练。比较两组的干预前后的体适能情况、心肌酶谱指标以及 *Nrf2* mRNA、*HO-1* mRNA 表达水平;比较两组干预前后的西雅图心绞痛量表(SAQ)以及中国心血管病人生活质量评定问卷(CQQC)评分。结果 干预后观察组的心肺适能、柔韧适能、平衡适能较对照组及干预前均改善,差异有统计学意义($t=3.508, 2.183, 2.660, 2.097, 1.921, P<0.05$);两组干预后的肌钙蛋白I(cTnI)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)水平较干预前均较低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($t=5.448, 11.694, 11.020, 10.185, 8.488, P<0.05$);两组干预后的 *Nrf2* mRNA 以及 *HO-1* mRNA 水平较干预前均升高,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($t=41.478, 37.970, P<0.05$);干预后两组的SAQ、CQQC评分较干预前均升高,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($t=5.945, 20.328, P<0.05$)。结论 心脏康复对于冠心病PCI术后患者的康复效果显著,能提升体适能水平、改善心肌酶谱指标,可能与调节机体内 *Nrf2/HO-1* 信号通路有关。

[关键词] 心脏康复; 心肌酶谱; 冠心病; 核因子E2相关因子/血红素氧合酶-1信号通路

Effects of cardiac rehabilitation on physical fitness, myocardial enzyme profile and *Nrf2/HO-1* signaling pathway after PCI

CHEN Limei, GONG Xiantian, WU Lei, LI Ke*

(Department of Cardiovascular Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital of Meishan, Meishan, Sichuan Province, China, 620010)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of cardiac rehabilitation on physical fitness, myocardial enzyme profile and *Nrf2/HO-1* signaling pathway after PCI. **Methods** A total of 100 patients with coronary heart disease who underwent PCI at Traditional Chinese Medicine Hospital of Meishan from October 2022 to October 2023 were included in the study. They were divided into an observation group ($n=52$) and a control group ($n=48$) based on different postoperative intervention programs. The control group received routine basic intervention, and the observation group underwent cardiac rehabilitation training in addition to the routine intervention. Physical fitness, myocardial enzyme profile and *Nrf2* and *HO-1* mRNA levels were compared between the two groups before and after intervention. The SAQ scores of both groups before and after the intervention were compared with CQQC scores. **Results** After the intervention, the cardiopulmonary fitness, flexibility fitness and balance fitness of the observation group showed improvement compared to the control group and before the intervention, and these differences were statistically significant ($t=3.508, 2.183, 2.660, 2.097, 1.921, P<0.05$). Following the intervention, the levels of troponin I (cTnI), aspartate aminotransferase (AST), creatine

基金项目:眉山市科技局(kjzd202249)

作者单位:眉山市中医医院心血管内科,四川,眉山 620010

*通信作者:李珂, E-mail:13778802453@163.com

kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH) in both groups were lower than before the intervention, with the observation group showing significantly lower levels compared to the control group. This difference was statistically significant ($t=5.448, 11.694, 11.020, 10.185, 8.488, P<0.05$). The levels of *Nrf2* mRNA and *HO-1* mRNA in both groups after the intervention increased compared to before the intervention, with the observation group showing significantly higher levels compared to the control group, with a statistical significance ($t=41.478, 37.970, P<0.05$). After the intervention, the SAQ and CQQC scores of both groups were higher than before the intervention, with the observation group showing significantly higher scores compared to the control group. This difference was statistically significant ($t=5.945, 20.328, P<0.05$). **Conclusion** Visceral rehabilitation significantly impacts the recovery of patients with coronary heart disease following PCI. It can enhance physical fitness levels and improve myocardial enzyme profile indexes. These improvements may be attributed to the regulation of the *Nrf2/HO-1* signaling pathway in the body.

[KEY WORDS] Cardiac rehabilitation; Myocardial enzyme profile; Coronary heart disease; Nuclear factor E2-related factor/heme oxygenase-1 signaling pathway

冠心病是临床常见的心血管疾病类型之一,其患病率及死亡率常年高于肿瘤及其他疾病,位居我国居民死亡构成比首位^[1]。经皮腔内冠状动脉介入治疗(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)是目前临床针对冠心病治疗的有效手段之一,其能够促进患者心肌灌注恢复、重建心肌血运。但PCI无法从根本上抑制疾病进展,因此,针对冠心病患者PCI术后的康复和管理,已成为临床关注的重点。心脏康复是心血管疾病二级预防的重要内容,而运动康复则是其中的核心部分之一。目前,国内外多部指南均把运动康复列为心血管疾病患者IA类推荐^[2]。体适能可用于评估身体各部位或系统对突发状况的应变能力,是衡量心病心血管疾病患者身体健康状况的重要指标^[3]。而心肌酶谱则是临床用以诊断心肌缺血坏死等心脏相关疾病的重要指标,可辅助评估冠心病患者的病情发展及预后。此外,有研究^[4]发现,机体内核因子E2相关因子/血红素氧合酶-1(nuclear factor erythroid-2-related factor 2/heme oxygenase 1, *Nrf2/HO-1*)信号通路可能在心肌缺血再灌注损伤、心力衰竭等心血管疾病中起到保护作用。本文将探究心脏康复在冠心病患者PCI术后的应用效果,并分析干预前后患者体适能、心肌酶谱及*Nrf2/HO-1*信号通路的变化,以期为临床该疾病患者的术后管理和康复提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

纳入2022年10月至2023年10月期间于眉山市中医医院接受PCI干预的冠心病患者100例,根据术后干预方案不同分为观察组($n=52$)与对照

组($n=48$)。其中对照组男26例,女22例,年龄平均(53.27 ± 5.42)岁;美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级^[5]为I级25例,II级23例。观察组男32例,女20例,年龄平均(54.51 ± 6.63)岁;NYHA心功能分级为I级28例,II级24例。两组患者在年龄、NYHA心功能分级等一般资料上的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①冠心病诊断参考《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[6];②患者均于本院接受经皮腔内冠状动脉介入治疗(PCI),且术后临床症状稳定;③年龄38~70岁;④既往无精神类疾病史、无认知功能障碍。排除标准:①治疗依从性较差者;②合并慢性支气管炎肺炎等疾病而不适合运动者;③术后血流动力学不稳定或严重心律失常者;④肢体运动障碍者。本研究已获伦理批准,全部流程均取得患者及其家属知情同意。

1.2 干预方法

对照组予以常规基础干预,包括规律冠心病二级预防药物干预以及饮食、用药指导等,共进行8周。

观察组在对照组基础上联合心脏康复训练。心脏康复训练:是包括运动、药物、营养、心理、心血管危险因素防控以及康复评估等在内的综合性、整体化康复方案。其中,运动训练为心脏康复训练核心,包括有氧训练、柔韧训练以及抗阻训练。每次运动时间为20~40 min/d,且运动前后需进行5~10 min的热身及放松运动;运动强度由心脏康复医师根据患者运动心肺试验结果以及运动后的疲惫自感情况进行调整。同时心脏康复医师需密切关注运动过程中患者的生命体征,并对出现

面色苍白、头晕等症状,或是血压、心率变化异常者,予以相应检查及处理,并视情况调整运动处方;当患者出现运动训练停止指征时应立即停止训练。运动频率每周5 d,心脏康复训练共进行8周。

1.3 观察指标

1.3.1 体适能情况

①心肺适能:以6 min步行试验结果评估患者的心肺适能。患者身体所能承受的情况下,快速步行6 min,测量并记录患者的最大步行距离;距离越远,提示患者的心肺功能越好。②柔韧适能:以座椅前伸试验、抓背试验以及改良转体试验评估患者的柔韧适能。每名患者均在左、右两个方向各进行1次测试,患者伸展不能达到基础距离则记为负数,每项测验最终结果取左右两次测验结果平均值;在测试规定坐姿或体位要求下,患者所能伸展或指尖所能达到的距离越远,则提示患者柔韧性越好。③平衡适能:以2.4 m起身行走试验评估患者的柔韧适能。每名患者均进行2次测试,最终结果取用时最短的一次;完成试验用时越短,则提示患者平衡能力越好^[7]。

1.3.2 实验室指标

抽取所有参试患者空腹静脉血5 mL,离心15 min(温度:4℃,离心半径:10 cm,转速:3 000 r/min),离心结束后收集上清液并置于-80℃冰箱保存待检。①心肌酶谱指标:乳酸脱氢酶(Lactate Dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(Creatine Kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(Creatine Kinase-MB, CK-MB)、门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate transferase, AST)均采用全自动生化分析仪测定;肌钙蛋白I(cardiac Troponin I, cTnI)以放射免疫分析法进行检测,操作严格按照试剂盒(美国R&D公司)说明书进行。②Nrf2 mRNA以及HO-1 mRNA水平:以Trizol法提取总RNA, cDNA合成按照逆转录试剂盒(Qiagen公司)的说明书进行,使用RT-PCR试剂盒(TaKaRa公司)测定Nrf2 mRNA以及HO-1 mRNA表达量。Nrf2引物序列(5'-3'):F端CTTG-GCCTCAGTGATTCTGAAGTG;R端CCTGAGAT-GGTGACAAGGGTTGTA;HO-1引物序列(5'-3'):F端CAGGAGCTGCTGACCCATGA;R端AATTGCAGTGAAGATGAAGGCAAC。每份样本取3次检测中间值,相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

1.3.3 生活质量、机体功能和症状

①机体功能和症状:以西雅图心绞痛量表

(Seattle Angina Questionnaire, SAQ)^[8]评估患者干预前后的机体功能和症状改善。SAQ共5项19个条目,总分100分,总评分数越高,提示患者机体功能状态越好。②生活质量:采用中国心血管病人生活质量评定问卷(China questionnaire of quality of life in patients with cardiovascular diseases, CQQC)^[9]进行评估,量表总分154分,患者生活质量与总得分呈正相关性。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两组间比较独立样本 t 检验,同组内干预前后比较行配对资料 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;当 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体适能情况

干预后观察组的心肺适能、柔韧适能、平衡适能较对照组及干预前均改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组体适能情况比较 $(\bar{x} \pm s)$

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

心肺适能	观察组 (n=52)	对照组 (n=48)	t值	P值
6分钟步行试验(min)				
干预前	429.25±58.43	430.31±57.39	0.091	0.927
干预后	500.77±69.36 ^a	452.48±68.14	3.508	0.001
平衡适能				
2.4 m起身行走试验(s)				
干预前	7.24±1.86	7.28±1.74	0.111	0.912
干预后	6.42±1.54 ^a	7.11±1.62	2.183	0.031
柔韧适能				
座椅前伸(cm)				
干预前	2.86±11.34	2.74±11.28	0.053	0.958
干预后	8.68±9.42 ^a	3.31±10.76	2.660	0.009
抓背试验(cm)				
干预前	-8.36±12.31	-8.54±11.78	0.075	0.941
干预后	-2.38±8.89 ^a	-6.42±10.36	2.097	0.039
改良转体(cm)				
干预前	66.28±18.36	66.74±17.51	0.128	0.898
干预后	76.88±17.48 ^a	70.35±16.42	1.921	0.058

注:与同组干预前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 心肌酶谱指标

两组干预后的cTnI、AST、CK、CK-MB、LDH水平较干预前均较低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 Nrf2 mRNA、HO-1 mRNA表达水平

两组干预后的Nrf2 mRNA以及HO-1 mRNA

表2 心肌酶谱指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of myocardial enzyme profiles between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

	观察组(n=52)	对照组(n=48)	t值	P值
cTnI(ng/L)				
干预前	0.37±0.12	0.35±0.10	0.901	0.370
干预后	0.14±0.05 ^a	0.20±0.06 ^a	5.448	0.000
AST(IU/L)				
干预前	120.38±33.35	121.07±28.39	0.111	0.912
干预后	52.48±9.48 ^a	74.39±9.23 ^a	11.694	0.000
CK(IU/L)				
干预前	288.34±59.64	289.43±60.15	0.091	0.928
干预后	108.72±40.62 ^a	194.44±36.86 ^a	11.020	0.000
CK-MB(IU/L)				
干预前	39.62±8.74	39.54±7.74	0.048	0.962
干预后	14.34±4.62 ^a	25.77±6.51 ^a	10.185	0.000
LDH(IU/L)				
干预前	230.36±33.28	228.75±32.42	0.245	0.807
干预后	154.38±13.72 ^a	180.79±17.31 ^a	8.488	0.000

注:与同组干预前比较,^aP<0.05。

水平较干预前均升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 Nrf2 mRNA、HO-1 mRNA 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Expression levels of Nrf2 mRNA and HO-1 mRNA ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Nrf2 mRNA		HO-1 mRNA	
		干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	52	0.34±0.05	0.73±0.02 ^a	0.25±0.03	0.83±0.05 ^a
对照组	48	0.33±0.04	0.52±0.03 ^a	0.26±0.04	0.45±0.05 ^a
t值		1.099	41.478	1.421	37.970
P值		0.275	0.000	0.158	0.000

注:与同组干预前比较,^aP<0.05。

2.4 SAQ、CQQC 评分

干预后两组的SAQ、CQQC评分较干预前均升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表4 SAQ、CQQC评分 [$(\bar{x} \pm s)$,分]

Table 4 The SAQ and CQQC scores of the two groups were compared [$(\bar{x} \pm s)$, point]

组别	n	SAQ		CQQC	
		干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	52	68.45±7.76	85.77±9.20 ^a	62.38±9.75	100.86±10.36 ^a
对照组	48	69.42±8.07	75.36±8.23 ^a	60.85±10.78	70.45±0.06 ^a
t值		0.613	5.945	0.745	20.328
P值		0.542	0.000	0.458	0.000

注:与同组干预前比较,^aP<0.05。

3 讨论

心脏康复是目前应用于心血管疾病患者术后

管理和康复的重要手段。本文特探究心脏康复在冠心病患者PCI术后管理中的应用效果,并分析干预前后患者体适能、心肌酶谱及Nrf2/HO-1信号通路的变化,以期为临床治疗提供参考。

张振英等^[10]在对PCI术后冠心病患者进行12周的运动康复训练后,发现其无氧阈、峰值摄氧量等心肺适能指标较训练前及非运动训练组提升显著。李娟等^[11]研究显示,运动耐量较低的心血管病患者,其生存率也明显低于运动耐量高的患者。Chirico等^[12]研究表明,运动康复通过提高冠心病患者骨骼肌对氧气摄取及利用能力,从而改善骨骼肌的顺应性,进一步增强自主神经调节、降低氧化应激水平和抗炎等,以达到改善患者整体功能的目的。本研究结果显示,干预后观察组的体适能以及SAQ、CQQC评分改善均明显优于对照组。提示心脏康复可有效提升冠心病PCI术后患者的运动能力及心肺功能,改善患者生活质量且具备较好的安全性。

本研究结果还显示,干预后观察组的心肌酶谱指标水平较对照组均降低,而Nrf2 mRNA、HO-1 mRNA水平则均升高。林宇峰等^[13]研究显示,不同类型运动干预可均有效改善心肌梗死患者的内皮功能障碍。而潘海燕等^[14]研究显示,运动引起的血管剪切力增加,可能调节血管内皮一氧化氮(Nitric Oxide, NO)合成酶活性,从而促进血管NO表达上调,发挥舒张血管的作用,有效减少心绞痛发生。近来研究显示,Nrf2/HO-1是参与氧化应激调节的重要信号通路,其可能与多种心血管疾病的发生及发展密切联系。一些研究表明,HO-1的上调可减轻病理性左心室重构,减少心肌肥厚、氧化应激和炎症。而赵琦等^[15]研究显示,中强度运动训练可激活心肌和骨骼肌中的Nrf2/HO-1信号通路以提高心力衰竭大鼠的抗氧化能力,从而对心力衰竭引起心肌损伤、骨骼肌损伤起到保护作用。本研结果也证实,观察组的Nrf2 mRNA、HO-1 mRNA水平明显高于对照组,可推测经运动训练为核心的心脏康复干预可通过激活并上调Nrf2/HO-1信号通路水平,调节细胞凋亡、自噬,发挥抗炎、抗氧化等功能,从而对患者心血起到保护作用。

心脏康复对于冠心病PCI术后患者的康复效果显著,能提升体适能水平、改善心肌酶谱指标,可能与调节机体内Nrf2/HO-1信号通路有关。

参考文献

- [1] 杜园园, 季红, 张文婷, 等. 冠心病患者生存质量现状及其影响因素调查[J]. 华南预防医学, 2023, 49(4): 518-520+524.
- [2] Zhang G, Zhang L, Huang L, et al. Prognosis of coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: a bibliometric analysis over the period 2004-2022[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1):311.
- [3] Piao JJ, Wan B, Zhao H, et al. Effects of different brisk walking intensities on adherence and cardiorespiratory endurance of cardiac rehabilitation among patients with CHD after PCI: protocol for a randomised controlled trial [J]. BMJ Open, 2022, 12(4):e055437.
- [4] 王翔, 莫佳佳, 周鹏, 等. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路的中药及其有效成分抗心血管疾病作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(10):227-234.
- [5] Huo X, Pu B, Wang W, et al. New York Heart Association Class and Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Acute Heart Failure [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(10): e2339458.
- [6] 王斌, 李毅, 韩雅玲. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9):680-694.
- [7] 徐大卫, 吴坚, 桂沛君, 等. 基于四肢联动训练的下肢血流限制对健康青年人心肺耐力、下肢肌耐力和平衡功能的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(12):1470-1475.
- [8] Thomas M, Jones PG, et al. Interpretation of the Seattle Angina Questionnaire as an Outcome Measure in Clinical Trials and Clinical Care: A Review [J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(5):593-599.
- [9] 唐艳, 鲁玉明, 黎姗姗, 等. 老年冠脉支架植入术后心脏康复质量的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(5):916-919.
- [10] 张振英, 孙兴国, 孙晓静, 等. 个体化精准运动为核心的整体康复方案对冠心病介入治疗术后患者整体功能再提高的临床研究[J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(2):202-207.
- [11] 李娟, 白雪, 程姝娟. 心脏康复对经皮冠状动脉介入治疗的冠心病合并2型糖尿病患者健康相关体适能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(5):575-580.
- [12] Chirico EN, Canet-Soulas E, et al. Oxidative Stress and Inflammation, Key Targets of Atherosclerotic Plaque Progression and Vulnerability: Potential Impact of Physical Activity [J]. Sports Med, 2018, 48(12):2725-2741.
- [13] 林宇峰, 王西中, 刘艳霞, 等. 不同类型运动训练对抑制心肌梗死患者内皮依赖性舒张的试验研究[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(10):1209-1216.
- [14] 潘海燕, 唐荣, 陈丽华, 等. 远程心电监护指导下居家运动康复对经皮冠状动脉介入治疗术后患者运动耐力及生活质量的影响[J]. 中国康复, 2023, 38(10):600-605.
- [15] 赵琦. 不同心脏康复运动强度对慢性心力衰竭大鼠心功能和骨骼肌功能的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(8):3838-3846.

(上接第 1353 页)

参考文献

- [1] Choi H, Youn S, Um YH, et al. Korean Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Insomnia in Adults[J]. Psychiatry Investig, 2020, 17(11):1048-1059.
- [2] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(8):564-574.
- [3] 林雪华. 慢性失眠症应用右佐匹克隆与艾司唑仑治疗的临床分析[J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(5):557-559.
- [4] 徐亚辉, 张晓洋. 乌灵胶囊与艾司唑仑联合治疗广泛性焦虑症失眠的效果分析[J]. 药品评价, 2020, 17(11):24-26.
- [5] 刘海萌, 付冠. 针灸联合高压氧治疗失眠症的临床分析[J]. 系统医学, 2020, 5(2):31-33.
- [6] 韩芳, 唐向东, 张斌. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24):1844-1856.
- [7] Lim L, Chan HN, Chew PH, et al. Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Anxiety Disorders[J]. Singapore Med J, 2015, 56(6):310-315.
- [8] 李盼洁, 刘欣欣. 认知行为疗法联合药物对原发性失眠症患者睡眠状况及生活质量的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2019, 42(6):73-74.
- [9] Dunstan DA, Scott N. Norms for Zung's Self-rating Anxiety Scale[J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1):90.
- [10] Farah NM, Saw Yee T, Mohd Rasdi HF. Self-Reported Sleep Quality Using the Malay Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-M) In Malaysian Adults[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(23):4750.
- [11] Feng G, Han M, Li X, et al. Clinical effectiveness of Tui Na for insomnia compared with estazolam: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Complement Ther Med, 2019, 47(1):102186.
- [12] 李爱华. 高压氧治疗失眠症的临床效果及护理干预观察[J]. 世界睡眠医学杂志, 2020, 7(10):1705-1707.
- [13] 赵艳. 高压氧联合苯二氮? 类药物(BZD)治疗老年慢性失眠的临床效果[J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(2):178-180.
- [14] 吕鑫, 合浩, 李晓霞, 等. HPA轴与失眠障碍的相关性研究进展[J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(7):1009-1012.
- [15] 张婧子, 彭超, 李娅, 等. 高压氧对急性一氧化碳中毒大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的作用研究[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2021, 28(1):1-4+38.
- [16] 王碰起, 魏梁锋, 周苏键, 等. 高压氧治疗对亚急性期创伤性脑损伤患者腺垂体功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(8):712-715.

·论 著·

HbA1c 联合 NT-proBNP 检测在急性心力衰竭近期死亡风险中的预测作用

郝红静¹ 丁延魁^{1*} 高峰² 过高峰¹

[摘要] **目的** 探析糖化血红蛋白(HbA1c)联合B型脑钠肽前体生物标志物(NT-proBNP)检测在急性心力衰竭患者近期死亡风险中的预测价值。**方法** 选取2020年2月至2023年2月蒙城县第一人民医院收治的103例急性心力衰竭患者为观察组,选取同期在本院体检中心体检且各项指标均显示正常的健康者共计101名为对照组。比较不同人群HbA1c、NT-proBNP表达差异;分析HbA1c、NT-proBNP与急性心力衰竭患者近期死亡风险的相关性及诊断价值,并分析影响急性心力衰竭患者死亡的危险因素。**结果** 观察组血清HbA1c、NT-proBNP表达均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组HbA1c、NT-proBNP与心功能分级呈正相关($r=0.587, 0.536, P<0.05$)。死亡组NYAH分级IV级占比、HbA1c、NT-proBNP表达均高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经Logistic回归分析可知,NYAH分级为IV级、HbA1c及NT-proBNP表达上升是急性心力衰竭患者死亡的危险因素($OR>1, P<0.05$)。森林图显示,在与急性心力衰竭患者死亡风险增加的相关因素中,NT-proBNP是关联强度最大的因素($OR=2.491, 95\%CI 1.414-4.390$)。急性心力衰竭死亡患者实施联合检测(HbA1c与NT-proBNP)的AUC值与单独HbA1c、NT-proBNP检测相比更高($P<0.05$)。**结论** HbA1c、NT-proBNP表达水平随急性心力衰竭死亡患者的心力衰竭严重程度的增加而升高,两指标联合检测可提高预测急性心力衰竭死亡患者的死亡风险效能,可指导临床早期及时干预。

[关键词] 急性心力衰竭; HbA1c; NT-proBNP; 近期死亡风险

Diagnostic efficacy of HbA1c combined with NT-proBNP test for early detection of the risk of near-term death in acute heart failure

JIA Hongjing¹, DING Yankui^{1*}, GAO Feng², GUO Gaofeng¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the First People's Hospital of Mengcheng County, Bozhou, Anhui, China, 233500; 2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 230071)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of HbA1c combined with B-type brain natriuretic precursor biomarker (NT-proBNP) in the risk of near-term death in patients with acute heart failure. **Methods** From February 2020 to February 2023, 103 patients with acute heart failure admitted to the First People's Hospital of Mengcheng County were included in the observation group. A total of 101 healthy patients who underwent physical examinations in the physical examination center of our hospital during the same period as the observation group and all indicators showed normal were selected as the control group. The levels of HbA1c and NT-proBNP were compared between the different groups of individuals. The correlation and diagnostic value between HbA1c, NT proBNP and the risk of recent mortality in patients with acute heart failure were analyzed, along with the risk factors affecting mortality in patients with acute heart failure. **Results** The levels of serum HbA1c and NT-proBNP in the observation group were significantly higher than those in the

基金项目:安徽省科研编制计划项目(2022AH050771)

作者单位:1. 蒙城县第一人民医院心血管内科,安徽,亳州 233500

2. 安徽医科大学第二附属医院心内科,安徽,合肥 230071

*通信作者:丁延魁, E-mail: 18895435579@163.com

control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). HbA1c and NT-proBNP in the observation group showed a positively correlation with cardiac function grade ($r=0.587, 0.536, P<0.05$). The proportion of NYAH grade IV and the expression of HbA1c and NT-proBNP in the deceased group were higher than those in the surviving group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that NYAH grade-IV, HbA1c and the increase of NT-proBNP expression were risk factors for death in patients with acute heart failure ($OR>1, P<0.05$). The forest plot showed that NT-proBNP was the strongest factor associated with an increased risk of death in patients with acute heart failure ($OR=2.491, 95\%CI 1.414-4.390$). The AUC value of combined detection (HbA1c and NT-proBNP) in patients with death from acute heart failure was higher than that of HbA1c and NT-proBNP alone, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of HbA1c and NT-proBNP increased with the severity of heart failure in patients who died from acute HF. When combined, HbA1c and NT-proBNP were predictors of the risk of death in patients with acute heart failure.

[KEY WORDS] Acute heart failure; HbA1c; NT-proBNP; Risk of near-term death

急性心力衰竭(Acute heart failure, AHF)是一种高死亡率的疾病,特别是在急性发作的早期阶段^[1]。因此,研究 AHF 患者近期死亡风险对于早期干预和改善患者预后具有重要意义。为了预测 AHF 患者的近期死亡风险,研究人员对各种潜在的预测因素进行了广泛的研究。这些因素包括患者的年龄、性别、基础疾病、体重指数、心功能状态、实验室检查结果等^[2]。其中,年龄和心功能状态是最常用的预测因素^[3]。年龄越大,心功能越差的患者近期死亡风险越高。此外,研究^[4]还发现,男性患者、存在其他基础疾病(如高血压、糖尿病等)、肌钙蛋白水平升高等因素也与近期死亡风险增加相关。本次研究选择 2020 年 2 月至 2023 年 2 月蒙城县第一人民医院收治的 103 例急性心力衰竭患者作为观察对象,采用双变量 pearson 相关性分析统计糖化血红蛋白(Glycosylated Hemoglobin, Type A1C, HbA1c)、氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP)与急性心力衰竭患者近期死亡风险的相关性,旨在为临床评估预测急性心力衰竭患者近期死亡风险提供新的有效指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 2 月至 2023 年 2 月本院收治 103 例急性心力衰竭患者为观察组。纳入标准:①诊断依据参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[5]拟定、执行;②均符合美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYAH)心功能分级标准^[6]中的 III~IV 级患者。排除标准:①合并其他糖尿病、慢性肝肾功能不全、甲状腺功能亢进症影响 HbA1c 表达者;②影响 HbA1c、NT-proBNP 表达水

平相关疾病者;③依从性差、参与实验期间因个人原因退出者;④未签署《知情同意书》且临床资料不全者。选取与观察组同期于本院体检中心体检且各项指标均显示正常的健康者共计 101 名作为本次研究的对照组。

对照组 101 名,男 60 名,女 41 名,年龄 48~73 岁,平均(59.63±5.20)岁;观察组 103 例,男 62 例,女 41 例,年龄 50~75 岁,平均年龄(60.48±5.39)岁, NYAH 心功能分级: NYAH III、IV 级各 58、45 例;两组一般资料比较差异无统计学意义意义 ($P>0.05$),确保研究可比性。本研究经医院伦理委员会批准,且所有受试者及家属均知晓同意本研究并签署知情同意书。

1.2 检测方法

对照组于体检当日、观察组于入院次日早晨,抽取空腹静脉血 5 mL。放入紫色抗凝管内,离心(3 000 r/min, 15 min, 离心半径 8 cm)。取出上清液,放入温度为 4℃冰箱中保存,确保 30 min 内将上清液样本送至实验室。采用电化学荧光测试法检测 HbA1c,采用干式生化分析仪(奥森多 V5600)检测 NT-proBNP。

1.3 观察指标

①比较观察组、对照组的 HbA1c、NT-proBNP 表达差异;②分析 HbA1c、NT-proBNP 与 NYAH 心功能相关性;③对观察组患者行 6 个月随访,每 3 个月随访 1 次,随访时间截止 2023 年 8 月,包括门诊复查、电话等方式,终点事件为全因死亡,根据死亡情况将观察组分为死亡组与存活组,并比较两组一般资料及 HbA1c、NT-proBNP 水平。④采用多因素 Logistic 回归分析影响急性心力衰竭患者死亡的危险因素。⑤绘制受试者工作特征

(Receiver Operating Characteristic, ROC) 曲线, 分析 HbA1c、NT-proBNP 及联合检测对急性心力衰竭患者近期死亡风险的预测价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间采用 *t* 检验; 计数资料以 *n*(%) 表示, 采用 χ^2 检验, 采用双变量 pearson 分析 HbA1c、NT-proBNP 与心功能分级的相关性; 采用多元 Logistic 回归分析及绘制森林图分析影响急性心力衰竭患者近期死亡的相关因素, 并通过 ROC 曲线分析 HbA1c、NT-proBNP 联合检测的诊断价值, 以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、观察组血清 HbA1c、NT-proBNP 表达差异比较

观察组血清 HbA1c、NT-proBNP 表达均显著高于对照组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 1。

表 1 对照组、观察组血清 HbA1c、NT-proBNP 表达差异比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	HbA1c(%)	NT-proBNP(ng/L)
对照组	101	4.55±1.42	1 030.80±87.55
观察组	103	7.44±2.65	4 262.42±258.63
<i>t</i> 值		9.681	119.058
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 HbA1c、NT-proBNP 与心功能分级的相关性

经 Pearson 相关分析发现, 急性心力衰竭死亡患者 HbA1c、NT-proBNP 与心功能分级呈正相关 (*r*=0.587、0.497, *P*<0.05)。

2.3 观察组不同预后情况一般资料及 HbA1c、NT-proBNP 表达比较

观察组出现死亡事件 16 例, 死亡率 15.53%。两组年龄、性别比较, 差异无统计学意义 (*P*>0.05)。死亡组 NYAH 分级 IV 级占比、HbA1c、

NT-proBNP 表达均高于存活组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 2。

表 2 观察组不同预后情况一般资料及 HbA1c、NT-proBNP 水平比较 $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

Table 2 General information and comparison of HbA1c and NT proBNP levels in different prognostic situations of the observation group $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

指标	存活组 (<i>n</i> =87)	死亡组 (<i>n</i> =16)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				
男	51(58.62)	11(68.75)	0.578	0.446
女	36(41.38)	5(31.25)		
年龄(岁)	60.20±5.27	62.00±5.42	1.250	0.214
NYAH 分级				
Ⅲ级	54(62.07)	4(25.00)	9.577	0.002
Ⅳ级	33(37.93)	14(75.00)		
HbA1c(%)	7.05±2.61	9.56±2.87	3.356	0.001
NT-proBNP (ng/L)	3 526.34±144.86	8 264.86±877.25	47.917	<0.001

2.4 Logistic 回归模型分析影响急性心力衰竭患者死亡的危险因素

将 NYAH 分级、HbA1c 及 NT-proBNP 作为自变量, 预后情况作为因变量 (0=存活, 1=死亡), 经 Logistic 回归分析可知, NYAH 分级为 IV 级、HbA1c 及 NT-proBNP 表达上升是急性心力衰竭患者死亡的危险因素 (*OR*>1, *P*<0.05)。见表 3。森林图显示, 在与急性心力衰竭患者死亡风险增加的相关因素中, NT-proBNP 是关联强度最大的因素 (*OR*=2.491, 95% *CI* 1.414-4.390)。见图 1。

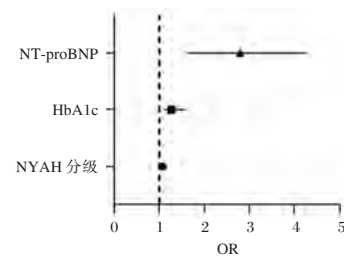


图 1 各指标对急性心力衰竭患者死亡影响的森林图
Figure 1 Forest plot of the impact of various indicators on mortality in patients with acute heart failure

表 3 Logistic 回归模型分析影响急性心力衰竭患者死亡的危险因素

变量	赋值	β 值	<i>S.E</i> 值	Wald χ^2 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>		<i>P</i> 值
						上限	下限	
NYAH 分级	0=Ⅲ级, 1=Ⅳ级	0.067	0.015	5.105	1.083	1.022	1.140	0.007
HbA1c(%)	0= \leq 9%, 1= $>$ 9%	0.083	0.074	8.158	1.120	1.110	1.589	0.001
NT-proBNP(ng/L)	0= \leq 4 500 ng/L, 1= $>$ 4 500 ng/L	0.915	0.290	8.892	2.501	1.610	4.269	<0.001

2.5 血清 HbA1c、NT-proBNP 及联合检测急性心力衰竭死亡的诊断效能分析

ROC 曲线分析发现,急性心力衰竭死亡患者

实施联合预测 HbA1c 与 NT-proBNP 的 AUC 值 (AUC=0.912) 与单独的 HbA1c、NT-proBNP 检测 (AUC=0.706, 0.823) 相比更高 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 血清 HbA1c、NT-proBNP 及联合预测的诊断效能

Table 4 Diagnostic efficacy of serum HbA1c, NT proBNP, and combined prediction

指标	约登指数	Cut-off 值	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
HbA1c ($\mu\text{g/L}$)	0.423	8.92	86.44 (51/59) ^a	75.00 (3/4) ^a	98.08 (51/52)	27.27 (3/11)	80.95 ^a
NT-proBNP (ng/L)	0.581	10.39	89.47 (51/57) ^a	66.67 (4/6) ^a	96.23 (51/53)	40.00 (4/10)	80.95 ^a
联合检测	0.635	23.54	96.72 (59/61)	50.00 (1/2)	98.33 (59/60)	33.33 (1/3)	93.65

注:敏感度= $a/(a+c)$,特异度= $d/(d+b)$,阳性预测值= $a/(a+b)$,阴性预测值= $d/(c+d)$ 。与联合检测相比,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

NT-proBNP 是一种由心脏细胞分泌的肽类物质,在心脏负荷增加或心脏肌肉受损时会呈高表达。临床研究^[7]表明,NT-proBNP 的水平与心脏负荷、心脏功能以及心力衰竭预后密切相关。NT-proBNP 作为一项客观指标,可直接反映 HF 患者心脏在收缩与舒张过程中的状态,被视为评估 HF 病情的重要参考指标之一^[8]。本研究结果显示,观察组 NT-proBNP 与 NYAH 分级呈现正相关关系,提示随着 NYAH 分级增加,即心力衰竭严重程度加剧,NT-proBNP 与 HbA1c 的表达水平随之相应上升。

在糖尿病患者中,HbA1c 水平的高低可直接反映血糖控制的稳定性^[9]。然而,近年来的研究^[10-11]发现,即使在没有糖尿病的 AHF 患者中,血清 HbA1c 水平也与死亡风险密切相关。一项研究^[12]发现,AHF 患者的血清 HbA1c 水平与其疾病严重程度和预后密切相关。研究^[13-14]表明,高血糖状态下,血管内皮功能受损,导致血管扩张功能减弱和炎症反应增加,这些都是 AHF 发生和发展的重要机制。而血清 HbA1c 水平的增加,可能反映了患者体内糖代谢紊乱的程度^[15]。因此,血清 HbA1c 水平的升高可能代表了糖代谢紊乱和血管功能损害的严重程度,进而影响 AHF 患者的预后,其与 AHF 患者死亡风险密切相关。本次研究结果可见,死亡组 NYAH 分级 IV 级占比、HbA1c、NT-proBNP 表达均高于存活组;经 Logistic 回归分析可知,NYAH 分级为 III~IV、HbA1c 及 NT-proBNP 表达上升是急性心力衰竭患者死亡的危险因素。NYAH 分级作为评估病情严重程度的指标,其升高反映病情的恶化;HbA1c 水平升高可能增加心血管事件的发生风险;而 NT-proBNP 表达上升则提示心肌受损严重,心功

能下降。基于本研究结果,笔者提出以下建议:首先,临床医生应关注急性心力衰竭患者 NYAH 分级、HbA1c 及 NT-proBNP 表达水平,以便早期识别高危患者;其次,针对高危患者,应制定个性化的治疗方案,优化治疗措施,以降低死亡率;最后,加强患者教育,提高患者对疾病的认知度和自我管理能力,以改善预后。经森林图显示,在与急性心力衰竭患者死亡风险增加的相关因素中,NT-proBNP 是关联强度最大的因素。原因可能是:高水平 NT-proBNP 可能意味心肌细胞受到更严重的损伤,心功能下降更为显著,从而导致更高的死亡风险。另外,ROC 曲线可见,NT-proBNP 与 HbA1c 联合检测急性心力衰竭死亡效能表现良好。

综上所述,HbA1c、NT-proBNP 表达水平随急性心力衰竭死亡患者的心力衰竭严重程度增加而升高,两指标联合检测可显著提高预测急性心力衰竭死亡患者死亡风险的诊断效能,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] D'Andrea E, Wexler DJ, Kim SC, et al. Comparing Effectiveness and Safety of SGLT2 Inhibitors vs DPP-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Varying Baseline HbA1c Levels[J]. JAMA Intern Med, 2023, 183(3):242-254.
- [2] Adamo M, Pagnesi M, Mebazaa A, et al. NT-proBNP and high intensity care for acute heart failure: the STRONG-HF trial[J]. Eur Heart J, 2023, 44(31):2947-2962.
- [3] 陈坤成,占凌辉,谢芳.慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并心力衰竭患者 CRP 和 NT-proBNP 水平检测及其意义[J].慢性病学杂志, 2020, 21(5):720-722+725.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师学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.

(下转第 1367 页)

外周血 LMR、MPVLR 对晚期恶性肿瘤患者 TFA-IRAEs 的预测效能

黎敏* 苏也 乌齐阳

[摘要] **目的** 探讨淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)、平均血小板体积/淋巴细胞比值(MPVLR)对晚期恶性肿瘤患者免疫治疗相关甲状腺不良事件(TFA-IRAE)的预测效能。**方法** 选择2020年1月至2022年12月于广德市人民医院接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的110例晚期恶性肿瘤患者为研究对象,根据有无TFA-IRAE发生分为TFA-IRAE组(61例)与无TFA-IRAE组(49例)。检测并对比两组外周血 LMR、MPVLR。采用受试者工作特性(ROC)曲线分析 LMR、MPVLR 对晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 的预测价值。采用二分类 Logistic 逐步回归分析探讨晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 的影响因素。**结果** TFA-IRAE 组患者 LMR 低于无 TFA-IRAE 组患者、MPVLR 明显高于无 TFA-IRAE 组患者,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。LMR、MPVLR 预测晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 的 AUC(95%CI)分别为 0.829(0.784~0.879)、0.756(0.711~0.806),两者联合预测的 AUC(95%CI)为 0.914(0.870~0.963)。两组 TNM 分期、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病)、吸烟史、饮酒史、免疫治疗线数比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。TFA-IRAE 组患者女性、年龄 ≥ 60 岁比例高于无 TFA-IRAE 组患者,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 逐步回归分析显示:女性($OR=2.394, 95\%CI: 1.227\sim 4.671$)、 $LMR \leq 3.73$ ($OR=3.294, 95\%CI: 1.639\sim 6.618$)、 $MPVLR \geq 5.23$ ($OR=4.693, 95\%CI: 1.985\sim 11.094$)是晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 的影响因素(均 $P < 0.05$)。**结论** 低 LMR、高 MPVLR 与晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 有关,两者能作为预测晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 的实验室指标。

[关键词] 晚期恶性肿瘤;免疫检查点抑制剂;淋巴细胞/单核细胞比值;平均血小板体积/淋巴细胞比值;甲状腺功能异常-免疫相关不良反应

Efficacy of peripheral blood LMR and MPVLR in predicting TFA-IRAEs in cases with advanced malignant tumors

LI Min*, SU Ye, WU Qiyang

(Department of Oncology, Guangde People's Hospital, Guangde, Anhui, China, 242200)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive efficacy of lymphocyte/monocyte ratio (LMR) and mean platelet volume/lymphocyte ratio (MPVLR) in immunotherapy-related adverse thyroid events (TFA-IRAEs) in cases with advanced malignant tumors. **Methods** A total of 110 cases with advanced malignant tumors who received PD-1/PD-L1 inhibitors at Guangde People's Hospital from January 2020 to December 2022 were selected. They were divided into two groups: the TFA-IRAE group (61 cases) and the non-TFA-IRAE group (49 cases) based on the presence or absence of TFA-IRAE. Peripheral blood LMR and MPVLR were detected and compared between the two groups. The predictive value of LMR and MPVLR for TFA-IRAE in patients with advanced malignant tumors was analyzed using ROC analysis. The influencing factors of TFA-IRAE in cases with advanced malignant tumors were explored through Binary Logistic stepwise regression analysis. **Results** The LMR in the TFA-IRAE group was lower than that in the non-TFA-IRAE group, while the MPVLR in the TFA-IRAE group was higher than that in the non-TFA-IRAE group ($P <$

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(20190407020064)

作者单位:广德市人民医院肿瘤科,安徽,广德 242200

*通信作者:黎敏, E-mail: Lm562631514@163.com

0.05). The AUC (95%CI) of LMR and MPVLR for predicting TFA-IRAE in cases with advanced malignant tumors was 0.829 (0.784~0.879) and 0.756 (0.711~0.806), respectively. The AUC (95%CI) of combined prediction was 0.914 (0.870~0.963). There was no significant difference in TNM stage, underlying diseases (hypertension, diabetes, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease), smoking history, drinking history, and immunotherapy line number between the two groups ($P>0.05$). The proportion of females and individuals aged ≥ 60 years in the TFA-IRAE group was higher than that in the non-TFA-IRAE group ($P<0.05$). Female ($OR=2.394$, 95%CI: 1.227~4.671), LMR ≤ 3.73 ($OR=3.294$, 95%CI: 1.639~6.618), MPVLR ≥ 5.23 ($OR=4.693$, 95%CI: 1.985~11.094) were the influencing factors of TFA-IRAE in patients with advanced malignant tumors ($P<0.05$). **Conclusion** Low LMR and high MPVLR are associated with TFA-IRAE in patients with advanced malignant tumors. These markers can be used as laboratory indicators to predict TFA-IRAE in cases of advanced malignant tumors.

[KEY WORDS] Advanced malignant tumor; Immune checkpoint inhibitors; Lymphocyte/monocyte ratio; Mean platelet volume/lymphocyte ratio; Thyroid dysfunction - immune-related adverse reactions

晚期恶性肿瘤指临床分期Ⅲ期/Ⅳ期的肿瘤,其特点是肿瘤扩散或发生远处转移,治疗难度大且预后相对较差^[1]。免疫治疗通过激活或增强患者自身免疫系统来识别和攻击肿瘤细胞,在多种晚期肿瘤中显示出显著疗效。尽管免疫治疗在提高晚期肿瘤患者生存率方面取得重大进展,但相关甲状腺功能异常-免疫相关不良反应(thyroid function abnormality-immune-related adverse events, TFA-IRAEs)会使治疗中断,影响治疗效果^[2]。因此,早期识别和预测 TFA-IRAE 显得尤为重要。淋巴细胞是免疫系统重要成员,参与体液免疫和细胞免疫反应,其数量减少预示着机体免疫力下降^[3]。单核细胞不仅参与炎症反应和免疫调节,还能分化为巨噬细胞,在肿瘤微环境中发挥作用^[4]。淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)是反映机体免疫状态的常用指标之一。平均血小板体积淋巴细胞比值(mean platelet volume-to-lymphocyte ratio, MPVLR)可反映机体的炎症状态和免疫功能状态,对评估肿瘤患者免疫状态及响应免疫治疗情况具有潜在价值^[5]。本文主要探讨外周血 LMR、MPVLR 对晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 的预测效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 1 月至 2022 年 12 月于广德市人民医院接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的 110 例晚期恶性肿瘤患者为研究对象,其中男性 58 例,女性 52 例;年龄 35~75 岁,平均年龄(56.83±9.67)岁;类型:肺癌 34 例,食管癌 17 例,肝癌 15 例,胃癌 10 例,输尿管恶

性肿瘤 3 例,结/直肠癌 5 例,膀胱癌 4 例,肾癌 3 例,胰腺癌 7 例,胆管/囊癌 4 例,乳腺癌 2 例,鼻咽恶性肿瘤 2 例,下咽恶性肿瘤 1 例,子宫肉瘤 1 例,恶性黑色素瘤 1 例,胸腺鳞癌 1 例。所有晚期恶性肿瘤患者均按照美国癌症联合会第 8 版 TNM 分期系统^[6]进行分期。本研究医学伦理委员会已审核批准。

纳入标准:①均经病理活检及临床确诊为恶性实体肿瘤,TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期的患者;②局部晚期或远处转移且经确认不可手术者;③首次接受免疫治疗;④患者及家属均签署知情同意书;⑤由于患者在前 3 月内发生 TFA-IRAEs 的可能性较高,因此至少有 3 个月的随访时间;⑥未合并甲状腺相关疾病。排除标准:①甲状腺癌;②合并自身免疫系统疾病及甲状腺相关疾病;③主要器官功能障碍者;④中途退出者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集所有研究对象的临床资料,包括:性别、年龄、癌症类型、TNM 分期、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病)、吸烟史比例、饮酒史比例、免疫治疗线数以及外周血 LMR、MPVLR 水平。

1.2.2 血常规检测

入院 24 h 内,抽取所有研究对象的空腹静脉血样 5 mL,由检验科专业医师使用全自动血液分析仪及配套试剂盒(迈瑞生物医疗有限公司)检测所有研究对象的淋巴细胞计数、单核细胞计数和平均血小板体积,并计算 LMR(淋巴细胞计数÷单核细胞计数)、MPVLR(平均血小板体积÷淋巴细胞计数)。

1.2.3 分组标准

根据患者病情,在治疗前3周内和随访期间采集5 mL空腹静脉血,以3 500 r/min离心处理5 min(离心半径10 cm),分离、收集血清,置于-70℃冰箱待检。采用化学发光免疫分析(贝克曼库尔特股份有限公司)检测甲状腺功能,包括血清促甲状腺激素(TSH)和游离甲状腺素(FT4)水平,TSH实验室检测参考范围为0.49~4.5 mIU/L,FT4实验室检测参考范围为7.9~17.2 pmol/L^[7]。TFA-IRAE是指患者启动免疫检查点抑制剂治疗后,排除其它导致甲状腺功能异常的原因后出现2次或2次以上的甲状腺功能检查结果异常^[8],主要TFA-IRAE有:原发性甲状腺功能减退,原发性甲状腺功能亢进,甲状腺炎。将发生TFA-IRAE的患者纳入TFA-IRAE组,未发生TFA-IRAE的患者纳入无TFA-IRAE组。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验;计数资料采用n(%)表示,行 χ^2 检验;采用ROC曲线评估LMR、MPVLR对晚期恶性肿瘤患者发生TFA-IRAE的预测价值。采用二分类Logistic逐步回归分析探讨影响晚期恶性肿瘤患者发生TFA-IRAE的危险因素。以P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TFA-IRAE组与无TFA-IRAE组患者LMR、MPVLR水平比较

TFA-IRAE组患者LMR低于无TFA-IRAE组患者、MPVLR明显高于无TFA-IRAE组患者,差异有统计学意义(均P<0.05)。见表1。

表1 TFA-IRAE组与无TFA-IRAE组患者LMR、MPVLR水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LMR	MPVLR
TFA-IRAE组	61	1.75±0.21	6.84±0.62
无TFA-IRAE组	49	5.37±0.54	3.19±0.20
t值		48.070	39.559
P值		<0.001	<0.001

2.2 LMR、MPVLR预测晚期恶性肿瘤患者发生TFA-IRAE的价值

LMR、MPVLR预测晚期恶性肿瘤患者发生

TFA-IRAE的AUC(95%CI)分别为0.829(0.784~0.879)、0.756(0.711~0.806),两者联合预测的AUC(95%CI)为0.914(0.870~0.963)。见表2、图1。

表2 LMR、MPVLR预测晚期恶性肿瘤患者发生TFA-IRAE的价值

Table 2 The value of LMR and MPVLR in predicting the occurrence of TFA-IRAE in patients with advanced malignancies

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度	P值
LMR	0.829	0.784~0.879	3.73	0.656	0.903	<0.001
MPVLR	0.756	0.711~0.806	5.23	0.544	0.903	<0.001
LMR+MPVLR	0.914	0.870~0.963		0.856	0.859	<0.001

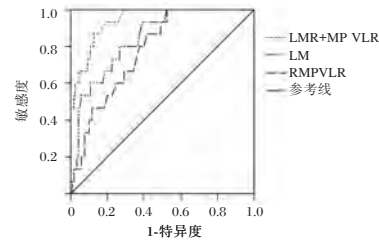


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curves

2.3 影响晚期恶性肿瘤患者TFA-IRAE的单因素分析

两组TNM分期、有无基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病)、吸烟史比例、饮酒史比例、免疫治疗线数比较差异无统计学意义(均P>0.05)。TFA-IRAE组患者女性、年龄≥60岁比例高于无TFA-IRAE组患者,差异有统计学意义(均P<0.05)。见表3。

2.4 晚期恶性肿瘤患者发生TFA-IRAE的多因素Logistic回归分析

将晚期恶性肿瘤患者是否发生TFA-IRAE作为因变量(未发生=0、发生=1),将单因素分析有意义的指标作为自变量进行多因素Logistic逐步回归分析,结果显示:女性(OR=2.394, 95%CI:1.227~4.671)、LMR<3.73(OR=3.294, 95%CI:1.639~6.618)、MPVLR≥5.23(OR=4.693, 95%CI:1.985~11.094)是晚期恶性肿瘤患者发生TFA-IRAE的影响因素(均P<0.05)。见表4。

3 讨论

PD-1/PD-L1方案作为新型抗肿瘤免疫疗法,为晚期恶性肿瘤治疗提供了一种强大有效的选

表3 影响晚期恶性肿瘤患者 TFA-IRAE 的单因素分析
[n(%)]

Table 3 Univariate analysis of factors affecting TFA-IRAE in patients with advanced malignancies [n(%)]

指标	TFA-IRAE组 (n=61)	无 TFA-IRAE组 (n=49)	t/χ^2 值	P值
性别				
男	37(60.66)	15(30.61)	9.840	0.002
女	24(39.34)	34(69.39)		
年龄(岁)				
≥60	26(42.62)	11(22.45)	4.954	0.026
<60	35(57.38)	38(77.55)		
TNM分期				
Ⅲ期	26(42.62)	27(55.10)	1.695	0.193
Ⅳ期	35(57.38)	22(44.90)		
基础疾病				
高血压	15(24.59)	6(12.24)	2.681	0.102
糖尿病	7(11.48)	5(10.20)		
冠心病	4(6.56)	2(4.08)		
慢性阻塞性肺疾病	5(8.20)	3(6.12)		
吸烟史	23(37.70)	18(36.73)	0.011	0.917
饮酒史	16(26.23)	11(22.45)	0.210	0.647
免疫治疗线数				
1	36(59.02)	27(55.10)	0.170	0.680
≥2	25(40.98)	22(44.90)		

择。但免疫治疗广泛应用也带来了一系列免疫相关不良事件,其中 TFA-IRAE 是一种常见的不良事件,对患者生活质量产生显著影响。

淋巴细胞是免疫系统中的重要细胞类型,主要负责介导细胞免疫和体液免疫反应,在抵御病原体入侵、消灭肿瘤细胞和调节免疫反应方面发挥着核心作用^[9]。在肿瘤微环境中,单核细胞可分化为巨噬细胞和树突状细胞,参与抗肿瘤免疫反应或促进肿瘤微环境的形成^[10]。LMR 是有效反映全身炎症反应的重要指标,而人体炎症反应和免疫状态在肿瘤的发生和发展过程中起着重要作用。LMR 升高是进行卡瑞利珠单抗联合标准二线化疗晚期食管鳞癌患者预后的保护因素^[11]。以往研究^[13]表明,MPVLR 是原发性肝癌立体定向放疗预后的生物学预测指标。本研究发现,TFA-IRAE 组患者 LMR 低于无 TFA-IRAE 组、MPVLR 高于 TFA-IRAE 组。提示低 LMR、高 MPVLR 是晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 危险因素。探讨其原因,LMR 和 MPVLR 在晚期恶性肿瘤患者 TFA-IRAE

表4 晚期恶性肿瘤患者免疫治疗患者发生 TFA-IRAE 的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multifactorial logistic regression analysis of the occurrence of TFA-IRAE in patients treated with immunotherapy for advanced malignancies

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
性别	男性=0;女性=1	0.873	0.341	6.554	2.394(1.227~4.671)	0.010
年龄	<60岁=0,≥60岁=1	0.608	0.329	3.415	1.837(0.964~3.500)	0.065
LMR	>3.73=0;≤3.73=1	1.192	0.356	11.211	3.294(1.639~6.618)	0.001
MPVLR	≥5.23=1;<5.23=0	1.546	0.439	12.402	4.693(1.985~11.094)	<0.001

发生中的潜在机制可能与它们所反映的免疫和炎症状态相关。LMR 作为一个反映免疫状态的指标,其机制主要与免疫监视和免疫逃逸有关。淋巴细胞通过识别和攻击肿瘤细胞,在维持免疫监视和实施抗肿瘤免疫反应方面发挥作用;而单核细胞可转化为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和树突细胞,参与肿瘤微环境的建立,促进肿瘤细胞的生长和转移,同时 TAMs 可通过介导吞噬和细胞毒性杀伤癌细胞,发挥免疫抑制作用^[13]。MPVLR 在晚期恶性肿瘤患者 TFA-IRAE 发生中的潜在机制主要涉及血小板和淋巴细胞在炎症和免疫应答中的作用,随着患者病情进展和体内的炎症反应加重,淋巴细胞生成减少;而机体炎症反应产生炎性细胞,可出现血小板反应性上升,平均血小板体积升高则反映了机体炎症反应增强。因此,MPVLR 增加表明炎症状态加剧和免疫应答被激活,这可

能会导致患者免疫治疗期间甲状腺功能恶化,而甲状腺可能成为免疫攻击的靶组织,从而出现甲状腺功能异常事件^[14]。

进一步 ROC 曲线显示,LMR、MPVLR 预测晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 的 AUC 分别为 0.829、0.756,两者联合预测的 AUC 为 0.914,高于单一 LMR、MPVLR 指标。表明 LMR、MPVLR 联合检测对晚期恶性肿瘤患者 TFA-IRAE 的发生具有更好的预测效能。多因素回归分析显示,女性也是晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 的危险因素。在普通人群中,甲状腺功能疾病也更常见于女性,可能与女性的遗传因素、内分泌因素等有关^[15]。

综上所述,低 LMR、高 MPVLR 与晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 有关,两者能作为预测晚期恶性肿瘤患者发生 TFA-IRAE 的实验室指标。

参考文献

- [1] Zwanenburg LC, van der Lee ML, Koldenhof JJ, et al. What patients with advanced cancer experience as helpful in navigating their life with a long-term response: a qualitative study[J]. *Support Care Cancer*, 2024, 32(4): 222.
- [2] Zhou Y, Xia R, Xiao H, et al. Thyroid function abnormality induced by PD-1 inhibitors have a positive impact on survival in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107296.
- [3] 洪文斌, 胡竑. NLR、PLR 在甲状腺良恶性结节及自身免疫性甲状腺炎诊断中的应用价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(5): 643-646+655.
- [4] 黄俊娟, 徐秀鹏, 唐丕斌, 等. CTCs、LMR、HER-2 在食管鳞癌根治性放疗中的动态变化及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(2): 286-290.
- [5] Życzkowski M, Kaletka Z, Rajwa P, et al. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel biomarker associated with overall survival in patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma treated with nephrectomy [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(5): 885-891.
- [6] Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(5): 543-549.
- [7] 朱春影, 施秉银, 吴谦, 等. 体检人群促甲状腺激素正常参考范围的建立及应用[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(11): 1601-1604.
- [8] 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(4): 217-235.
- [9] Życzkowski M, Kaletka Z, Rajwa P, et al. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel biomarker associated with overall survival in patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma treated with nephrectomy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(5): 885-891.
- [10] Živanović A, Stamatović D, Strelčić N, et al. Association of ATG16L1 rs2241880 and TP53 rs1042522 with characteristics and course of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 237: 154033.
- [11] Zhu Y, Zhao W, Mao G. Perioperative lymphocyte-to-monocyte ratio changes plus CA199 in predicting the prognosis of patients with gastric cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(3): 1007-1021.
- [12] 周菲菲, 黄荣, 蒋军, 等. 平均血小板体积/淋巴细胞比值对原发性肝癌 SBRT 治疗预后的评估价值[J]. *西部医学*, 2023, 35(4): 563-567.
- [13] Zong S, Li J, Ye Z, et al. Lachnum polysaccharide suppresses S180 sarcoma by boosting anti-tumor immune responses and skewing tumor-associated macrophages toward M1 phenotype [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 144: 1022-1033.
- [14] Yildirim HC, Kus F, Guven DC, et al. Mean Platelet Volume to Lymphocyte Ratio: A New Biomarker Predicting Response in Patients with Solid Tumors Treated with Nivolumab [J]. *J Immunother Precip Oncol*, 2023, 6(4): 170-176.
- [15] Zou Y, Wang D, Cheng X, et al. Reference Intervals for Thyroid-Associated Hormones and the Prevalence of Thyroid Diseases in the Chinese Population [J]. *Ann Lab Med*, 2021 41(1): 77-85.

(上接第 1362 页)

- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [6] 丁梦影, 种莹. 慢性心力衰竭不同心功能分级患者 hs-cTnT 与心肌纤维化指标变化[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(2): 245-248.
- [7] 张忠华, 徐东波, 邬波. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发肺动脉高压患者血浆 BNP 水平的变化[J]. *宁夏医科大学学报*, 2017, 39(7): 837-839.
- [8] Kimmoun A, Cotter G, Davison B, et al. Safety, Tolerability and efficacy of Rapid Optimization, helped by NT-proBNP and GDF-15, of Heart Failure therapies (STRONG-HF): rationale and design for a multicentre, randomized, parallel-group study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1459-1467.
- [9] YU XinDong, WANG XJ, LI QingYun. A Clinical Study on the Change of Serum LTB₄ in Patients with Chronic Congestive Heart Failure [J]. *J Trop Med*, 2009, 22(10): 1937-1941+1985.
- [10] 曹焱, 刘爽, 毛勇. 外周血嗜酸性粒细胞计数、触珠蛋白及淀粉样蛋白 A、降钙素原在 COPD 合并肺部感染者的临床诊断价值分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(5): 155-158.
- [11] 向巴拥措. COPD 患者血清 CRP 和降钙素原与肺功能及生活质量的相关性[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(28): 86.
- [12] 曹海利. 血清同型半胱氨酸、糖化血红蛋白及 N 末端脑钠肽前体检测急性心力衰竭临床应用价值[J]. *创伤与急危重病医学*, 2020, 8(2): 121-123.
- [13] 樊静, 王宁, 方利文, 等. 2014 年中国 40 岁及以上人群慢性阻塞性肺疾病知识知晓率及其影响因素[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(5): 586-592.
- [14] 李春盈, 王秀兰, 杨振宇. 麻杏芩白散加减对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热阻肺型患者 MMP-9, HbA_{1c}, IL-6 及营养指标的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, (4): 37-39.
- [15] 汪伟, 吴蔚, 高峰, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 HbA_{1c}, sCD163 水平变化及临床意义[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(2): 5-7.

妊娠期高血压 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 表达水平及临床意义

张研^{1*} 张健¹ 刘军¹ 王学海²

[摘要] **目的** 探讨妊娠期高血压 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 表达水平及临床意义。**方法** 回顾性选取 83 例 2022 年 1 月至 2023 年 1 月承德市妇幼保健院收治的妊娠期高血压患者的临床资料作为病例组,其中 28 例妊娠期高血压作为妊娠期高血压组、28 例轻度子痫前期作为轻度子痫前期组、27 例重度子痫前期作为重度子痫前期组;另随机选择同期于本院产科门诊规律围产期保健并入院待产的 94 名正常足月单胎妊娠孕妇为对照组。**结果** 收缩压、舒张压:重度子痫前期组>轻度子痫前期组>妊娠期高血压组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 表达水平:重度子痫前期组>轻度子痫前期组>妊娠期高血压组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 水平联合检测诊断妊娠期高血压的 AUC 值为 0.940,高于各指标单独检测(0.768、0.809、0.744、0.795, $P<0.05$)。病例组不良妊娠结局总发生率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 妊娠期高血压患者不良妊娠结局的几率更大,血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 在妊娠期高血压患者中呈高表达,其表达水平与患者病情严重程度具有一定关系,且四者联合检测对妊娠期高血压的诊断价值更高。

[关键词] 妊娠期;高血压;微小核糖核酸-26b;微小核糖核酸-15b;微小核糖核酸-204-5p;微小核糖核酸-200a

Expression and clinical significance of *miR-26b*, *miR-15b*, *miR-204-5p* and *miR-200a* in pregnancy-induced hypertension

ZHANG Yan^{1*}, ZHANG Jian¹, LIU Jun¹, WANG Xuehai²

(1. Chengde Maternal and Child Health Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000; 2. Chengde Medical College, Chengde, Hebei, China, 067000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression and clinical significance of *miRNA (miR)-26b*, *miR-15b*, *miR-204-5p* and *miR-200a* in pregnancy-induced hypertension. **Methods** The clinical data of 83 patients with pregnancy-induced hypertension who were admitted to Chengde Maternal and Child Health Hospital from January 2022 to January 2023 were retrospectively selected for the case group. Among them, 28 cases of pregnancy-induced hypertension were used as the pregnancy-induced hypertension group, 28 cases of mild preeclampsia as the mild preeclampsia group and 27 cases of severe preeclampsia as the severe preeclampsia group. In addition, 94 normal full-term singleton pregnant women who received regular perinatal care and were admitted to the hospital for delivery were randomly selected as the control group. **Results** Systolic blood pressure and diastolic blood pressure followed this order: severe preeclampsia group > mild preeclampsia group > pregnancy-induced hypertension group > control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$).

基金项目:承德市科技计划项目(201904A006)

作者单位:1.承德市妇幼保健院,河北,承德 067000

2.承德医学院,河北,承德 067000

*通信作者:张研, E-mail:904231398@qq.com

The levels of serum *miR-26b*, *miR-15b*, *miR-204-5p* and *miR-200a* were as follows: severe preeclampsia group > mild preeclampsia group > pregnancy-induced hypertension group > control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The AUC value for the combined detection of serum levels of *miR-26b*, *miR-15b*, *miR-204-5p* and *miR-200a* in the diagnosis of pregnancy-induced hypertension was 0.940, which was higher than each indicator detected separately (0.768, 0.809, 0.744, 0.795, $P < 0.05$). The total incidence of adverse pregnancy outcomes in the case group was significantly higher than in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Patients with pregnancy-induced hypertension were more likely to have a poor pregnancy outcome. Serum levels of *miR-26b*, *miR-15b*, *miR-204-5p* and *miR-200a* were found to be significantly higher in patients with pregnancy-induced hypertension. The expression levels of these microRNAs were also correlated with the severity of the patient's condition. Combined detection of all four microRNAs showed higher diagnostic value for pregnancy-induced hypertension.

[KEY WORDS] Pregnancy; Hypertension; MicroRNA-26b; MicroRNA-15b; MicroRNA-204-5p; Microribonucleic acid-200a

当前国外妊娠期高血压的发病率为 6.4%~7.0%，而在我国这一比例大约为 9.4%，这对孕产妇和围产儿的健康造成了巨大的威胁^[1]。微小核糖核酸(Micro-ribonucleic acid, miR)是一类可调节基因表达的非编码小分子核糖核酸(ribonucleic acids, RNA)，其通过对网络的调控作用参与了许多疾病的发生发展^[2]。有报道^[3]显示，妊娠期高血压患者体内存在 miR 的异常表达，而与肿瘤发生密切相关的 *miR-204-5p* 也在妊娠期高血压患者机体内呈现异常表达。*miR-26b* 作为 *miR-26* 家族成员，在多种疾病中发挥重要作用。近期相关研究^[4]发现，子痫前期患者胎盘组织中 *miR-26b* 表达水平升高，鉴于妊娠期高血压疾病进展伴随着子痫前期的发生，推测 *miR-26b* 在妊娠期高血压疾病进展中发挥重要作用。*miR-15b* 是调控血管生成的关键分子，但其与妊娠期高血压病情具体情况的关系尚不明确。相关研究^[5]发现，*miR-200a* 在妊娠期高血压患者中呈显著高表达。本研究以妊娠期高血压患者为对象进行研究，旨在进一步探索妊娠期高血压患者血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 表达水平及临床意义，现将结果整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月承德市妇幼保健院收治的 93 例妊娠期高血压患者。纳入标准：①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[6]中关于妊娠期高血压的相关诊断标准者；②年龄超过 18 周岁者；③临床资料齐全者；④实验

室检查资料完整，且均进行血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 水平检测者等。排除标准：①伴有自身免疫性肝病、酒精性肝病、病毒性肝炎及肝硬化者；②合并肝肿瘤及肝脏衰竭者；③伴有全身感染性疾病及血液系统疾病者等。剔除 10 例，最终将符合纳入排除标准的 83 例妊娠期高血压患者的临床资料作为病例组，参照《妇产科学》^[7]中妊娠期高血压的相关分级标准进行分组，其中 28 例妊娠期高血压作为妊娠期高血压组、28 例轻度子痫前期作为轻度子痫前期组、27 例重度子痫前期作为重度子痫前期组。另随机选择同期于本院产科门诊规律围产期保健并入院待产的 94 名正常足月单胎妊娠孕妇为对照组，排除妊娠期糖尿病、高血压、羊水异常、胎儿发育异常等。本研究已通过院医学伦理委员会批准。受试者已签署《知情同意书》。

1.2 研究方法及观察指标

1.2.1 各组一般资料

依据本院病历系统对所有研究对象的一般资料进行统计分析，包括年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、孕周、孕次、产次、收缩压、舒张压。

1.2.2 各组 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 表达水平

病例组入院后 24 h 内采集空腹静脉血 6 mL，对照组于孕检当日采集空腹静脉血 6 mL，以 3 000 r/min 作为离心的转速，离心半径 15 cm，以 15 min 作为离心的时间，取血清样本，Trizol 法提取总 RNA，选择 A260/A280 为 1.8~2.0 的 RNA 样品，逆转录酶按照说明将其转录为 cDNA。实时荧光基因扩增分析仪检测血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 表达水平。反应程序：50℃ 2 min，95℃

5 min, 40cycles; 95°C 25 s, 60 °C 30 s, 72°C 30 s。以 U6 为内参,进行实时荧光定量基因扩增分析,利用 2^{-ΔΔCt}法计算血清 miR-26b、miR-15b、miR-204-5p、miR-200a 水平相对表达量。

1.2.3 血清 miR-26b、miR-15b、miR-204-5p、miR-200a 水平联合检测对妊娠期高血压的诊断价值

绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清 miR-26b、miR-15b、miR-204-5p、miR-200a 水平联合检测对妊娠期高血压的诊断价值。

1.2.4 对照组与病例组妊娠结局

结合各个研究对象的病历资料对其妊娠结局进行记录分析,符合下列任意一项即可判定为妊娠结局不良^[8]:产后出血、胎盘早剥、早产、新生儿窒息、新生儿死亡、低出生体质量、羊水过少。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件分析数据,计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较予以独立样本 *t* 检验,多组间比较予以重复测量方差分析;计数资料以[n(%)]表示, χ^2 检验进行组间比较;绘制 ROC 曲线分析血清 miR-26b、miR-15b、miR-204-5p、miR-200a 水平联合检测对妊娠期高血压的诊断价值,获取曲线下面积(Area under curve, AUC)。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

收缩压、舒张压:重度子痫前期组>轻度子痫前期组>妊娠期高血压组>对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。各组间年龄、BMI、孕周、孕次、产次比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 各组血清 miR-26b、miR-15b、miR-204-5p、miR-200a 表达水平比较

血清 miR-26b、miR-15b、miR-204-5p、miR-200a

表达水平:重度子痫前期组>轻度子痫前期组>妊娠期高血压组>对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 各组血清 miR-26b、miR-15b、miR-204-5p、miR-200a 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum expression levels of miR-26b, miR-15b, miR-204-5p and miR-200a in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-26b	miR-15b	miR-204-5p	miR-200a
对照组	94	0.98±0.35	1.12±0.45	0.99±0.32	0.66±0.28
妊娠期高血压组	28	1.33±0.41 ^a	1.87±0.83 ^a	1.44±0.56 ^a	1.08±0.45 ^a
轻度子痫前期组	28	1.97±0.43 ^{ab}	2.51±0.91 ^{ab}	2.33±0.61 ^{ab}	1.89±0.48 ^{ab}
重度子痫前期组	27	2.78±0.47 ^{abc}	4.06±1.02 ^{abc}	3.16±0.68 ^{abc}	2.53±0.55 ^{abc}
<i>F</i> 值		165.323	128.556	167.446	190.968
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与妊娠期高血压组比较,^b*P*<0.05;与轻度子痫前期组比较,^c*P*<0.05。

2.3 血清 miR-26b、miR-15b、miR-204-5p、miR-200a 水平联合检测对妊娠期高血压的诊断价值

血清 miR-26b、miR-15b、miR-204-5p、miR-200a 水平联合检测诊断妊娠期高血压的 AUC 值为 0.940,高于各指标单独检测(0.768、0.809、0.744、0.795,*P*<0.05)。见表 3、图 1。

表 3 血清 miR-26b、miR-15b、miR-204-5p、miR-200a 水平联合检测对妊娠期高血压的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of combined detection of serum miR-26b, miR-15b, miR-204-5p and miR-200a levels in pregnancy-induced hypertension

指标	cut-off	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
miR-26b	>1.02	0.768 ^a	0.683-0.839	82.14	60.64	0.428
miR-15b	>1.77	0.809 ^a	0.728-0.874	60.71	92.55	0.533
miR-204-5p	>1.48	0.744 ^a	0.657-0.818	50.00	95.74	0.457
miR-200a	>0.84	0.795 ^a	0.712-0.863	78.57	80.85	0.594
联合		0.940	0.881-0.975	89.29	88.30	0.776

注:与联合比较,^a*P*<0.05。

表 1 各组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	孕周(周)	孕次(次)	产次(次)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
对照组	94	28.05±5.33	22.19±0.88	34.76±5.10	1.41±0.22	1.16±0.18	118.44±12.06	68.94±6.03
妊娠期高血压组	28	27.64±5.15	21.93±0.91	35.03±5.06	1.39±0.24	1.13±0.19	151.06±11.85 ^a	97.54±7.66 ^a
轻度子痫前期组	28	27.83±5.21	22.28±0.89	34.78±4.87	1.35±0.23	1.20±0.21	158.34±11.96 ^{ab}	110.32±7.94 ^{ab}
重度子痫前期组	27	27.78±5.24	22.11±0.92	34.81±4.92	1.43±0.21	1.11±0.17	169.07±10.05 ^{abc}	119.66±8.05 ^{abc}
<i>F</i> 值		0.054	0.846	0.021	0.711	1.274	189.828	536.417
<i>P</i> 值		0.983	0.470	0.996	0.546	0.285	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与妊娠期高血压组比较,^b*P*<0.05;与轻度子痫前期组比较,^c*P*<0.05。

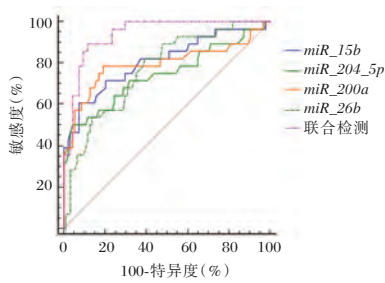


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

表4 对照组与病例组妊娠结局比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of pregnancy outcomes between control group and case group [n(%)]

组别	n	产后出血	胎盘早剥	早产	新生儿窒息	新生儿死亡	低出生体质量	羊水过少	不良妊娠结局总发生
对照组	94	0(0.00)	0(0.00)	1(1.06)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.06)	0(0.00)	2(2.13)
病例组	83	1(1.20)	2(2.41)	4(4.82)	3(3.61)	0(0.00)	3(3.61)	2(2.41)	15(18.07)
χ^2 值									12.907
P值									<0.001

积极寻找诊断妊娠期高血压的分子标志物尤为关键。本研究探索妊娠期高血压患者血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 表达意义,取得了较好的结果。

刘莹等^[11]研究发现,miR的表达异常会导致其下游靶基因的表达异常,进而在肿瘤的发生发展中起着重要的作用。本研究结果显示,与对照组进行比较,妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组收缩压、舒张压、血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 表达水平均相对更高,其中重度子痫前期组最高,提示血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 在妊娠期高血压患者中呈高表达,其表达水平与患者病情严重程度具有一定关系。此外,研究结果还发现,较对照组,病例组不良妊娠结局总发生率相对更高,说明妊娠期高血压患者不良妊娠结局的几率更大。赵媛媛等^[12]研究发现,部分 miR 在孕妇胎盘组织中过度表达,在孕妇体内胎盘组织以“伪肿瘤”的状态存在,表明胎盘 miR 与胎儿的发育过程可能存在一定关系,这与本研究的结果较为相似。

miR-26b 定位于 CTDSP1 的 4 号内含子区域,但无单独的启动子,其作用机制为调控多个靶基因,在胎盘内发挥着重要的作用。在胎盘组织中,*miR-26b* 的表达量出现异常,会造成细胞功能的失调;过度表达会使细胞的增殖和侵袭能力下降,从而造成胎盘线粒体的失调^[13]。*miR-200a* 是

2.4 对照组与病例组妊娠结局比较

病例组不良妊娠结局总发生率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

目前临床上治疗妊娠期高血压多采用控制治疗的方法,患者往往伴随并发症的发生,威胁产妇及围产儿的生命健康,如能早期发现妊娠期高血压征兆,可减少母婴并发症的发生^[9-10]。因此,

miR-200 家族的一员,可抑制内皮生长因子、基质金属蛋白酶-9 等促进胎盘滋养细胞侵袭关键因子的表达,阻断下游细胞外信号调节激酶信号,导致滋养层着床不足。因此,在妊娠期高血压患者的胎盘发育过程中,存在滋养细胞的侵袭能力存在不足的情况,会导致缺氧状态的出现,造成内皮细胞受到损害,引起 *miR-15b*、*miR-200a* 的释放增多。本研究结果显示,血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 水平联合检测诊断妊娠期高血压的 AUC 值高于各项的单独检测,表明血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 联合检测可相互补足,进一步提高对妊娠期高血压的诊断价值。吴桂梅等^[14]发现,*miR-204-5p* 在孕中期母体血液中的表达水平与胎儿的生长发育密切相关,可能会促进人绒毛膜细胞的凋亡,造成滋养细胞的浸润能力降低,从而引发妊娠期高血压。王小钰等^[15]发现,*miR-15b* 是 miR 家族中的主要成员,在机体缺氧缺血的时候,其水平会显著提高,并且在血液、胎盘组织中有大量的表达,均与本研究结果一致。

综上,妊娠期高血压患者不良妊娠结局的几率更大,而血清 *miR-26b*、*miR-15b*、*miR-204-5p*、*miR-200a* 在妊娠期高血压患者中呈高表达,其表达水平与患者病情严重程度具有一定关系,且四者联合检测对妊娠期高血压的诊断价值更高。

(下转第 1376 页)

IFN- γ 、MMP-9 水平在肺结核中的表达及与其病情活动性的相关性

王霞^{1*} 黄健² 牛文一¹ 赵桂增¹ 姜玉华¹ 韩伟¹

[摘要] 目的 分析血清干扰素- γ (IFN- γ)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平在肺结核患者中的表达及与其病情活动性的相关性。方法 选取2019年1至2022年12月新乡医学院第一附属医院收治的264例疑似肺结核患者作为研究对象,经确诊后分为结核组($n=204$ 例)及非结核组($n=60$ 例),根据病情活动情况将结核组分为活动性肺结核组($n=86$ 例)及非活动性肺结核组($n=118$ 例),另选取同期于本院进行健康体检者80名为健康组。比较结核组、非结核组、健康组与结核组中活动性肺结核组、非活动性肺结核组及活动性肺结核中轻症组、重症组间血清IFN- γ 、MMP-9水平;分析IFN- γ 、MMP-9单一及联合检测肺结核的诊断效能;采用多元Logistic回归分析影响活动性肺结核患者病情程度的相关性因素。结果 三组血清IFN- γ 、MMP-9水平比较:结核组>非结核组>健康组,差异具有统计学意义($P<0.05$);活动性肺结核患者血清IFN- γ 、MMP-9水平均显著高于非活动性肺结核,差异有统计学意义($P<0.05$);86例活动性肺结核患者中轻症54例,重症32例。重症患者病程比轻症患者长,吸烟比例及血清IFN- γ 、MMP-9水平均显著高于轻症患者,差异有统计学意义($P<0.05$);IFN- γ 、MMP-9联合诊断肺结核的灵敏度、特异度、准确度分别为93.55%、61.54%、84.09%,均高于三者单独检测($P<0.05$);经Logistic回归分析,吸烟、血清IFN- γ 及MMP-9均为影响活动性肺结核患者病情程度的相关因素($P<0.05$)。结论 肺结核患者血清IFN- γ 及MMP-9水平显著升高,二者联合对肺结核具有较好的诊断效能,且为影响活动性肺结核病情严重程度的重要影响因素,对肺结核病情评估具有重要价值。

[关键词] 干扰素- γ ; 基质金属蛋白酶-9; 肺结核

Expression of IFN- γ and MMP-9 in pulmonary tuberculosis and its correlation with disease activity

WANG Xia^{1*}, HUANG Jian², NIU Wenyi¹, ZHAO Guizeng¹, JIANG Yuhua¹, HAN Wei¹

(1. Department of Tuberculosis, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan, China, 453100; 2. Respiratory Endoscopy Room, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan, China, 453100)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze serum interferon- γ (Interferon gamma, IFN- γ), the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in pulmonary tuberculosis and its association with disease activity. **Methods** 264 suspected pulmonary tuberculosis patients admitted to the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from January 2019 to December 2022 were selected as the subjects of the study. After diagnosis, they were divided into a tuberculosis group ($n=204$ cases) and a non-tuberculosis group ($n=60$ cases). The tuberculosis group was further categorized based on disease activity into an active pulmonary tuberculosis group ($n=86$ cases) and a non-active pulmonary tuberculosis group ($n=118$ cases). In addition, 80 healthy individuals who underwent physical examinations in our hospital during the same period were selected as the control

基金项目:河南医学科技攻关计划项目(LHGJ20220594)

作者单位:1. 新乡医学院第一附属医院结核内科,河南,新乡 453100

2. 新乡医学院第一附属医院呼吸内镜室,河南,新乡 453100

*通信作者:王霞, E-mail: wangxia92551@163.com

group. The serum levels of IFN- γ and MMP-9 were compared between the active pulmonary tuberculosis group, the non-active pulmonary tuberculosis group, and the mild and severe active tuberculosis subgroups within the active tuberculosis group. The diagnostic efficacy of IFN- γ and MMP-9, both individually and in combination, for detecting pulmonary tuberculosis was analyzed. The serum levels of IFN- γ and MMP-9 in patients with mild and severe cases of active pulmonary tuberculosis were compared, and the correlation factors affecting the severity of active pulmonary tuberculosis patients were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** The comparison of serum IFN- γ and MMP-9 levels among three groups showed that the tuberculosis group > non tuberculosis group > healthy group, and the differences among the three groups were statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity, specificity, and accuracy of combined diagnosis using MMP-9 were 93.55%, 61.54%, and 84.09%, respectively, which were higher than those detected separately by the three methods ($P<0.05$). Among 204 pulmonary tuberculosis patients, 86 were active pulmonary tuberculosis patients, and 118 were non-active pulmonary tuberculosis patients. The average levels of serum IFN- γ and MMP-9 in active pulmonary tuberculosis patients were significantly higher than in non-active pulmonary tuberculosis patients, with a statistically significant difference ($P<0.05$). In the evaluation of the condition, 54 cases were mild and 32 cases were severe among the 86 patients with active pulmonary tuberculosis. Severe patients with active pulmonary tuberculosis had a longer course of mild disease, higher smoking rates, and significantly higher levels of serum IFN- γ and MMP-9 compared to mild patients, with a statistically significant difference ($P<0.05$). According to logistic regression analysis, smoking, serum IFN- γ and MMP-9 are related factors affecting the severity of active pulmonary tuberculosis patients ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of IFN- γ and MMP-9 in patients with pulmonary tuberculosis are significantly increased, and the combination of the two has good diagnostic efficacy for pulmonary tuberculosis. It is an important influencing factor affecting the severity of active pulmonary tuberculosis, and has important value for the assessment of pulmonary tuberculosis.

[KEY WORDS] Interferon- γ ; Matrix metalloproteinase-9; Pulmonary tuberculosis

据世界卫生组织《2023年全球结核病报告》,我国2022年估算结核病新发患者为74.8万,在30个结核病高负担国家中排第三位^[1]。因此,尽早发现、准确诊断并及时予以对症治疗对治疗和预防结核病的传播具有重要的临床意义^[2-3]。目前,有关肺结核的具体发病机制尚未完全明确,有研究认为细胞因子及免疫调节失衡与结核病的病情进展有着密切联系^[4]。干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)、基质金属蛋白酶(Matrix metalloprotein-9, MMP-9)在机体炎性病变过程中起着重要作用,两者可参与结核病患者免疫病理过程,与肺结核疾病的病情进展有着密不可分的关系^[5]。本研究旨在分析 IFN- γ 、MMP-9 水平在肺结核中的表达及与其病情活动性的相关性,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1至2022年12月期间新乡医学院第一附属医院就诊的264例疑似肺结核患者作

为研究对象,经确诊后分为结核组($n=204$ 例)及非结核组($n=60$ 例),并根据病情活动情况^[6]将结核组分为活动性肺结核组($n=86$ 例)及非活动性肺结核组($n=118$ 例),另选取同期于本院进行健康体检者80名为健康组。健康组男/女:49/31,年龄38~72岁,平均年龄(53.26 ± 1.31)岁。结核组男/女:114/90,年龄37~73岁,平均年龄(54.06 ± 1.27)岁。非结核组男/女:38/22,年龄38~71岁,平均年龄(53.87 ± 1.44)岁。三组研究对象性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

结核组纳入标准:①所有患者均符合《肺结核影像学及分级诊断专家共识》^[7]中肺结核诊断标准;②所有肺结核患者均为首次入院进行治疗;③具有正常沟通能力;④所有患者及家属知晓研究并签署知情同意书。结核组排除标准:①合并自身免疫系统疾病者;②存在其他慢性传染性疾病者;③伴有其他严重器官疾病或肿瘤者;④排除合并慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病、非小细胞肺癌者;⑤临床资料缺乏/错误者。

1.2 方法

抽取全部研究对象空腹静脉血 5 mL 放置于非抗凝管中,在离心机(离心机 HT12MM, 3 000 r/min,离心半径 8.0 cm)内高速离心 10 min 后分离血清,然后将其放置于-20℃环境中保存。采用酶联免疫吸附法测定 IFN- γ (试剂盒由上海康朗生物科技有限公司提供)及 MMP9(仪器: Dynatech MRS000 酶标仪,试剂盒由 R&D 公司提供)。

1.3 观察指标

①参考文献^[8]进行具体病情评估,将活动性肺结核分为轻症、重症。比较结核组、非结核组及健康组三组与结核组中活动性、非活动性肺结核患者及活动性肺结核中不同病情程度患者血清 IFN- γ 、MMP-9 水平。②分析 IFN- γ 、MMP-9 单一及联合检测对肺结核的诊断效能:包括准确度、灵敏度和特异度等。 n 代表总例数, a 表示真阳性, b 表示假阳性, c 表示假阴性, d 表示真阴性。灵敏度= $a/(a+c)$,特异度= $d/(b+d)$,准确率= $(a+d)/n$ 。③采用多元 Logistic 回归分析影响活动性肺结核患者病情程度的相关性因素。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间比较使用 t 检验;多组间检验采用方差检验(F 检验);计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验;经多元 Logistic 回归分析影响活动性肺结核病情程度相关性因素;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 IFN- γ 、MMP-9 水平比较

三组血清 IFN- γ 、MMP-9 水平比较:结核组 > 非结核组 > 健康组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组血清 IFN- γ 、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum IFN- γ and MMP-9 levels among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IFN- γ (ng/L)	MMP-9(ng/mL)
健康组	80	15.73 \pm 1.57	1984.26 \pm 20.87
非结核组	60	21.62 \pm 1.88 ^a	2287.69 \pm 28.41 ^a
结核组	204	30.54 \pm 2.51 ^{ab}	2897.46 \pm 31.08 ^{ab}
F 值		1390.70	33152.11
P 值		<0.001	<0.001

注:与健康组相比^a $P < 0.05$,与非活动性肺结核相比^b $P < 0.05$ 。

2.2 肺结核患者中不同病情血清 IFN- γ 、MMP-9 水平比较

活动性肺结核患者血清 IFN- γ 、MMP-9 水平均显著高于非活动性肺结核,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 肺结核患者中不同病情血清 IFN- γ 、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum IFN- γ and MMP-9 levels in patients with different conditions of pulmonary tuberculosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IFN- γ (ng/L)	MMP-9(ng/mL)
活动性结核组	86	32.79 \pm 2.67	3 054.87 \pm 32.41
非活动性结核组	118	28.90 \pm 2.39 ^a	2 782.74 \pm 30.11 ^a
t 值		10.924	61.718
P 值		<0.001	<0.001

2.3 活动性肺结核不同病情程度患者一般资料与血清 IFN- γ 、MMP-9 水平分析

根据病情评估得出,86 例活动性肺结核患者中轻症 54 例,重症 32 例。重症患者病程更长,吸烟比例及血清 IFN- γ 、MMP-9 水平均显著高于轻症患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 活动性肺结核不同病情程度患者一般资料与血清 IFN- γ 、MMP-9 水平比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 3 General information and comparison of serum IFN- γ and MMP-9 levels in patients with different degrees of active pulmonary tuberculosis [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

资料	轻症($n=54$)	重症($n=32$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.156	0.693
男	28(51.85)	18(56.25)		
女	26(48.15)	14(43.75)		
病程(月)	7.64 \pm 1.31	8.66 \pm 1.04	7.756	<0.001
年龄(岁)	54.79 \pm 1.36	55.03 \pm 1.49	0.763	0.447
结核类型			0.331	0.847
浸润性	22(40.74)	15(46.88)		
空洞性	20(37.04)	11(34.38)		
粟粒性	12(22.22)	6(18.75)		
病灶部位			0.060	0.970
上叶	11(20.37)	6(18.75)		
中叶	6(11.11)	4(12.50)		
下叶	37(68.52)	22(68.75)		
吸烟			7.607	0.006
是	24(44.44)	24(75.00)		
否	30(55.56)	8(25.00)		
IFN- γ (ng/L)	30.06 \pm 2.41	37.40 \pm 3.11	12.233	<0.001
MMP-9(ng/mL)	2 876.54 \pm 31.54	3 355.80 \pm 33.88	66.258	<0.001

2.4 血清 IFN- γ 、MMP-9 单独及联合检测对肺结核的诊断效能分析

血清 IFN- γ 检测诊断肺结核灵敏度、特异度、

准确度分别为 81.72%、33.33%、67.42%，MMP-9 检测分别为 73.12%、12.82%、55.30%，IFN- γ 、MMP-9 联合诊断灵敏度、特异度、准确度分别为 93.55%、61.54%、84.09%，均高于三者单独检测 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 血清 IFN- γ 、MMP-9 单独及联合检测对肺结核的诊断效能 (%)

Table 4 Diagnostic efficacy of serum IFN- γ and MMP-9 alone and in combination with pulmonary tuberculosis (%)

血清指标	灵敏度	特异度	准确度
IFN- γ	81.72(152/186)	33.33(26/78)	67.42(178/264)
MMP-9	73.12(136/186)	12.82(10/78)	55.30(146/264)
IFN- γ +MMP-9	93.55(174/186) ^a	61.54(48/78) ^a	84.09(222/264) ^a

注：与 IFN- γ 、MMP-9 单一检测比较，^a $P < 0.05$ 。

2.5 Logisti 回归分析活动性肺结核病情程度相关因素

经 Logistic 回归分析，吸烟、血清 IFN- γ 及 MMP-9 均为影响活动性肺结核患者病情程度的相关因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 Logistic 回归分析活动性肺结核病情程度相关因素
Table 5 Logisti regression analysis of factors related to the severity of active pulmonary tuberculosis

血清指标	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
病程	0.041	0.037	0.911	1.042(0.969~1.120)	0.340
吸烟	0.514	0.067	5.714	1.672(1.467~1.907)	0.017
IFN- γ	0.493	0.028	8.199	1.637(1.550~2.730)	0.004
MMP-9	0.336	0.037	7.246	1.400(1.301~1.504)	0.007

3 讨论

目前肺结核的诊断技术有细菌学、影像学及免疫学等方法，其中影像学检查中典型特征改变对肺结核的诊断具有一定应用价值，但缺乏较好的特异性^[9]；细菌学检查涂片法阳性率低、培养所需时间长；分子生物学检测花费高；免疫学检测是肺结核的主要辅助检查，但该方式得出结果灵敏度较低，存在一定局限性^[10]。因此，寻找其他灵敏度、特异性及准确性较高的分子及检测方案，对辅助肺结核早期诊断具有非常重要的临床意义。现阶段临床上普遍认为，人体免疫系统与结核疾病的发生、病情进展及预后转归有着密切联系^[11]。

IFN- γ 为人体活化 T 淋巴细胞以及自然杀伤细胞所合成的免疫调节因子，是一种 Th1 细胞因子，对巨噬细胞杀菌能力具有一定的促进效果。

基质金属蛋白酶不仅在正常组织的生长、修复中起着重要作用，在一些急性与慢性炎症、紫外线诱导的皮肤损伤、血管生成、自身免疫性大疱病、类风湿性关节炎及肿瘤侵袭与转移等病理过程中也扮演着重要角色。相关研究报道^[12]显示，与健康人群相比较，肺结核患者 IFN- γ 显著高于正常健康者及肺癌患者。廖彦等^[13]通过对肺炎、肺癌、肺结核及正常人群各 60 例进行分组对照研究，结果显示 MMP-9 的异常表达与肺结核有着密不可分的关系。本研究结果也显示：IFN- γ 、MMP-9 联合诊断灵敏度、特异度、准确度分别为 93.55%、61.54%、84.09%，均高于三者单独检测。进一步研究结果显示，264 例疑似肺结核患者中，结核组 IFN- γ 、MMP-9 水平显著高于正常健康组及非结核组，符合既往符婷等^[14]研究报道。

另一方面，针对肺结核中不同病情患者进行分析得：活动性肺结核患者 IFN- γ 、MMP-9 水平显著高于非活动性肺结核患者，且活动性肺结核中重症患者 IFN- γ 、MMP-9 水平较轻症患者更高；进一步 Logistic 回归分析显示，吸烟、血清 IFN- γ 、MMP-9 水平过高均为活动性肺结核病情加重的危险因素。由此进一步证实，血清 IFN- γ 、MMP-9 水平变化在肺结核发病及病情进展中的重要作用。分析原因为：IFN- γ 可以激活巨噬细胞有效吞噬病原体，同时将抗原呈递给相应 T 淋巴细胞，使得获得性细胞免疫过程启动，促进疾病发展。肺泡巨噬细胞是 MMP-9 的主要来源，在机体感染结核杆菌时，结核杆菌以及细胞壁上主要细胞抗原成分脂阿拉伯甘露聚糖会刺激 MMP-9 的释放并且会上调 MMP-9 基因的表达，产生出更多的 MMP-9。而 MMP-9 在机体中的过度表达可增强蛋白水解能力，降解基底膜，重塑细胞间的粘附力，进而加速结核病灶范围的扩散^[15]。

综上所述，肺结核患者血清 IFN- γ 及 MMP-9 水平显著升高，二者联合对肺结核具有较好的诊断效能，且为影响活动性肺结核病情严重程度的重要影响因素，对肺结核病情评估具有重要价值。

参考文献

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2023 [EB/OL]. [2023-11-07]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

- [2] 李天义,肖海浩,汤春梅,等. SAT-TB、Xpert-MTB/RIF对复治肺结核患者快速诊断的应用价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(1): 56-5964.
- [3] 王沛. ADA, PGLYRP2及PCT在耐多药肺结核诊断中的潜在价值[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(4): 42-45.
- [4] 谭金晶,顾勤,张丽娜,等. 多肽微阵列筛选技术在肺结核诊断中的应用[J]. 医学分子生物学杂志, 2018, 15(1): 35-39.
- [5] 武娟,许丽娜,束颖. 血清MIF, TNF- α , IFN- γ 水平动态监测在活动性肺结核患者疾病转归评估中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(11): 1588-1591.
- [6] 吴多池,云飞,吴烨莹,等. CD64指数,血清sTREM-1, IFN- γ 水平与肺结核患者药物敏感试验结果的关系及对MDR-PTB患者治疗后痰菌阴转的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(9): 1781-1786.
- [7] 中华医学会放射学分会传染病放射学专业委员会. 肺结核影像学及分级诊断专家共识[J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(2): 118-127.
- [8] Toru M, Baye A, Gebeyehu Z, et al. associated factors and rifampicin resistance pattern of pulmonary tuberculosis among HIV-positive patients attending antiretroviral treatment clinic at East Gojjam Zone, Ethiopia: An institution - based cross - sectional study[J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2022, 29: 100336.
- [9] Mademilov M, Mirzalieva G, Yusuf ZK, et al. What should pulmonary rehabilitation look like for people living with post-tuberculosis lung disease in the Bishkek and Chui region of the Kyrgyz Republic? A qualitative exploration [J]. BMJ Open, 2022, 12(2): e053085.
- [10] 唐婧,张丽,王亮. 结核感染T细胞斑点试验在儿童肺结核诊断中价值的Meta分析[J]. 感染、炎症、修复, 2018, 19(1): 12-18.
- [11] 王明桂,张耀之,张蒙,等. rs1495741单核苷酸多态性与抗结核药物性肝损害的相关性研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(6): 910-913.
- [12] 张少毅,钟国伟,桑杨. 肺结核潜伏期和活动期患者外周血sIL-2R、IL-6、IFN- γ 水平的变化及临床意义[J]. 海南医学, 2022, 33(12): 1524-1527.
- [13] 谭金晶,顾勤,张丽娜,等. 多肽微阵列筛选技术在肺结核诊断中的应用[J]. 医学分子生物学杂志, 2018, 15(1): 35-39.
- [14] 符婷,黄丽菊,杨进军,等. 肺结核患者血清IL-18、IL-23、IFN- γ 及MCP-1水平变化及其与病情严重程度的相关性[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(7): 859-863.
- [15] 尚耀民,胡旭,周晓蕾,等. 基质金属蛋白酶9及其组织抑制因子1在社区获得性肺炎和肺结核鉴别诊断中的价值[J]. 中国初级卫生保健, 2022, 36(11): 113-115.

(上接第1371页)

参考文献

- [1] Chen L, Zhu J, Yuan J. Investigating the synergistic interaction of maternal gestational hypertension and chlamydia infection on the use of antibiotics for newborns [J]. Altern Ther Health Med, 2023, 29(7): 178-183.
- [2] 王燕. 妊娠期高血压疾病孕妇异常心电图表现与不良妊娠结局的相关性研究[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(8): 63-65.
- [3] 刘侃,王秋明,宋婉玉,等. 妊娠期高血压患者血清中miR-204-5p、miR-1233-3p及miR-95-5p的表达及作用机制[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(12): 904-908.
- [4] 杨超,苗丽晓,马建彩,等. 凝血指标及胎盘组织miR-26b表达与早发型子痫前期血管生成的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(12): 2225-2230.
- [5] 李大千,蒋云,邵萍,等. 血清miR-200a和S-100B与妊娠期高血压疾病患者临床参数的关系及诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23): 4467-4471.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
- [7] 乐杰. 妇产科学[M]. 第7版,北京:人民卫生出版社, 2008: 92-99.
- [8] 何云. 妊娠中晚期胎盘血管化参数与妊娠期高血压疾病患者不良妊娠结局的关系研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(4): 45-48+56.
- [9] Magdalena ES, Maria JJ, Izabela D, et al. Gestational hypertension and human breast milk composition in correlation with the assessment of fetal growth - a pilot study [J]. Nutrients, 2023, 15(10): 2404-2404.
- [10] 董丽宏,朱晓琳,赵海燕,等. miR-26a在妊娠期高血压疾病患者中的表达及其对滋养层细胞侵袭和凋亡的影响[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(6): 416-420.
- [11] 刘莹,刘海娟,黄志娟. miR-200a-3p靶向转甲状腺素蛋白对妊娠期高血压疾病滋养细胞生物学行为的影响[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(1): 1-8.
- [12] 赵媛媛,王妙英,董有伟,等. 妊娠期高血压疾病患者血清微小RNA-124-3p的表达及其临床意义研究[J]. 中国性科学, 2022, 31(3): 116-120.
- [13] 张佳慧,马红云,秦娟. 基于PI3K/Akt通路沉默miR-26b对妊娠期高血压胎盘滋养细胞增殖、凋亡的影响[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(9): 1063-1067.
- [14] 吴桂梅,李冀云,金燕,等. miR-204-5p、miR-1233-3p在妊娠期高血压疾病孕妇中的表达及临床意义[J]. 中国医药导报, 2021, 18(29): 90-93+111.
- [15] 王小钰,陈丽平,汤卫春,等. 妊娠期高血压患者血清miR-15 b、Zeste同源物增强子-2表达水平及临床意义[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(8): 834-835, 838.

髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的影响因素研究

张跃东* 黄福泉 王玲 汪东学 魏敏

[摘要] **目的** 探讨髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的影响因素及中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、胰岛素(INS)、磷酸化 tau 蛋白(p-tua)对其诊断价值。**方法** 分析2021年1月至2022年9月安徽医科大学附属安庆第一人民医院收治的108例髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者的临床资料,根据其是否发生术后谵妄分为术后谵妄组(42例)和术后非谵妄组(66例)。分析髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的单因素,利用多因素 Logistic 回归分析髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的危险因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析全血 NLR、INS、p-tua 联合检测对髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的预测价值。**结果** 术后谵妄组与术后非谵妄组年龄、术前有无颈动脉狭窄、手术时间及全血 NLR、INS、p-tua 水平比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.911、13.487, t=6.030、6.952、6.398、5.946, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁、术前有颈动脉狭窄、手术时间 ≥ 2.5 h 及全血 NLR、INS、p-tua 水平偏高是髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的独立危险因素($OR=2.489、4.125、2.040、3.438、2.942、2.962, P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,全血 NLR、INS、p-tua 联合诊断髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的曲线下面积(AUC)值为0.905,高于全血 NLR、INS、p-tua 单独检测(0.762、0.713、0.777, $P<0.05$)。**结论** 髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄与年龄 ≥ 60 岁、术前有颈动脉狭窄、手术时间 ≥ 2.5 h 及全血 NLR、INS、p-tua 水平偏高有关。

[关键词] 髋部骨折;老年;髂筋膜阻滞;术后谵妄;危险因素

A study on the influencing factors of postoperative delirium in elderly patients with hip fractures treated with iliac fascia block

ZHANG Yuedong*, HUANG Fuquan, WANG Ling, WANG Dongxue, WEI Min

(Anesthesiology Department of Anqing First People's Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anqing, Anhui, China, 246004)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the the influencing factors of postoperative delirium in elderly patients with hip fractures treated with iliac fascia block and the diagnostic value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), insulin (INS), phosphorylated tau protein (p-tua). **Methods** The clinical data of 108 elderly patients with hip fractures treated with iliac fascia block at Anqing First People's Hospital Affiliated to Anhui Medical University from January 2021 to September 2022 were extracted for retrospective analysis. The patients were divided into two groups: the postoperative delirium group (42 cases) and the postoperative non delirium group (66 cases) based on whether postoperative delirium occurred. Multivariate logistic regression was used to identify the risk factors for postoperative delirium in elderly patients with hip fractures after iliac fascial block. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to assess the predictive value of combined detection of NLR, INS and p-tua in elderly patients with hip fractures after iliac fascial block. **Results** There were significant differences in age, preoperative carotid artery stenosis, operation time, levels of whole blood NLR, INS and p-tua between the postoperative delirium and postoperative non delirium groups ($\chi^2=$

基金项目:安庆市自筹经费科技计划项目(2020Z5009)

作者单位:安徽医科大学附属安庆第一人民医院麻醉科,安徽,安庆 246004

*通信作者:张跃东, E-mail: 2005zyuedong@163.com

8.911, 13.487, $t=8.623$, 6.030, 6.952, 6.398, 5.946, $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age ≥ 60 years old, preoperative carotid artery stenosis, operation time ≥ 2.5 hours and higher levels of whole blood NLR, INS and p-tua were independent risk factors for postoperative delirium in elderly hip fracture patients with iliac fascia block ($OR=2.489, 4.125, 2.040, 3.438, 2.942, 2.962, P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values of whole blood NLR, INS, and p-tua for the diagnosis of postoperative delirium in elderly hip fracture patients with iliac fascial block were 0.905, higher than those of the levels of whole blood NLR, INS and p-tua alone (0.762, 0.718, 0.777, $P<0.05$).

Conclusion Postoperative delirium in elderly hip fracture patients with iliac fascial block is related to being aged 60 years or older, preoperative carotid artery stenosis, operation time of 2.5 hours or longer, and high levels of whole blood NLR, INS, and p-tua.

[KEY WORDS] Hip fracture; Old age; Iliac fascia block; Postoperative delirium; Risk factors

髋部骨折是临床常见骨折类型,其好发于老年人群,近年来随着人口老龄化进程的加快,老年髋部骨折的发生率明显升高^[1]。目前,手术是临床治疗老年髋部骨折的常用手段之一,髂筋膜阻滞作为神经阻滞中的重要组成部分,具有操作简单、不良反应少等优势,但部分老年髋部骨折患者术后谵妄发生的风险较高,进而易影响其预后^[2]。既往有报道^[3]称,髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的影响因素可能与年龄、麻醉使用时间等有关,但尚无统一定论,不利于临床风险评估。有研究^[4]发现,术后谵妄患者机体内常伴有多种分子标志物水平异常变化。中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)是一种与机体炎症状态有关的指标,其可用于评估某些精神和神经系统疾病的转归^[5]。胰岛素(Insulin, INS)是一种调节机体能源物质代谢的激素,可参与神经系统疾病的发生发展过程^[6]。磷酸化 tau 蛋白(Phosphorylated tau protein, p-tua)是新兴的一种分子标志物,近年来发现其与中枢神经系统疾病的进展过程有关^[7]。但目前关于髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的危险因素及 NLR、INS、p-tua 对其诊断价值仍需探究。基于此设立本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析 2021 年 1 月至 2022 年 9 月安徽医科大学附属安庆第一人民医院收治的 108 例髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者的临床资料,根据其是否发生术后谵妄分为术后谵妄组(42 例)和术后非谵妄组(66 例)。纳入标准:①符合《实用骨科学》^[8]中关于髋部骨折的相关诊断标准;②术后谵妄诊断依据《精神障碍诊断和统计手册》^[9]中的相关标

准;③年龄 ≥ 60 岁者;④均进行髂筋膜阻滞者;⑤均进行 NLR、INS、p-tua 等实验室指标检测者;⑥临床资料完整者等。排除标准:①伴有其他部位骨折者;②病理性及陈旧性骨折者;③术前伴有其他神经退行性疾病或精神性疾病者;④长期服用镇静药或抗抑郁药者;⑤近 1 个月有感染或接受过抗菌药物治疗者等。本研究已经所有患者家属签署知情同意书。并经医院伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

由经统一培训的临床资料调查员收集临床资料,主要包括体质量指数(BMI)、年龄、性别、学历、有无饮酒史、有无吸烟史、有无脑血管病史、有无高血压病史、有无冠心病病史、美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists, ASA)分级^[10]、骨折至手术时间、术前的有无颈动脉狭窄、术中的有无低血压发生、术中失血量、手术时间、术后住院时间等。

1.2.2 全血 NLR、INS、p-tua 水平检测

入院后 24 h 内采集所选患者的空腹静脉血 3 mL,采用 AU 5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)测定全血 NLR、INS、p-tua 水平。

1.3 统计学方法

采用软件 SPSS 24.0 统计数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,独立样本用 t 检验。利用多因素 Logistic 回归分析髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的危险因素。采用 MedCalc 11.4 绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析全血 NLR、INS、p-tua 联合检测对髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的预测价值,获取曲线下面积(AUC)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后谵妄组和术后非谵妄组临床资料比较

术后谵妄组与术后非谵妄组年龄、术前有颈动脉狭窄、手术时间及全血 NLR、INS、p-tua 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 BMI、性别、学历、有无饮酒史、有无吸烟史、有无脑血管病史、有无高血压病史、有无冠心病病史、ASA 分级、骨折至手术时间、术中有无低血压发生、术中失血量、术后住院时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 髂筋膜阻滞老年髌部骨折患者术后谵妄的多因素 Logistic 回归分析

将有差异的单因素作为自变量,将髂筋膜阻滞老年髌部骨折患者术后谵妄发生情况作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄 ≥ 60 岁、术前有颈动脉狭窄、手术时间 ≥ 2.5 h 及全血 NLR、INS、p-tua 水平偏高是髂筋膜阻滞老年髌部骨折患者术后谵妄的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 全血 NLR、INS、p-tua 联合检测对髂筋膜阻滞老年髌部骨折患者术后谵妄的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,全血 NLR、INS、p-tua 联合诊断髂筋膜阻滞老年髌部骨折患者术后谵妄的 AUC 值为 0.905,高于全血 NLR、INS、p-tua 单独检测(0.762、0.718、0.777, $P<0.05$)。见表 3、图 1。

3 讨论

髂筋膜阻滞作为神经阻滞中的重要组成部分,其可有效改善老年髌部骨折患者围术期急性疼痛,但部分患者术后谵妄的发生风险较高,易影响患者预后恢复^[11]。

本研究发现,年龄 ≥ 60 岁、术前有颈动脉狭窄、手术时间 ≥ 2.5 h 及全血 NLR、INS、p-tua 水平偏高是髂筋膜阻滞老年髌部骨折患者术后谵妄的独立危险因素。年龄 ≥ 60 岁的老年髌部骨折患者随着年龄的增加其各项机能逐渐衰退,神经系统功能逐渐减退,具有较差的应激耐受能力,进而易增加术后谵妄发生的风险。孙凤坡等^[12]研究发现,高龄是髌部骨折患者术后谵妄发生的风险因素之一,本研究结果与之相符。有研究^[13]发现,老年髌部骨折患者术后谵妄的发生与患者术前颈动脉狭窄有显著关系。术前有颈动脉狭窄的老年髌部骨折患者其大脑血液循环状态异常,易影响脑供血状态,引起严重脑

表 1 术后谵妄组和术后非谵妄组临床资料比较

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

Table 1 Comparison of clinical data between postoperative delirium group and postoperative non delirium group

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

指标	术后谵妄组 (n=42)	术后非谵妄组 (n=66)	t/χ^2 值	P值
BMI(kg/m ²)	22.71±0.98	22.69±0.96	0.105	0.917
年龄(岁)			8.911	0.003
<60	20(47.62)	50(75.76)		
≥ 60	22(52.38)	16(24.24)		
性别			0.000	0.982
男	19(45.24)	30(45.45)		
女	23(54.76)	36(54.55)		
学历			0.040	0.841
高中及以下	18(42.86)	27(40.91)		
大专及以上学历	24(57.14)	39(59.09)		
饮酒史			0.065	0.799
有	15(35.71)	22(33.33)		
无	27(64.29)	44(66.67)		
吸烟史			0.170	0.680
有	13(30.95)	18(27.27)		
无	29(69.05)	48(72.73)		
脑血管病史			0.101	0.741
有	14(33.33)	20(30.30)		
无	28(66.67)	46(69.70)		
高血压病史			0.349	0.555
有	17(40.48)	23(34.85)		
无	25(59.52)	43(65.15)		
冠心病病史			0.107	0.744
有	6(14.29)	8(12.12)		
无	36(85.71)	58(87.88)		
ASA 分级			0.173	0.678
<3 级	9(21.43)	12(18.18)		
≥ 3 级	33(78.57)	54(81.82)		
骨折至手术时间(d)	2.88±0.52	2.91±0.55	0.282	0.778
术前颈动脉狭窄			13.487	<0.001
有	20(47.62)	10(15.15)		
无	22(52.38)	56(84.85)		
术中低血压发生			0.281	0.596
有	8(19.05)	10(15.15)		
无	34(80.95)	56(84.85)		
术中失血量(mL)	279.95±26.08	280.15±25.73	0.039	0.969
手术时间			6.030	0.014
<2.5 h	23(54.76)	51(77.27)		
≥ 2.5 h	19(45.24)	15(22.73)		
术后住院时间(d)	12.76±2.23	12.80±2.19	0.092	0.927
全血 NLR 水平	9.12±3.05	6.03±1.55	6.952	<0.001
全血 INS 水平(mU/L)	12.26±3.12	9.26±1.75	6.398	<0.001
全血 p-tua 水平(pg/mL)	58.03±18.36	42.85±7.76	5.946	<0.001

缺氧的发生,进而易增加术后谵妄发生的概率。手术时间 ≥ 2.5 h 会延长老年髌部骨折患者受创伤的应激时间,致使患者机体脏器功能异常,进而易增加术后谵妄发生的几率。冯凯等^[14]指出,老年股骨粗隆间骨折患者术后谵妄的发生与手术时长增加

表2 髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of postoperative delirium in elderly patients with hip fractures treated with iliac fascia block

指标	cut-off	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
NLR	>8.56	0.762	0.671~0.839	50.00	92.42	0.424
INS	>11.60 mU/L	0.718	0.623~0.800	52.38	90.91	0.433
p-tua	>56.64 pg/mL	0.777	0.687~0.852	57.14	98.48	0.556
联合		0.905	0.833~0.953	73.81	93.94	0.678

表3 全血 NLR、INS、p-tua 联合检测对髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的预测价值

Table 3 Predictive value of combined detection of whole blood NLR, INS, and p-tua for postoperative delirium in elderly patients with hip fractures undergoing iliac fascia block

自变量	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	<60 岁=0, ≥60 岁=1	0.912	0.279	10.685	2.489	1.441~4.301	0.001
术前颈动脉狭窄	无=0, 有=1	1.417	0.534	7.041	4.125	1.448~11.747	0.008
手术时间	<2.5 h=0, ≥2.5 h=1	0.713	0.198	12.967	2.040	1.384~3.007	0.000
全血 NLR 水平	≤8.56=0, >8.56=1	1.235	0.338	13.351	3.438	1.773~6.669	0.000
全血 INS 水平	≤11.60 mU/L=0, >11.60 mU/L=1	1.079	0.305	12.515	2.942	1.618~5.348	0.000
全血 p-tua 水平	≤56.64 pg/mL=0, >56.64 pg/mL=1	1.086	0.355	9.358	2.962	1.477~5.941	0.002

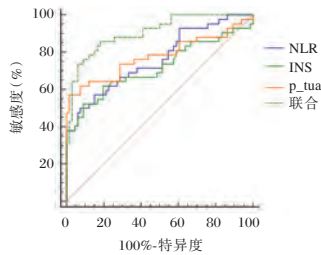


图1 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve

而参与细胞的增殖、分化过程,但 INS 水平升高会导致血脑屏障上的 INS 受体表达降低,进而破坏血脑屏障,降低脑内 INS 表达,减弱其对脑的保护作用,引起多种病理改变,如异常蛋白沉积、神经炎症等,进而导致其在中枢神经系统中的作用减弱,增加术后谵妄发生的风险。王洁等^[16]发现,老年髋部骨折患者术后谵妄的发生与 p-tua 表达增加有关。p-tua 水平升高被认为是阿尔茨海默病临床痴呆症状出现前的病理改变,反映了神经纤维缠结。p-tua 表达升高易增加大脑易损性,导致中枢神经系统功能减弱,进而易增加老年髋部骨折患者术后谵妄发生的概率。本研究发现,全血 NLR、INS、p-tua 联合诊断髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄的 AUC 值高于全血 NLR、INS、p-tua 单独检测,说明三者联合检测可相互补足,进一步提高对髂筋膜阻滞老年髋

有关,本研究结果与之基本相符。

NLR 是一种可用于评估机体炎症的指标,既往有报道^[15]称,NLR 在预测多种神经精神疾病中有重要价值,且与各种慢性心脑血管疾病的病情进展和预后有关。老年髋部骨折患者常伴有不同程度的炎症反应,而炎症应激可激活体内的中性粒细胞,增加髓过氧化物酶、活性氧等分泌,引起 NLR 升高,致使血脑屏障受损,增加大脑的损伤程度,进而易增加术后谵妄发生的几率。INS 作为一种细胞因子,其可通过血脑屏障进入大脑,结合脑内 INS 受体

部骨折患者术后谵妄的预测价值。

综上,髂筋膜阻滞老年髋部骨折患者术后谵妄与年龄≥60 岁、术前有颈动脉狭窄、手术时间≥2.5 h 等有关,且全血 NLR、INS、p-tua 水平在髂筋膜阻滞老年髋部骨折术后谵妄患者中呈高表达,三者联合检测对其的预测价值更高。

参考文献

- [1] 崔阳, 薛辉, 李星瑶, 等. 老年髋部骨折术后 FIB、ALP 及微循环指标表达意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3): 447-450.
- [2] 张志梅, 宋永波, 刘采采, 等. 超声引导下髋关节注射与髂筋膜间隙阻滞在老年髋部骨折术前镇痛中的效果比较[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(11): 1163-1167.
- [3] 沈洋, 陈亮. 超声引导下髂筋膜间隙阻滞在老年髋部骨折患者早期镇痛中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(4): 37-42.
- [4] Rajeev A, Railton C, Devalia K. The crucial factors influencing the development and outcomes of postoperative delirium in proximal femur fractures[J]. Aging Med (Milton), 2022, 5(2): 94-100.
- [5] Oyama T, Kinoshita H, Takekawa D, et al. Higher neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width are associated with postoperative delirium in patients undergoing esophagectomy: a retrospective observational study[J]. J Anesth, 2022, 36(1): 58-67.

(下转第 1385 页)

CXCR1、ESM-1 及 IGFBP-2 与 COPD 合并肺部感染患者疾病严重程度、预后的关系

王甲 李东风* 李雅琳 李昊 李红涛

[摘要] 目的 分析血清趋化因子受体1(CXCR1)、内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白2(IGFBP-2)水平与慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺部感染患者疾病严重程度、预后的关系。方法 选取2021年1月至2023年1月于阜阳市人民医院就诊的COPD患者325例,根据肺部感染情况分为感染组及未感染组。比较两组入院时的血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平及常规感染指标[C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)]水平,采用Pearson相关分析感染组上述指标的关系。比较不同病情严重程度COPD合并肺部感染患者入院时的CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平。对感染组患者跟踪随访6个月或死亡止,根据预后情况分为存活亚组及死亡亚组,比较两亚组患者入院时的血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平;采用受试者工作曲线(ROC)分析上述指标对COPD合并肺部感染患者死亡的预测价值。结果 325例COPD患者包括感染组109例及未感染组216例。感染组患者入院时的血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2、CRP、PCT水平高于未感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同病情严重程度COPD合并肺部感染患者入院时的血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析显示,感染组入院时的血清CRP水平与CXCR1、ESM-1水平呈正相关($P<0.05$)。随访期间感染组死亡19例(17.43%),存活90例(82.57%),死亡亚组入院时的血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平高于存活亚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC结果显示,血清CXCR1、IGFBP-2水平预测COPD合并肺部感染患者死亡具有一定局限性($AUC=0.636, 0.769$),ESM-1的预测效能较好($AUC=0.827$),CXCR1+ESM-1+IGFBP-2三项联合诊断的预测效能最佳($AUC=0.904$)。结论 血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平在COPD合并肺部感染患者的疾病严重程度及预后评估方面具有一定指导意义。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;肺部感染;趋化因子受体1;内皮细胞特异性分子-1;胰岛素样生长因子结合蛋白2

Relationship of CXCR1, ESM-1 and IGFBP-2 with disease severity and prognosis in patients with COPD and pulmonary infection

WANG Jia, LI Dongfeng*, LI Yalin, LI Hao, LI Hongtao

[Intensive Care Unit (ICU), Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000]

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship of levels of serum chemokine receptor 1 (CXCR1), endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) and insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP-2) with disease severity and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary infection. **Methods** 325 patients with COPD who were treated at Fuyang People's Hospital were selected from January 2021 to January 2023. The patients were divided into an infected group and a non-infected group based on pulmonary infection status. The levels of serum CXCR1, ESM-1 and IGFBP-2, as well as levels of conventional infection indicators [C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT)] were compared between the two groups upon admission. The Pearson correlation coefficient was used to analyze the relationship among these indicators in the infected group. The levels of CXCR1, ESM-1,

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(KJ2021A0320)

作者单位:阜阳市人民医院重症医学科(ICU),安徽,阜阳 236000

*通信作者:李东风, E-mail: anhuidongfeng@163.com

and IGFBP-2 at admission were compared among COPD patients with pulmonary infection of different disease severities. The infected patients were followed up for 6 months or until death and were then divided into a survival subgroup and a death subgroup based on their prognosis status. The levels of serum CXCR1, ESM-1, and IGFBP-2 between these two subgroups were compared at admission. Finally, the predictive value of these indicators on the death of patients with COPD and pulmonary infections was analyzed using a receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** 325 patients with COPD were included in the study, with 109 cases in the infected group and 216 cases in the non-infected group. The levels of serum CXCR1, ESM-1, IGFBP-2, CRP, and PCT in the infected group at admission were higher than those in the non-infected group ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in serum CXCR1, ESM-1, and IGFBP-2 levels at admission among patients with COPD and pulmonary infection of different disease severities ($P < 0.05$). Pearson correlation coefficient analysis showed that serum CRP level in the infected group at admission was positively correlated with CXCR1 and ESM-1 levels ($P < 0.05$). During follow-up, 19 cases (17.43%) died, and 90 cases (82.57%) survived in the infected group. The levels of serum CXCR1, ESM-1, and IGFBP-2 at admission in the death subgroup were higher compared with those in the survival subgroup ($P < 0.05$). ROC results revealed that serum CXCR1 and IGFBP-2 levels had limitations in predicting the death of patients with COPD and pulmonary infection ($AUC=0.636, 0.769$), while ESM-1 had good predictive efficiency ($AUC=0.827$). CXCR1 + ESM-1 + IGFBP-2 showed the best predictive efficiency ($AUC=0.904$). **Conclusion** Serum levels of CXCR1, ESM-1, and IGFBP-2 have a significant role in evaluating the severity of disease and prognosis in patients with COPD and pulmonary infections.

[KEY WORDS] Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary infection; Chemokine receptor 1; Endothelial cell specific molecule-1; Insulin-like growth factor binding protein 2

肺部感染是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)常见的并发症之一,相关调查^[1]显示,COPD合并肺部感染的住院死亡率高达15%。故评估早期病情进展及预后是促进患者转归的重要环节。内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell-specific molecule-1, ESM-1)是内皮细胞激活的标志物,其在肺损伤患者中异常升高,可用于急性肺损伤的诊断^[2]。趋化因子受体1(CXC chemokine receptor 1, CXCR1)表达于T细胞、成纤维细胞、单核细胞等细胞表面,可与白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)有效结合介导细胞间炎性反应^[3]。胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP-2)可由多种神经组织合成,在脑脊液中占主导地位,具有调控胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF)的生物学功能,参与细胞增殖、分化的作用^[4]。目前CXCR1、IGFBP-2表达在乳腺癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中的调控作用已被证实^[5]。本研究选取325例患者为受试对象,以期为COPD合并肺部感染的临床诊疗提供有价值参考,现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2023年1月于阜阳市人民

医院就诊的325例COPD患者的临床资料。纳入标准:①所有患者经临床检查确诊,符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)》^[6]中COPD诊断标准;②所有患者入院前1个月内未接受免疫抑制剂治疗;③知情同意。排除标准:①患有支气管扩张、支气管哮喘、肺结核、间质性肺炎等其他呼吸系统疾病者;②患有精神异常、自身免疫性疾病、恶性肿瘤者;③合并住院期间其他原因死亡者。剔除标准:①研究期间转院或自主退出者;②随访中途失访者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清学指标水平检测

留取所有受试者入院时的清晨空腹外周静脉血3 mL,3 000 r/min离心10 min,离心半径为6 cm,留取血清备用;采用酶标仪(美国, Bio-Rad)以酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清ESM-1、CXCR1及IGFBP-2水平;采用荧光免疫层析法测定降钙素原(Procalcitonin, PCT)水平,采用免疫比浊法测定(C-Reactive Protein, CRP)水平;相关试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,相关操作严格按照说明书要求。

1.2.2 随访

对感染组患者出院后跟踪随访6个月或至死亡,将患者分为存活亚组及死亡亚组。

1.3 观察指标

①分析 COPD 患者肺部感染检出情况,肺部感染诊断标准^[7]:患者伴有发热、咳痰,X线胸片检查显示肺部片状浸润阴影,中性粒细胞比例超过65%,白细胞计数超过 $10 \times 10^9/L$;比较感染组与未感染组血清 CXCR1、ESM-1、IGFBP-2 及常规感染指标(CRP、PCT)水平,分析感染组 CXCR1、ESM-1、IGFBP-2 与 CRP、PCT 的关系;③比较感染组不同临床肺部感染评分(Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS)患者入院时的 CXCR1、ESM-1、IGFBP-2 水平,患者病情严重程度采用 CPIS^[8]评估,评分低于6分为轻度,6~9分为中度,10~12分为重度;④比较存活亚组及死亡亚组患者入院时的 CXCR1、ESM-1、IGFBP-2 水平;⑤分析 CXCR1、ESM-1、IGFBP-2 对 COPD 合并肺部感染患者死亡的预测价值,联合诊断判定标准:所有血清学指标同时诊断为阳性时则判定为总体阳性,反之则为阴性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立 *t* 检验;

多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以 *n*(%)表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关系数分析感染组相关血清学指标的关系;采用受试者工作曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)分析血清 CXCR1、ESM-1、IGFBP-2 水平对 COPD 合并肺部感染患者死亡的预测价值,计算曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)及最佳临界值(Cut-off);以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COPD 患者肺部感染检出情况

325 例 COPD 患者中合并肺部感染 109 例,纳入感染组,感染率为 33.54%;216 例未感染患者纳入未感染组。

2.2 感染组与未感染组一般资料比较

两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 感染组与未感染组血清相关指标水平比较

感染组患者入院时的血清 CXCR1、ESM-1、IGFBP-2、CRP、PCT 水平高于未感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

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

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

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	病程(年)	吸烟史
		男	女				
感染组	109	69(63.30)	40(36.70)	58.24±7.25	22.39±1.45	6.82±1.02	61(55.96)
未感染组	216	123(56.94)	93(43.06)	59.36±8.02	22.63±1.37	7.03±1.29	152(48.67)
χ^2 值		1.211		1.227	1.462	1.482	1.564
<i>P</i> 值		0.271		0.221	0.145	0.139	0.211

表 2 感染组与未感染组血清相关指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum related indicators between infected group and non-infected group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCR1(pg/mL)	ESM-1(μ g/L)	IGFBP-2(ng/mL)	CRP(mg/L)	PCT(μ g/L)
感染组	109	62.15±12.26	4.58±0.97	172.58±16.31	26.57±3.25	5.02±1.10
未感染组	216	50.13±11.67	3.72±0.62	163.27±15.65	25.48±3.01	3.27±0.75
<i>t</i> 值		8.619	9.691	4.992	3.000	16.876
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001

2.4 感染组不同感染程度患者血清相关指标水平比较

感染组 109 例患者中轻度 26 例(23.85%),中度 49 例(44.95%),重度 34 例(31.19%)。不同病情严重程度患者入院时的血清 CXCR1、ESM-1、IGFBP-2 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 感染组患者血清 CXCR1、ESM-1、IGFBP-2 水平与常规感染指标的关系

感染组入院时的血清 CRP 水平与 CXCR1、ESM-1 水平呈正相关($r=0.389, 0.375, P < 0.05$)。见表 4。

2.6 感染组不同预后患者的相关指标水平比较

随访期间无脱组病例,死亡 19 例(17.43%),存活 90 例(82.57%)。死亡亚组患者入院时的血

表3 感染组不同感染程度患者血清相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum related indicators among patients with different infection degrees in infected group ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CXCR1(pg/mL)	ESM-1($\mu\text{g/L}$)	IGFBP-2(ng/mL)
轻度	26	57.25±13.62	4.02±0.64	169.39±11.01
中度	49	61.76±12.08 ^a	4.51±0.87 ^a	171.19±12.03 ^a
重度	34	66.46±11.15 ^{ab}	5.11±1.02 ^{ab}	177.02±13.53 ^{ab}
F值		4.253	11.755	3.406
P值		0.017	<0.001	0.037

注:与轻度比较,^aP<0.05;与中度比较,^bP<0.05。

表4 感染组患者血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平与常规感染指标的关系

Table 5 Relationship between serum CXCR1, ESM-1 and IGFBP-2 levels and conventional infection indicators in infected group

指标	统计值	CXCR1	ESM-1	IGFBP-2
CRP	r值	0.389 ^a	0.375 ^a	0.126
	P值	0.012	0.026	0.457
PCT	r值	0.067	0.078	0.164
	P值	0.486	0.419	0.088

注:^aP<0.05时,显著相关。

清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平高于存活亚组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表5 感染组不同预后患者的相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of levels of related indicators among patients with different prognosis status in infected group ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CXCR1(pg/mL)	ESM-1($\mu\text{g/L}$)	IGFBP-2(ng/mL)
死亡亚组	19	69.54±10.33	5.38±1.07	183.19±7.21
存活亚组	90	60.59±12.58	4.41±0.75	170.34±16.42
t值		2.898	4.727	3.334
P值		0.005	<0.001	0.001

2.7 血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平对COPD合并肺部感染患者死亡的预测效能

以入院时的血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平为检验变量,以是否死亡为状态变量,绘制ROC曲线,结果显示,在预测COPD合并肺部感染患者死亡方面:血清CXCR1、IGFBP-2水平具有一定局限性(AUC=0.636、0.769),ESM-1的预测效能较好(AUC=0.827);CXCR1+ESM-1+IGFBP-2三项联合诊断的预测效能最佳(AUC=0.904)。见表6、图1。

3 讨论

COPD患者以持续气流受限为主要表现,由于机体长期处于缺氧及慢性炎症状态,可增加气道痰液分泌,诱发呼吸系统感染^[9]。目前COPD合并

表6 血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平对COPD合并肺部感染患者死亡的预测效能

Table 6 Predictive efficiency of serum CXCR1, ESM-1 and IGFBP-2 levels on death in COPD patients with pulmonary infection

指标	AUC	SE	Cut-off值	敏感度	特异度	95% CI
CXCR1	0.636	0.068	66.315 pg/mL	0.632	0.689	0.502~0.770
ESM-1	0.827	0.061	5.280 $\mu\text{g/L}$	0.737	0.911	0.708~0.946
IGFBP-2	0.769	0.043	175.905 ng/mL	0.937	0.656	0.684~0.854
联合诊断	0.904	0.038		0.622	0.954	0.830~0.977

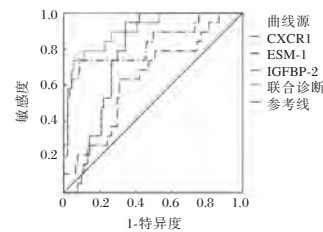


图1 ROC曲线图

Figure 1 The ROC curves

肺部感染发病机制尚未完全明确,普遍认为是多种炎症因子与氧化应激反应共同作用的结果^[10]。病原培养可明确致病菌类型,有效指导后续治疗,改善预后。本研究中325例COPD患者的肺部感染率为33.54%,共检出82株病原菌。唐燕玉等^[11]以225例老年COPD患者为研究对象,发现其肺部感染率为74.67%,远高于本研究的33.54%。这可能是由于不同研究纳入患者的病情严重程度不同及个体之间存在差异所致。本研究发现,感染组患者入院时的血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平高于未感染组,且轻度组<中度组<重度组,组间比较差异有统计学意义。提示血清CXCR1、ESM-1、IGFBP-2水平与COPD肺部感染密切相关。一项关于外周血单个核细胞mRNA及微小RNA(microRNA, miRNA)表达水平检测分析显示^[12],COPD患者的CXCR1表达高于对照组。朱益鹏等^[13]研究发现,特发性肺纤维患者血清IGFBP-2、IL-8及趋化因子配体14水平高于细菌性肺炎患者及正常体检者。

Pearson相关系数分析显示,感染组入院时的血清CRP水平与CXCR1、ESM-1水平呈正相关,提示CXCR1、ESM-1参与肺部炎症反应。报道^[14]指出,血清ESM-1水平升高是脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者死亡的危险因素,且其血清水平与CRP、PCT呈正相关。张帆等^[15]研究发现,系统性硬化症合并肺间质病变患者的外周血CXCR1水平与FEV₁/FVC呈负相关,与CRP、红细胞沉降

速率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)呈正相关,这与本研究结论相印证。进一步 ROC 曲线分析显示, CXCR1+ESM-1+IGFBP-2 三项联合诊断 COPD 合并肺部感染患者死亡的预测效能最佳(AUC=0.904)。提示通过检测血清 CXCR1、ESM-1、IGFBP-2 水平,有助于预测 COPD 合并肺部感染患者的预后,进而指导临床治疗。

综上所述, COPD 合并肺部感染患者血清 CXCR1、ESM-1、IGFBP-2 水平异常升高,上述指标联合诊断可指导患者的病情严重程度及预后评估,建议临床治疗时注重对相关血清学指标水平的动态监测。

参考文献

- [1] D'Anna SE, Maniscalco M, Cappello F, et al. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 135-150.
- [2] Samouilidou E, Athanasiadou V, Grapsa E. Prognostic and Diagnostic Value of Endocan in Kidney Diseases [J]. *Int J Nephrol*, 2022, 2022: 3861092.
- [3] Yang F, Zhang S, Meng Q, et al. CXCR1 correlates to poor outcomes of EGFR-TKI against advanced non-small cell lung cancer by activating chemokine and JAK/STAT pathway [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2021, 67: 102001.
- [4] Nolin MA, Demers MF, Rauzier C, et al. Circulating IGFBP-2 levels reveal atherogenic metabolic risk in schizophrenic patients using atypical antipsychotics [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2021, 22(3): 175-182.
- [5] Mishra A, Suman KH, Nair N, et al. An updated review on the role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in the progression and metastasis of breast cancer [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(9): 6551-6561.
- [6] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018) [J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11): 871-877.
- [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): 61-67.
- [8] 孙雪莹,邵宁,赵志彬,等.血清 miR-124-3p 和 TLR4 联合检测对慢性阻塞性肺疾病合并感染的诊断价值 [J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(3): 336-340.
- [9] 李跃飞,徐靖华,刘建光,等.止咳橘红口服液联合乙酰半胱氨酸泡腾片治疗 COPD 急性加重期的效果 [J]. *保健医学研究与实践*, 2021, 18(4): 82-85.
- [10] 丁巍,王文艺,邬超,等.慢性阻塞性肺疾病肺感染患者血清细胞因子及肺功能指标变化情况 [J]. *华南预防医学*, 2020, 46(5): 586-588+592.
- [11] 唐燕玉,冯小玲,冯艳,等.老年 COPD 合并肺部感染患者肠道菌群分布及其与血清 IL-6、SAA、PCT 的相关性 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(6): 816-819.
- [12] Wang L, Zhao H, Raman I, et al. Peripheral Blood Mononuclear Cell Gene Expression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: miRNA and mRNA Regulation [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2167-2180.
- [13] 朱益鹏,范道圣,顾艳芳. IL-8、CXCL14、IGFBP-2 联合在特发性肺纤维化中的诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(16): 1976-1979.
- [14] 裴成锋,严友纪,黄芳,等.血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子及预后的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(13): 2570-2574.
- [15] 张帆,韩卫全,庞艳,等.系统性硬化症合并肺间质病变患者外周血中 IL-8、CXCR1、CXCR2 的表达及意义 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(1): 21-25.
- [6] 陶和,赵蕾,邓茜元,等.术前脑脊液/血清白蛋白比值与椎管内麻醉患者术后谵妄的关系 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(7): 793-796.
- [7] 朱娜娜,沈华春,程勇,等.胰岛素样生长因子-1 水平与老年腹部术后谵妄的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(9): 2141-2144.
- [8] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学 [M]. 3 版.北京:人民军医出版社, 2005: 45-49.
- [9] American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 5th ed. Washington: APA Publishing, 2013: 56-61.
- [10] Urban MK, Sasaki M, Schmucker AM, et al. Postoperative delirium after major orthopedic surgery [J]. *World J Orthop*, 2020, 11(2): 90-106.
- [11] 张岩,庞晓林,张东亚.早期使用髂筋膜间隙阻滞镇痛对髋部骨折患者术后早期认知的影响 [J]. *中国医师进修杂志*, 2023, 46(2): 176-180.
- [12] 孙凤坡,刘湘雪,张统一,等.老年髋部骨折患者术后谵妄的危险因素分析 [J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41(7): 789-792.
- [13] 叶磊,张爱琴,荣芸,等.老年髋部骨折患者术后谵妄风险预测模型的系统评价 [J]. *护理学报*, 2023, 30(7): 48-52.
- [14] 冯凯,闫江涛.老年股骨粗隆间骨折患者术后谵妄发生情况及相关因素分析 [J]. *河北医药*, 2022, 44(2): 266-268.
- [15] 王晓伟,孙天胜,刘智,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值、单核细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值对老年髋部骨折患者术后谵妄的预测价值研究 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2022, 24(11): 950-956.
- [16] 王洁,双鹏展,赵龙彪,等.老年患者髋部骨折修复术后谵妄的危险因素 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(3): 235-240.

(上接第 1380 页)

人乳头瘤病毒L1基因分型国家参考品的升级换代研制

田亚宾^{1,2,3} 赵娟⁴ 沈舒^{1,2,3} 刘东来^{1,2,3} 周海卫^{1,2,3} 许四宏^{1,2,3*}

[摘要] 目的 对人乳头瘤病毒(HPV)L1基因分型国家参考品升级换代,以提高基于L1检测靶区的HPV核酸(分型)试剂的质量。方法 研制包含了34种不同型别HPV L1的质粒样品。经商业化核酸检测试剂复验证,分装组成国家参考品。采用荧光PCR法进行量值标定,并溯源至WHO第一代HPV16 DNA国际参考品。结合不同实验室的协作标定研究和适用性验证结果,确定参考品的质量标准,并进一步考察参考品的稳定性。结果 国家参考品包括34种不同型别HPV样本和5种HPV阴性病原体,型别上囊括了HPV68a和HPV68b亚型。34种不同型别HPV DNA含量为6.26~7.08 Log₁₀ IU/mL,并要求各试剂准确性应能检出其检测范围内的所有型别且分型正确,其检出限应不高于10⁴ IU/反应。结论 成功建立了新一代HPV L1基因分型国家参考品,用于评价L1检测靶区的HPV核酸检测试剂的质量。

[关键词] 人乳头瘤病毒;核酸检测试剂;L1基因;国家参考品

Upgrading of national reference materials for the L1 region of Human Papillomavirus genotyping

TIAN Yabin^{1,2,3}, ZHAO Juan⁴, SHEN Shu^{1,2,3}, LIU Donglai^{1,2,3}, ZHOU Haiwei^{1,2,3}, XU Sihong^{1,2,3*}

(1. Division II of In Vitro Diagnostics for Infectious Diseases, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Medical Devices, Beijing, China, 100050; 3. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of In Vitro Diagnostics, Beijing, China, 100050; 4. General Administration Of Customs (Beijing) International Travel Healthcare Center, Beijing, China, 100013)

[ABSTRACT] **Objective** To upgrade national reference materials for human papillomavirus (HPV) L1 genotyping, to improve the quality of HPV tests based on the L1 region. **Methods** Samples of 34 different HPV genotypes based on L1 fragment plasmids were developed and obtained. After being verified by commercial HPV assays, all samples were divided into a national reference standard. These samples of 34 different genotypes were then calibrated against the 1st WHO IS for HPV Type 16 DNA using real-time PCR. A collaborative study was performed to assess the reliability of the references and determine any requirements. Meanwhile, the stability of the National Reference Panel was evaluated. **Results** National reference materials consist of 34 different types of HPV samples and five HPV-negative pathogens, including the HPV68a and HPV68b subtypes. The DNA content of the 34 different types of HPV ranged from 6.26~7.08 Log₁₀ IU/mL. The accuracy of each reagent should be capable of detecting all types within the detection range, ensuring correct, typing, and maintaining a detection limit not exceeding 10⁴ IU/reaction. **Conclusion** The next-generation National Reference Panel for the L1 region of Human Papillomavirus genotyping has been successfully established. It is intended to assess the performance of HPV NAT.

[KEY WORDS] Human papillomavirus; Nucleic acids detection kit; L1; National reference materials

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

2. 国家药品监督管理局医疗器械质量研究与国家重点实验室,北京100050

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

4. 海关总署(北京)国际旅行卫生保健中心,北京100013

*通信作者:许四宏, E-mail: xushong@nifdc.org.cn

宫颈癌是全球女性第四大常见癌症。2020年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计全球约有60.4万例宫颈癌新发病例和34.2万例死亡病例^[1]。高危型人乳头瘤病毒(High-risk Human papillomavirus, HR-HPV)的持续性感染是造成宫颈癌发生的主要原因^[2]。通过检测HPV核酸(DNA或RNA)用于HPV感染的辅助诊断。临床上,基于HR-HPV感染与宫颈癌发展的致病关系,HPV核酸检测试剂逐渐替代细胞学方法用于高风险宫颈细胞病变及宫颈癌筛查^[3]。目前,有大量的商品化HPV核酸检测试剂。2020年全球试剂调研报道^[4],已有254种不同的HPV核酸检测试剂盒。涉及的方法学较多,如PCR荧光法、PCR反向杂交法、基因芯片法、杂交捕获法、测序法、飞行时间质谱法等^[5-6]。PCR扩增是常见的一种方法,其中靶区的选择和引物的设计至关重要。大多数基于PCR扩增的商品化HPV检测试剂以病毒衣壳蛋白L1保守区域作为靶区,设计通用型引物(MY09/11, GP5+/6+或SPF10)扩增不同长度L1片段,扩增产物与型特异性探针杂交或经测序可以分型鉴定。其最大的优势是可在单个反应中实现HPV感染的诊断和分型^[7-8]。目前,已研制HPV L1基因分型国家参考品,该参考品广泛用于基于L1靶区设计的HPV核酸检测试剂的质量控制和评价。然而,由于各个型别HPV参考品的量值为参考范围($10^6\sim 10^7$ copies/mL),缺乏溯源性,造成不同厂家试剂检测结果的可比性较差,在实际应用中存在一定的局限。本研究旨在完善并优化HPV L1基因分型国家参考品,以进一步提高试剂的质量。

1 材料与方法

1.1 材料

HPV L1质粒委托苏州金唯智生物科技有限公司生产;5株HPV阴性病原体巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)、单纯疱疹病毒1型(Herpes simplex virus type 1, HSV-1)、单纯疱疹病毒2(Herpes simplex virus II, HSV-2)、B族链球菌(Group B streptococcus, GBS)和解脲脲原体(M. urealyticum, UU),来源于本实验室;HPV16型DNA国际标准品购自英国国家生物制品检定所(NIBSC,编号:06/202),为冻干样品, 5×10^6 IU/支或 5×10^6 Geq/支。将样品平衡至室温,加入500 μ L无DNase/RNase去离子水溶解,得到终浓度为 10^7

IU/mL的HPV16 DNA国际标准品。

1.2 方法

1.2.1 样品鉴定和复核

所有样品采用商品化HPV核酸检测试剂进行复核检测,验证不同样品是否存在交叉污染。严格按照各企业的产品说明书进行操作和结果判定。

1.2.2 样品分装

使用Qubit ds DNA HS分析试剂盒(Thermo Fisher Scientific Inc,美国)对高浓度的样品进行定量,将各HPV样品使用含2 ng/ μ L的人基因组TE溶液(Sigma,货号:D7011-5MG)稀释分装($\sim 10^7$ copies/mL),每支100 μ L。5种HPV阴性病原体用2 ng/ μ L人基因组TE溶液稀释分装至500 μ L/支。

1.2.3 不同型别HPV DNA的溯源赋值

通过设计针对质粒通用区段 bla 基因的引物和探针,采用荧光PCR法检测。并使用双平行线法分析数据,将候选样品溯源至HPV16 DNA国际标准品赋值^[9]。具体操作步骤参见之前所述^[10]。

1.2.4 协作标定研究

将参考盘以盲样形式分发不同的实验室进行协作标定研究。各实验室按照产品说明书和协作标定方案进行检测并将检测结果汇总。依据各试剂盒的检测范围评价符合率和检测限,其中最低检测限性能指标参照行业标准进行分析。

1.2.5 稳定性研究

将14种HR-HPV参考品按照以下条件处理:①4 $^{\circ}$ C放置14天;②25 $^{\circ}$ C放置14天;③37 $^{\circ}$ C放置14天。将上述样品稀释50倍、250倍和1250倍,使用商品化HPV核酸检测试剂(荧光PCR法)(Roche, Cobas6800)检测,并分析比较不同稀释度和不同条件的Ct值,结果与存放于-20 $^{\circ}$ C条件下的参考品比较,以考核参考品的短期稳定性。

2 结果

2.1 参考品组成

该参考盘与上一代参考盘均包含34种不同型别的HPV L1质粒(见表1),但型别存在差异。本参考品增加了HPV68a、HPV6b两个基因型,减少了HPV43和CP8304,其他所有型别均一致。上述所有样品经测序确认序列正确。采用商品化HPV核酸检测试剂进行复核测定,结果与预期型别一致,且不同样本间无交叉污染。结果表明上述样品可作为新一代国家参考品。此外,本研究选取

了5种常见的经性传播的病原体,分别为CMV、HSV-1、HSV-2、GBS和UU。将上述HPV阴性样本和34种不同型别HPV L1质粒组成新一代L1基因分型国家参考品。

2.2 参考品定值

检测稀释后的HPV16型WHO国际参考品和国家参考品,获得国际标准品曲线和测试曲线。利用双平行线法分析数据,确认线性和平行系数均符合要求后,得到34种不同型别HPV赋值结果。结果显示,34种不同型别HPV DNA的含量在6.26~7.08 Log₁₀IU/mL。见表1。

2.3 协作标定结果

汇总协作标定结果,表2显示大多数试剂的符合率为39/39(100%),少数试剂的符合率为36/39、37/39和38/39,其主要存在漏检HPV52、HPV59和HPV68a。部分试剂存在HPV69与HPV6、HPV61与HPV67及HPV42与HPV16间交叉反应,除了流式点阵法的试剂,各试剂在检测中、低浓度HPV16、HPV18和HPV52的重复性均较好。见表2。其中基于PCR荧光法试剂Ct值的CV均小于5.0%;基于杂交法和芯片法试剂,结果均一致且显色均一。对于检测限性能(Limit of detection, LOD),结果发现不同试剂的LOD存在较大差异,范围从2 IU/mL至259 000 IU/mL。见图1。基于不同试剂中加入的模板量的差异,换算后各试剂的LOD为单个反应中几个拷贝到几千个拷贝数。

2.4 稳定性研究

稳定性结果显示保存于不同条件下各参考品样

表1 34种不同HPV型别L1质粒的量值结果
Table 1 Summary of 34 HPV DNA plasmids DNA content (Log₁₀IU/mL) of HPV L1-based DNA candidate reference materials

序号	型别	浓度	Log ₁₀ IU/mL
1	HPV6	7.58×10 ⁶	6.88
2	HPV6b	5.00×10 ⁶	6.70
3	HPV11	6.27×10 ⁶	6.80
4	HPV16	8.22×10 ⁶	6.91
5	HPV18	7.11×10 ⁶	6.85
6	HPV26	2.28×10 ⁶	6.36
7	HPV31	5.78×10 ⁶	6.76
8	HPV33	2.66×10 ⁶	6.42
9	HPV35	8.63×10 ⁶	6.94
10	HPV39	3.06×10 ⁶	6.49
11	HPV40	5.72×10 ⁶	6.76
12	HPV42	7.40×10 ⁶	6.87
13	HPV44	4.45×10 ⁶	6.65
14	HPV45	2.07×10 ⁶	6.32
15	HPV51	2.10×10 ⁶	6.32
16	HPV52	4.58×10 ⁶	6.66
17	HPV53	5.99×10 ⁶	6.70
18	HPV54	2.21×10 ⁶	6.34
19	HPV56	2.59×10 ⁶	6.41
20	HPV58	1.83×10 ⁶	6.26
21	HPV59	2.25×10 ⁶	6.35
22	HPV61	2.40×10 ⁶	6.38
23	HPV66	3.84×10 ⁶	6.58
24	HPV67	3.43×10 ⁶	6.53
25	HPV68a	2.63×10 ⁶	6.42
26	HPV68b	7.24×10 ⁶	6.86
27	HPV69	1.22×10 ⁷	7.08
28	HPV70	4.02×10 ⁶	6.60
29	HPV71	4.05×10 ⁶	6.61
30	HPV72	5.89×10 ⁶	6.77
31	HPV73	7.38×10 ⁶	6.87
32	HPV81	4.16×10 ⁶	6.62
33	HPV82	4.08×10 ⁶	6.61
34	HPV83	4.65×10 ⁶	6.67

注:量值使用IU/mL表示,等同于Geq/mL和copy/mL。

表2 协作标定研究结果汇总
Table 2 Summary of collaborative study results

序号	方法学	总符合率	HPV16		HPV18		HPV52	
			中浓度(%)	低浓度(%)	中浓度(%)	低浓度(%)	中浓度(%)	低浓度(%)
1	荧光PCR法	37/39	4.2	1.8	0.6	1.0	0.4	0.6
2	荧光PCR法	37/39	0.6	0.3	0.6	0.7		
3	荧光PCR法	39/39	0.4	0.2	0.8	0.5	0.9	0.5
4	荧光PCR法	39/39	0.3	1.4	0.8	1.2	0.7	2.5
5	荧光PCR法	39/39	1.3	1.1	1.8	1.4	0.6	1.0
6	荧光PCR法	39/39	0.4	0.8	0.8	0.6	0.6	0.6
7	荧光PCR法	39/39	0.4	0.7	0.4	1.2	0.7	0.7
8	流式点阵法	39/39	7.6	7.1	6.8	11.0	4.8	8.6
9	PCR杂交法	38/39	均16+	均16+	均18+	均18+	均52+	均52+
10	PCR杂交法	38/39	均16+	均16+	均18+	均18+	均52+	均52+
11	生物芯片法	39/39	均16+	均16+	均18+	均18+	均52+	均52+
12	基因芯片法	38/39	均16+	均16+	均18+	均18+	均52+	均52+
13	PCR点杂交法	36/39	均16+	均16+	均18+	均18+	均52+	均52+
14	PCR膜杂交法	39/39	均16+	均16+	均18+	均18+	均52+	均52+
15	PCR膜杂交法	39/39	均16+	均16+	均18+	均18+	均52+	均52+

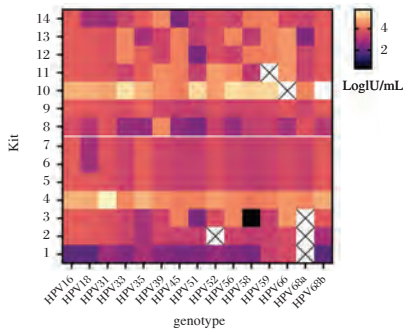


图1 15种不同 HPV 核酸检测试剂检测最低检测限汇总
Figure 1 Summary of limit of detection for 15 HPV nucleic acid technique assays

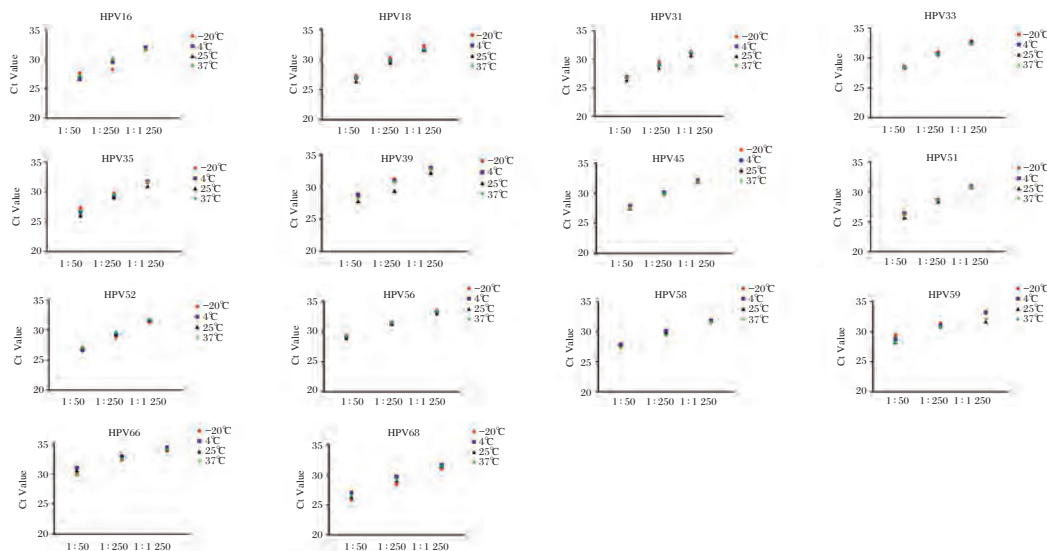


图2 HPV 核酸检测试剂 (PCR 荧光法) 对 14 种不同型别 HPV 样品稳定性研究

Figure 2 Thermal stability study of 14 different types of HPV reference materials by real-time assay

型别 HPV, 应不得出现交叉反应; 低危型别 HPV, 交叉反应率应不高于 10.0%。3) 精密性: 检测试剂盒检测范围内 HPV 型别参考品, 重复检测 10 次, 要求检测结果均为相应型别阳性。对 PCR-荧光法试剂, 检测 Ct 值的变异系数 (CV, %) 不大于 5.0%。建议优先选择评价低浓度的常见型别 (如 HPV16、HPV18)。4) 最低检测限: 检测限应不高于 10^4 IU/反应。

3 讨论

目前, WHO 研制了 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58、HPV6 和 HPV11 共 9 种型别国际标准品^[9,11]。国内已研制了 HPV 全基因组分型国家参考品和 HPV L1 基因分型国家参考品^[12-13]。上述参考品为 HPV 核酸试剂的质量评价及实验室质控和量值溯源提供了技术支

撑。然而, 参考品未溯源至国际参考品, 且量值为范围, 使得试剂间检测结果的可比性较差, 在应用中存在一定的局限。最近, HPV 全基因组分型国家参考品完成了更新换代^[10]。基于全长基因克隆的局限, 参考品中覆盖的型别有限。此外, 大多数商业化试剂基于 L1 靶区设计, 为了科学有效评价该类试剂, HPV L1 基因分型参考品需更新换代。

2.5 质量标准的确定

结合协作标定和稳定性研究的结果, 确定国家参考品的质量标准。检测结果应满足: 1) 准确性: 检测试剂盒检测范围内人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品, 结果应均为相应型别阳性。2) 特异性: a) 检测 5 份 HPV 阴性参考品, 结果应均为阴性; b) 检测不同型别的 HPV 参考品, 要求高危

品检测结果比较稳定。见图 2。除了 HPV16、HPV66 和 HPV68 型别在稀释 50 倍后的检测 Ct 值大于 1 之外, 其余各样品 Ct 值差异较小 ($\Delta Ct \leq 1$)。结果表明参考品在上述条件下稳定性较好。

由于 HPV 不同于其他病原体, 无法获得大量的病毒培养物。尽管临床样本易收集, 但无法满足大量试剂的评价使用, 且在量值的标定上也存在一定困难。新一代参考品延续上一代参考品, 以全长 L1 质粒样品作为候选参考品, 这与 WHO 国际标准品的性质一致^[11]。在型别上, 对 HPV68 型别进行了细化, 增加了 HPV68a 和 HPV68b 亚型样本。2020 年全球数据报道, HPV68 感染造成了

(下转第 1394 页)

基于生物传感器的金黄色葡萄球菌检测研究现状及展望

储呈祥^{1,2} 赵冉^{1,2} 王雪亮^{1,2*}

[摘要] 金黄色葡萄球菌(金葡菌)是常见人类致病菌之一,给人类生命健康造成极大威胁。因此,快速准确地检测金葡菌具有重要意义。传统金葡菌检测方法耗时长、成本较高、且需经专业人员进行复杂操作。为有效节约时间和成本,使用快速、灵敏且特异的便携式设备检测金葡菌是未来发展趋势。近些年,基于生物传感器的检测方法因其具有快速和可现场检测等优点,已逐步应用于金葡菌检测中。本文对基于不同信号传导方式(电化学、光学和质量)检测金葡菌的生物传感器进行综述,并展望了其发展趋势。

[关键词] 金黄色葡萄球菌;生物传感器;电化学;光学;质量

Current Status and Future Prospects on *Staphylococcus aureus* detection based on biosensors

CHU Chengxiang^{1,2}, ZHAO Ran^{1,2}, WANG Xueliang^{1,2*}

(1. Department of Quality Control Material R&D, Shanghai Center for Clinical Laboratory, Shanghai, China, 200126; 2. Shanghai Academy of Experimental Medicine, Shanghai, China, 200126)

[ABSTRACT] *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is one of the most serious infectious pathogens, which has potential threat to human health. Therefore, rapid and precise detection of *S. aureus* is of great importance. Traditional *S. aureus* detection methods inevitably suffer from disadvantages such as time-consuming, money-cost and requirement of professional complex operations. In order to save time and cost, using a portable device for rapid, sensitive and specific detection of *S. aureus* is the trend in the future. In the recent years, many methods based on biosensors have been employed for *S. aureus* identification owing to the advantages of quick and on-site detection. Electrochemical, optical-based and mass-based biosensors have been proposed for *S. aureus* detection and summarized in this paper. The development directions of these biosensors are forecasted.

[KEY WORDS] *Staphylococcus aureus*; biosensor; electrochemical; optical; mass

金黄色葡萄球菌(金葡菌)是兼性厌氧无芽孢的革兰氏阳性菌,主要寄生于人的皮肤、黏膜和鼻腔中。作为一种潜在病原体,金葡菌可引起胃肠道感染、轻度皮肤感染、术后伤口感染、甚至菌血症和感染性心内膜炎等^[1],耐甲氧西林的金葡菌(Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*, MRSA)则为其中最为严重的一种。MRSA染色体上携带的甲氧西林耐药基因(*mec A*)能够介导产

生一种独特的青霉素结合蛋白(penicillin-binding protein 2a, PBP2a),可对多种抗生素产生耐药,而导致其难以有效治疗^[2]。因此,对金葡菌进行快速、灵敏的检测是降低公共卫生风险的关键因素。

目前,金葡菌检测方法主要包括常规培养法及基于核酸和蛋白的检测方法等。其中,常规培养法为金葡菌检测的金标准方法,但其检测周期较长(3~5天),无法有效满足临床时效性要求。

基金项目:上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划(青年医学人才类-临床检验项目);上海市临床检验中心自选课题(2023ZXKT-03)

作者单位:1. 上海市临床检验中心质控品研发实验室,上海 200126

2. 上海市实验医学研究院,上海 200126

*通信作者:王雪亮, E-mail: xlwang12@126.com

而基于核酸和蛋白的方法主要包括:聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)、飞行时间质谱、宏基因组测序和酶联免疫等^[3]。上述方法作为目前临床诊断常用方法仍存在一些局限性,如需专业技术人员操作、操作复杂和成本较高等。因此,发展快速、低成本以及可现场的金葡萄菌检测方法具有重要意义。

近年来,基于生物传感器的检测方法由于兼具快速、高灵敏和可现场检测等优点,已被广泛应用于病原体检测中。生物传感器是一类集成了生物识别元件、物理换能器以及信号增益的装置。生物识别元件(Biological recognition element, BRE)作用是识别目标检测物质,抗体、酶和核酸是生物传感器应用中的三种主要BRE。物理换能器是一类将生物识别信号转换成可测量信号的设备,其信号传导方式主要分为三大类:电化学、光学和质量。本文对基于上述三种类型的生物传感器的金葡萄菌检测研究现状进行了综述,并且展望了其发展趋势。

1 电化学生物传感器

大多数电化学生物传感器(Electrochemical Biosensor, ECB)使用自组装单分子层修饰的金电极表面来构建新的基底,在该基底上锚定基团能够协助BRE固定,进而保证了BRE稳定性。BRE与靶标间的识别作用在传感器表面发生,识别过程的反应信号被物理换能器转化成电信号。根据被测信号类型,基于ECB的检测方法可进一步分为电流法、阻抗法、电位法和电导法等,其中电流法和阻抗法是最为主要的两种方法^[4]。

1.1 电流法

电流法是目前金葡萄菌检测中应用最多的方法。Farooq等^[5]将噬菌体作为金葡萄菌的识别元件,通过噬菌体与聚乙烯亚胺/细菌纤维素/羧基化多壁碳纳米管共固定进而增强对金葡萄菌的识别能力。该无酶传感器能在30分钟内获得低至3 cfu/mL的检测限,并可实现活菌和死菌的区分。此外,将核酸适配体和等温扩增技术与ECB结合可进一步提高靶标检测灵敏度。Zhou等^[6]建立了一种多级信号放大的电化学适配体传感器。该传感器可利用适配体识别触发酶辅助循环切割(一级信号放大),进而激活催化发卡自组装等温扩增(二级信号放大),并通过吸附在电极的二茂铁电

流变化实现三级信号放大,对金葡萄菌的检测限可低至0.3 cfu/mL。

1.2 阻抗法

阻抗法可通过检测电化学系统在交流电作用下的阻抗变化实现靶标检测。Gao等^[7]利用双核酸适配体结合高导电性的金纳米粒子(Gold nanoparticles, AuNPs)可解决非特异性蛋白的吸附干扰问题,建立的传感器灵敏度可低至2 cfu/mL。此外,Patel等^[8]以噬菌体作为MRSA识别元件并结合碳纳米管材料构建了基于ECB的阻抗法。该法可在血清中实现 1.29×10^2 cfu/mL的检测灵敏度,具有潜在的临床应用价值。

2 光学生物传感器

基于光学生物传感器(Optical Based Biosensor, OBB)的检测方法可根据被测物质的吸收、反射、折射和色散等参数分为以下几种:比色法、荧光法、表面增强拉曼光谱(Surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)法和表面等离子体共振(Surface plasmon resonance, SPR)法等。

2.1 比色法

比色法通过反应体系颜色变化来判定样品中是否有靶标存在,无需任何分析仪器即可读出响应信号。根据反应体系不同,比色法可进一步可以分为基于平板和液体溶液两种形式。

基于平板形式比色法通常是在平板(纸或者玻璃)表面修饰抗体或者适配体捕获靶标,结合光学信号放大技术,通过反应产物颜色变化实现对靶标的检测。Yuan等^[9]在平板基质上固定适配体捕获金葡萄菌,将辣根过氧化物酶和酪胺引入反应体系,利用酪胺信号放大技术可实现低至9 cfu/mL的检测限。

基于液体溶液形式的比色法一般是将BRE与纳米粒子结合,纳米粒子表面基团能够协助大量BRE固定,BRE即可捕获更多靶标,因而所构建的比色法具有简单、快速分析靶标的优势。AuNPs是最常使用的一种纳米粒子,固定在AuNPs上的BRE与靶标间相互作用导致AuNPs大量聚集,可使反应溶液颜色由红变紫,通过上述颜色变化即可实现靶标检测。Sun等^[10]利用双识别元件(适配体和万古霉素)/AuNPs/ Fe_3O_4 磁性纳米粒子复合材料构建了金葡萄菌的比色检测方法。双识别元件的引入提高了该方法的检测特异性,适配体修饰

等优点,此种压电传感器通常与抗体/适配体联用。Lian等^[18]开发了适配体/石墨烯的交叉式金电极压电MBB的PEM,可快速(<60分钟)且特异性地检测金葡菌,41 cfu/mL的检测限表明其具有潜在的临床应用价值。

3.2 MEM

MEM指通过磁性传感器表面性质(质量载荷和粘弹性)变化实现对靶标检测的一种方法。与PZM类似,MEM通常也是与抗体/适配体联用。近期,一种高灵敏且特异性较好的适配体磁弹性MBB检测方法已被报道^[19]。该传感器的检测限能够达到5 cfu/mL,并且该设备易于携带,可适用于现场实时检测。

4 总结与展望

目前,生物传感器已成为金葡菌检测的一种重要方式。本文对基于电化学,光学和质量的生物传感器检测金葡菌的最新研究现状进行了综述。鉴于临床对金葡菌检测的时效性要求,上述生物传感器中ECB更具优势,原因如下:一、ECB不易受外部环境因素影响,且灵敏度和特异性更高;二、ECB易于设计成便携式设备,可有效满足即时检测(point-of-care testing, POCT)需求,POCT是未来临床诊断的主要发展方向之一。

尽管生物传感器在金葡菌中的检测中已取得重要进展,但仍存在一些局限性:首先,生物传感器功能实现取决于样品条件,故对样品需采取较为严格的处理;其次,BRE的特异性较差或固定化不完全可能会导致其与金葡菌可能不发生相互作用,进而影响检测结果准确性;最后,目前所报道的生物传感器较少与金葡菌的临床诊断方法进行比较,其检测性能的优劣还有待进一步考证。因此,成功开发应用于金葡菌检测的商业化生物传感器还尚需时日。

未来,可将生物传感器与纳米材料、等温扩增和微流控等技术相结合,以研制出满足POCT要求以及多种病原体同时检测的高特异性和高灵敏度的生物传感器,从而更好地辅助病原体感染的诊疗。

综上所述,生物传感器在金葡菌检测方面具有广阔的发展和应用前景。

参考文献

[1] 王韬,李红娜,袁飞.食源性金黄色葡萄球菌的危害及其快速检测方法研究进展[J].中国食品卫生杂志,2022,34(4):856-859.

- [2] Nair D, Shashindran N, Kumar A, et al. Comparison of Phenotypic MRSA Detection Methods with PCR for *mecA* Gene in the Background of Emergence of Oxacillin - Susceptible MRSA[J]. *Microb Drug Resist*, 2021,27(9):1190-1194.
- [3] Liu R, Haruna SA, Ali S, et al. A sensitive and accurate fluorescent genosensor for *Staphylococcus aureus* detection [J].*Sens Actuators B Chem*, 2022,355:131311.
- [4] Cesewski E, Johnson BN. Electrochemical biosensors for pathogen detection [J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 159: 112214.
- [5] Farooq U, Ullah MW, Yang Q, et al. High-density phage particles immobilization in surface - modified bacterial cellulose for ultra-sensitive and selective electrochemical detection of *Staphylococcus aureus* [J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 157:112163.
- [6] Zhou H, Guo W, Wang S, et al. Electrochemical aptasensor for *Staphylococcus aureus* by stepwise signal amplification [J]. *Mikrochim Acta*, 2022,189(9):353.
- [7] Gao H, Xu T, Zhou J, et al. Electrochemical sensing of *Staphylococcus aureus* based on conductive anti-fouling interface[J]. *Mikrochim Acta*, 2022,189(3):97.
- [8] Patel D, Zhou Y, Ramasamy R PA Bacteriophage - Based Electrochemical Biosensor for Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *J Electrochem Soc*, 2021, 168(5):57523.
- [9] Yuan J, Wu S, Duan N, et al. A sensitive gold nanoparticle-based colorimetric aptasensor for *Staphylococcus aureus* [J]. *Talanta*, 2014, 127: 163-168.
- [10] Sun R, Zou H, Zhang Y, et al. Vancomycin recognition and induced-aggregation of the Au nanoparticles through freeze-thaw for foodborne pathogen *Staphylococcus aureus* detection [J]. *Anal Chim Acta*, 2022, 1190:339253.
- [11] Shi J, Chan C, Pang Y, et al. A fluorescence resonance energy transfer (FRET) biosensor based on graphene quantum dots (GQDs) and gold nanoparticles (AuNPs) for the detection of *mecA* gene sequence of *Staphylococcus aureus* [J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 67:595-600.
- [12] 王雪亮,肖艳群,王华梁. CRISPR/Cas 系统在分子检测中的应用[J]. *检验医学*, 2020, 35(2):181-185.
- [13] Guk K, Keem JO, Hwang SG, et al. A facile, rapid and sensitive detection of MRSA using a CRISPR - mediated DNA FISH method, antibody-like dCas9/sgRNA complex [J]. *Biosens Bioelectron*, 2017, 95: 67-71.
- [14] Wang Y, Liang X, Xu J, et al. Rapid and Ultrasensitive Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Based on CRISPR-Cas12a Combined With Recombinase-Aided Amplification[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 903298.
- [15] Ma X, Lin X, Xu X, et al. Fabrication of gold/silver nanodimer SERS probes for the simultaneous detection of *Salmonella typhimurium* and *Staphylococcus aureus* [J]. *Mikrochim Acta*, 2021, 188(6):202.
- [16] Aura AM, D'Agata R, Spoto G. Ultrasensitive Detection of

Staphylococcus aureus and Listeria monocytogenes Genomic DNA by Nanoparticle-Enhanced Surface Plasmon Resonance Imaging[J]. Chemistry Select, 2017, 2(24): 7024-7030.

- [17] Tawil N, Mouawad F, Levesque S, et al. The differential detection of methicillin-resistant, methicillin-susceptible and borderline oxacillin-resistant Staphylococcus aureus by surface plasmon resonance[J]. Biosens Bioelectron, 2013, 49:334-40.

- [18] Lian Y, He F, Wang H, et al. A new aptamer/graphene interdigitated gold electrode piezoelectric sensor for rapid and specific detection of Staphylococcus aureus[J]. Biosens Bioelectron, 2015, 65:314-319.

- [19] Rahman MRT, Lou Z, Wang H, et al. Aptamer Immobilized Magnetoelastic Sensor for the Determination of Staphylococcus aureus[J]. Anal Lett, 2015, 48(15):2414-2422.

(上接第1389页)

1% 宫颈癌的病例发生。研究发现,基于 L1 基因通用型引物 PGMY 扩增的试剂仅能可靠地检测 HPV68b 亚型,会对 HPV68a 阳性病例漏检。尽管一些基于 PGMY 试剂已经更新了引物,以提高 HPV68 覆盖率。然而,大多数基于 PGMY 试剂依然只能检测到 HPV68b。Jaworek 等^[14]通过对临床样本进行测序确证,发现 cobas4800 会漏检 85% HPV68a 阳性样本。2022 年国家监督抽检中,也发现国内一些试剂存在 HPV68a 或 HPV68b 亚型的漏检^[15]。因此增加 HPV68a 和 HPV68b 亚型样品,有利于提高试剂检测 HPV68 的检测率和准确性。同时,为了提高不同检测试剂的结果可比性,本参考品与第二代 HPV 全基因组分型国家参考品(编号:370060-201901)一致,针对质粒通用区段设计引物和探针,采用荧光 PCR 方法将其溯源至 WHO HPV16 DNA 国际标准品。将 34 种不同样品进行量值标定,样品的量值范围为 6.26~7.08 $\text{Log}_{10}\text{IU/mL}$ 。对于上述样品的赋值,提高了不同试剂间分析灵敏度可比性和与国际试剂的参比性。

综上,本研究对 HPV L1 基因分型国家参考品进行了更新换代,并制定了相应的质量标准。该参考品的升级换代有助于提高该类试剂在不同实验室和检测结果的可比性。

参考文献

- [1] World Health Organization. Cervical cancer[EB/OL].(2022-02-22). www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer.
- [2] Ferguson M, Wilkinson DE, Zhou T. WHO meeting on the standardization of HPV assays and the role of the WHO HPV Laboratory Network in supporting vaccine introduction held on 24-25 January 2008, Geneva, Switzerland[J]. Vaccine, 2009, 27(3):337-47.
- [3] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cer-

vical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors [J]. J LowGenit TractDis, 2020, 24(2): 102-131.

- [4] Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, Gimpelj Domjanič G, et al. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: a global overview [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(9): 1144-1150.

- [5] 田亚宾,张春涛.人乳头状瘤病毒核酸分型检测试剂的研究进展[J].中华肿瘤杂志,2018,40(10):729-735.

- [6] Tsakogiannis D, Gartzonika C, Levidiotou-Stefanou S, et al. Molecular approaches for HPV genotyping and HPV-DNA physical status[J]. Expert Rev Mol Med, 2017, 19:e1.

- [7] Tjalma WA, Depuydt CE. Cervical cancer screening: which HPV test should be used-L1 or E6/E7?[J] Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 170(1):45-46.

- [8] van Doorn LJ, Kleter B, Quint WG. Molecular detection and genotyping of human papillomavirus[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2001, 1(4):394-402.

- [9] Expert Committee on Biological Standardization, World Health Organization. WHO International Standards for Human Papillomavirus (HPV) DNA for low-risk types HPV6 & HPV11 and high-risk types HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 & HPV58. Geneva: WHO, 2019. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2019.2360>.

- [10] 田亚宾,沈舒,周海卫,等.第二代人乳头瘤病毒全基因组分型国家参考品的研制[J].中国医药生物技术,2023,18(5):458-461.

- [11] Wilkinson DE, Baylis SA, Padley D, et al. Establishment of the 1st World Health Organization international standards for human papillomavirus type 16 DNA and type 18 DNA[J]. Int J Cancer, 2010, 126(12): 2969-2983.

- [12] 黄杰,曲守方,徐任,等.人乳头瘤病毒基因分型质控品的建立[J].中华检验医学杂志,2010,33(6):559-562.

- [13] 孙彬裕,曲守方,徐超,等.人乳头瘤病毒全基因组基因分型国家参考品的建立[J].药物分析杂志,2013,33(9):1597-1602.

- [14] Jaworek H, Kubanova K, Koudelakova V, et al. Pitfalls of commercially available HPV tests in HPV68a detection [J]. PLoS One, 2019, 14(8):e0220373.

- [15] 田亚宾,沈舒,刘东来,等.人乳头瘤病毒核酸检测试剂盒国家监督抽检质量分析[J].中国食品药品监管,2023,(8):58-63.

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。

