



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

# 分子诊断与治疗杂志

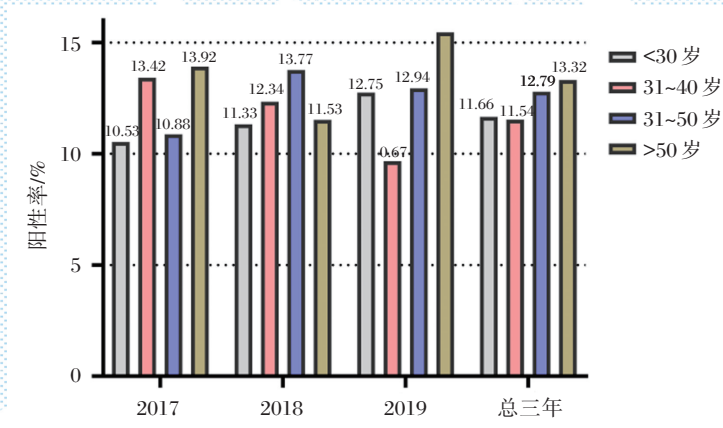
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2021年12月 第13卷 第12期 总第88期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 13 Number 12 December 2021



图(2063) 基于年龄特性的HPV年度阳性率

Figure(2063) Annual HPV positive rate based on age characteristics

中山大学 主管

中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)  
中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊  
中国期刊全文数据库全文必录期刊  
中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊  
中文生物医学期刊文献数据库CMCC收录期刊  
中国生物医学期刊引文数据库CMCI收录期刊  
中国学术期刊影响因子年报统计源期刊

ISSN 1674-6929



## 周永春



周永春,女,1976年生,博士,主任医师,博士研究生导师,云南省肿瘤医院分子诊断中心主任,云南省癌症中心办公室主任,云南省肿瘤分子基因中心常务副主任,教育部区域性高发肺癌国际合作联合实验室及云南省肺癌研究重点实验室常务副主任,云南省肿瘤个体化诊疗工程研究中心副主任,中国抗癌协会云南“区域肺癌诊疗分子病理基地”负责人,昆明医科大学云南高发肺癌标志物研究及转化运用科技创新团队负责人,云南省中青年学术技术带头人,云南省卫生高层次人才肿瘤基础学科带头人,云

南省高层次人才培养支持计划“名医”称号,新加坡国立大学访问学者,教育部学位论文评审专家,国家自然科学基金评审专家,《Cancer Research》、《Molecular and Clinical Oncology》、《lung Cancer》、《南方医科大学学报》等杂志审稿专家。

主要研究方向:肿瘤分子分型及个体化分子诊断、肿瘤发生机制研究。

主持国家自然科学基金2项、省部级重点项目1项、省部级科研课题及厅局级课题17项;作为主要研究者,参与国家自然科学基金重点项目、国家高技术研究发展计划(863计划)课题及多项国家级和省部级课题;主持多项分子诊断全国多中心临床研究;以第一作者在cancer letter, Journal of cellular biochemistry, Histopathology 等杂志发表论文40余篇,主译专著1部《Molecular Biology of Cancer》,副主编《临床肿瘤学概论》,参编《临床肿瘤内科学》、《临床肺癌学》、《临床肿瘤学》、《实验室及医技部门标准操作规程》、《环境肺癌学》和《云南省大百科全书》等专著;研究成果获2018年云南省科技进步特等奖、云南省科技进步三等奖及云南省卫生科技进步二等奖等多项奖励。担任云南省抗癌协会精准治疗委员会主任委员、云南省肺癌防治协会分子靶向诊疗专业委员会主任委员、中国南方临床研究协会(GSWOG)肺癌专业委员会常委、中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会青年委员、中国研究型医院学会超微与分子病理学专业委员会分子诊断专业委员会委员、中国研究型医院学会生物治疗学专业委员会委员、中国西部肺癌研究协作中心云南分中心副秘书长等社会职务。

# 分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2021 年 12 月 第 13 卷 第 12 期 总第 88 期 Monthly Volume 13 Number 12 December 2021

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	蒋析文
编辑部副主任	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	2021 年 12 月 18 日
定价	RMB 15.00 元
<b>Responsible Institution</b>	<i>Sun Yat-sen University</i>
<b>Sponsor</b>	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
<b>Organizer</b>	<i>Daan Gene Co., Ltd.</i>
<b>Editor in Chief</b>	<i>ZHANG Yipeng</i>
<b>Consultant</b>	<i>SHEN Ziyu</i>
<b>Editor in Chief</b>	<i>LI Ming</i>
<b>Managing Director</b>	<i>JIANG Xiwen</i>
<b>Associate Editor</b>	<i>LIU Yue</i>
<b>Editorial Office</b>	<i>&lt;JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY&gt; Editorial Office</i>
<b>Editors</b>	<i>LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao</i>
<b>Editing</b>	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
<b>Add</b>	<i>11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620</i>
<b>Tel</b>	<i>(020) 32290789-206, 32290789-201</i>
<b>E-mail</b>	<i>jmdt@vip.163.com</i>
<b>CSSN</b>	<i>ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R</i>
<b>Printing</b>	<i>TianYi Yofus Technology Co., Ltd.</i>
<b>Publish Date</b>	<i>2021.12.18</i>
<b>Price</b>	<i>RMB 15.00</i>



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

版权归《分子诊断与治疗杂志》所有,本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点,除非特别声明。



# 中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

## 收录证书

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

### 分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学院技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

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

2021年12月

证书编号：2020-G556-0452  
有效期至：2022年12月



# 分子诊断与治疗杂志

月刊 2021年12月 第13卷 第12期

## 目次

### 述评

雌激素对冠心病炎症进展的影响 ..... 李琼 张兴锋 叶丹 等(1909)

### 论著

1例HIV/梅毒双窗口期共感染献血者的系统追踪 ..... 王立林 郭旭群 张耿 等(1913)

年轻男性AMI患者PCI前后HFABP、GMP-140、ITLN-1水平变化  
..... 刘江波 赵晓宁 姚明杨 等(1918)

NIPT联合孕妇血清HGB、SF、TfR对胎儿 $\beta$ -地中海贫血的诊断价值  
..... 滕信刚 关艳梅 陈静 等(1922)

DCP、CEA联合VEGF检测对原发性肝癌的诊断价值 ..... 李艳萌 吴西彩 秦燕 等(1926)

$\beta$ 2-肾上腺素能受体对心肌炎大鼠炎症因子的调节机制 ..... 孙艳艳 田洪森 程浩洋 等(1930)

维持性血液透析患者IL-1 $\beta$ 、BDNF及5-HT水平与焦虑/抑郁的关系  
..... 李艳静 翟南因 万芳 等(1935)

不同指征患者胚胎植入前遗传学筛查结果分析 ..... 李哲涛 李伍高 唐永梅 等(1939)

NSCLC患者立体定向放射治疗后T淋巴细胞亚群、Treg及NK细胞亚群变化及意义  
..... 祁红 姚元虎 张璐(1943)

TCT与HPV E6蛋白筛查对宫颈癌及癌前病变的临床价值 ..... 张娟 康燕华 谢双双(1947)

定量CT椎体骨密度及血清IGF-1、IGFBP-3对骨质疏松的诊断 ..... 秦涛 王涛 高嘉 等(1951)

CHB并EBV感染患者外周血单个核细胞中TLR4、TLR9表达及临床意义  
..... 杨学文 张莉 高峰 等(1955)

广东惠州地区609例血红蛋白Constant Spring的血液学与基因型分析  
..... 官志扬 陈迪娜 钟泽艳 等(1960)

CHF合并肺部感染患者病原菌分布和LDH、CRP及SAA表达 ..... 李娟 汪宏国 肖丕娟 等(1964)

胎儿Cri-du-chat综合征的临床和分子特征分析 ..... 李星 伦妙栩 胡晶晶 等(1968)

侧路椎间孔镜髓核摘除术对LDH患者血清PGE<sub>2</sub>、sTNF-RI水平的影响  
..... 李亚伟 秦入结(1972)

TKTL1和WISP-1在喉癌患者病灶组织中的表达及对预后的影响  
..... 魏鑫鑫 李晓玲 黄维平 等(1977)

食管鳞状细胞癌KIF4A、NEK2和CDC20的表达及临床意义 ..... 刘艳娇(1981)

VEGF、BDNF、IL-12与急性脑梗死神经功能康复的关系 ..... 梁国聪 陈军 潘剑罡 等(1986)

Acs14、Topo II $\alpha$ 在浸润性乳腺癌组织中表达与HER2、PR及ER的关系  
..... 李伟 尚宏清 王冰涛(1990)

ADRB1 基因多态性和 Lp-PLA2 与高血压冠状动脉狭窄程度的关系	毛文星 潘昌 郭雅洁 等(1994)
血清 ADA、TOS、CA153 联合检测对肺结核的诊断价值	任淑君 赵勇 刘新 等(1999)
维持性血液透析患者血清铁蛋白与心脏射血功能及预后的关系	王晓云 胡浩强 王珍 等(2003)
射频消融术后有氧运动对房颤患者 ACE2、Ang II、Ang-(1-7) 表达及预后影响	肖丕娟 李娟 李彩文 等(2008)
TGF- $\beta$ 、BMP-2 及 miR-672-5p 与激素性股骨头坏死的关系分析	徐丹 杨静华 朱世华 等(2013)
NLR、HMGB1、PCT 在预测新生儿败血症预后的临床价值	杨春光 刘海红 王凤东 等(2017)
血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 对晚期肺腺癌贝伐珠单抗联合化疗疗效及预后的预测价值	王浩杰 陈晓蛟 刘源源(2021)
血清 miR-543、miR-25-3p、miR-370 在肺癌中表达及意义	郑波 王琪 陈萍 等(2026)
慢性阻塞性肺疾病患者 IL-37 表达水平及与肺功能的相关性	左扬松 周素芹 李亚伟(2030)
过敏性紫癜患儿复发的影响因素及 IgE、IgA 水平对其预测价值	张艳 宋晓彤 王云 等(2034)
联合检测 RDW、D-二聚体和 BNP 在慢性阻塞性肺病病情评估及预后中的价值	王迪 张丽华 刘艳伟 等(2038)
LMR 与 STAT3 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者预后评估中的应用	蒯秀琴 姜烜星 魏永梅 孙静(2042)
新生儿高胆红素血症患儿肝肾功能、心肌标志物与总胆红素的关系	张展 管蓉 薛晓霞 等(2047)
NLR、PLR、NT-proBNP 联合预测急性冠脉综合征患者急诊 PCI 后新发房颤的价值	罗勤 李姣 周国忠 等(2051)
牛奶蛋白过敏患儿血清 IgE 及淋巴细胞亚群的测定及意义	黄婉文 邱晓华 郭淑雯 等(2056)
南京部分地区健康体检女性人乳头瘤病毒感染情况分析	张燕 戎国栋 赵鸿 等(2060)
老年慢性心力衰竭患者血浆 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 变化及其联合辅助诊断价值	顾公山 何进周 冯俊 等(2065)
腰椎间盘突出症患者血常规与凝血功能变化及意义	钟学仁 包拥政 吴强 等(2069)
肿瘤特异性生长因子与血小板参数在乳腺癌诊断及临床病理特征评估中的应用	王乾 刘明举 刘超(2073)
CK-MB、NT-proBNP 及 CRP 在老年 ACS 患者中的表达及临床意义	刘小靖 张鸿丽 白艳艳 等(2077)

## 综 述

自身免疫性脑炎治疗的新进展	郭思琦 赵琳琳 宋岭 等(2081)
---------------	--------------------

## 专家风采

周永春	(封二)
-----	------

## 实验室巡礼

云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院 云南省癌症中心 分子诊断中心	(封三)
-------------------------------------	------

# JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 13 Number 12 December 2021

## CONTENTS

### COMMENTS

- Estrogen effects on the inflammatory progression of coronary heart disease  
*LI Qiong, ZHANG Xingfeng, YE Dan, FENG Lei* ..... (1909)

### ORIGINAL ARTICLES

- A longitudinal case study of concurrent infection with HIV/syphilis during the double window period in a blood donor  
*WANG Lilin, WU Xuqun, ZHANG Geng, NING Li, LU Liang, LIU Jinhong, XU Xiaoxuan, ZHENG Xin, ZUO Jiahui, YANG Zhenrong, ZHAO Fang, ZENG Jinfeng* ..... (1913)
- Changes of serum HFABP, GMP-140 and ITLN-1 levels in young male acute myocardial infarction patients before and after percutaneous coronary intervention  
*LIU Jiangbo, ZHAO Xiaoning, YAO Mingyang, RAN Qian, CHOU Ruili, ZHANG Jinying, LIU Zhiyuan* ..... (1918)
- Diagnostic value of NIPT combined with maternal serum HGB, SF and TfR for fetal  $\beta$ -thalassemia  
*TENG Xingang, GUAN Yanmei, CHEN Jing, LIU Hong* ..... (1922)
- Study on the diagnostic value of DCP, CEA and VEGF in primary liver cancer  
*LI Yanmeng, WU Xicai, QIN Yan, LV Jie* ..... (1926)
- Mechanism of  $\beta$ 2-adrenergic receptors on inflammatory factors in rats with myocarditis  
*SUN Yanyan, TIAN Hongsen, CHENG Haoyang, LI Ya, SONG Zhiyuan, SHEN Yujue* ..... (1930)
- Relationship between the levels of 1L-1 $\beta$ , BDNF and 5-HT and anxiety/depression in patients with maintenance hemodialysis  
*LI Yanjing, ZHAI Nannan, WAN Fang, HOU Shumin* ..... (1935)
- Analysis of the preimplantation genetic testing for aneuploidy in patients with different indications  
*LI Zhetao, LI Wugao, TANG Yongmei, QIN Zuxing, TANG Ni, FENG Jing, TANG Ning* ..... (1939)
- Change and clinical significance of T lymphocyte subsets, Treg and NK cell subsets in NSCLC patients after SBRT  
*QI Hong, YAO Yuanhu, ZHANG Lu* ..... (1943)
- Clinical value of TCT and HPV E6 protein screening for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia  
*ZHANG Juan, KANG Yanhua, XIE Shuangshuang* ..... (1947)
- Diagnosis of osteoporosis by quantitative CT vertebral bone mineral density and serum IGF-1 and IGFBP-3 levels  
*QIN Tao, WANG Tao, GAO Jia, SONG Jianfeng* ..... (1951)
- Expression and clinical significance of TLR4 and TLR9 in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis B combined with EBV infection  
*YANG Xuewen, ZHANG Li, GAO Feng, YAN Shihai* ..... (1955)
- Hematology and genotype analysis of 609 cases of hemoglobin Constant Spring carriers in Huizhou, Guangdong  
*GUAN Zhiyang, CHEN Dina, ZHONG Zeyan, HE Hailin, CHEN Jianhong* ..... (1960)
- Distribution of pathogenic bacteria and expression levels of LDH, CRP and SAA in patients with chronic heart failure and pulmonary infection  
*LI Juan, WANG Hongguo, XIAO Pijuan, ZHENG Hui* ..... (1964)
- Analysis of clinical and molecular characteristics of prenatal cases of Cri-du-chat syndrome  
*LI Xing, LUN Miaoxu, HU Jingjing, LU Jian* ..... (1968)
- Effect of lateral foraminal nucleus pulposus excision on serum PGE2 and STNF-RI levels in patients with LDH  
*LI Yawei, QIN Rujie* ..... (1972)
- Expression of *TKTL1* and *WISP-1* in laryngeal carcinoma tissues and the influence on prognosis  
*WEI Xinxin, LI Xiaoling, HUANFG Weiping, YIN Zhongpu* ..... (1977)
- Expressions and clinical significance of KIF4A, NEK2 and CDC20 in esophageal squamous cell carcinoma  
*LIU Yanjiao* ..... (1981)

Relationship between VEGF, BDNF, IL-12 and neurological rehabilitation of acute cerebral infarction <i>LIANG Guocong, CHEN Jun, PAN Jiangang, LIAO Zhimin, LIU Yu</i> .....	(1986)
Association of Acsl4, Topo II $\alpha$ expression and HER2, PR and ER in invasive breast cancer tissues <i>LI Wei, SHANG Hongqing, WANG Bingtao</i> .....	(1990)
Association between <i>ADRB1</i> gene polymorphism and Lp-PLA2 and the degree of hypertensive coronary artery stenosis <i>MAO Wenxing, PAN Chang, GUO Yajie, XIE Dujiang</i> .....	(1994)
Diagnostic value of combined detection of serum ADA, TOS and CA153 for tuberculosis <i>REN Shujun, ZHAO Yong, LIU Xin, WANG Xu</i> .....	(1999)
Relationship between serum ferritin and cardiac ejection function and prognosis in maintenance hemodialysis patients <i>WANG Xiaoyun, HU Haoqiang, WANG Zhen, CHEN Zijun, WANG Xiaozhi</i> .....	(2003)
Effects of aerobic exercise after radiofrequency ablation on the expression of serum ACE2, Ang II, Ang-(1-7) and prognosis in patients with atrial fibrillation <i>XIAO Pijuan, LI Juan, LI Caiwen, YANG Yuanrui</i> .....	(2008)
Relationship between TGF- $\beta$ , BMP-2, miR-672-5p and steroid-induced avascular necrosis of the femoral head <i>XU Dan, YANG Jinghua, ZHU Shihua, XU Shaoyong, ZHANG Ping</i> .....	(2013)
Clinical prognostic value of NLR, HMGB1 and PCT in neonatal sepsis <i>YANG Chunguang, LIU Haihong, WANG Fengdong, LIU Jun</i> .....	(2017)
Predictive value of serum bFGF, HIF-1, IL-6 on the efficacy and prognosis of bevacizumab combined chemotherapy in advanced lung adenocarcinoma <i>WANG Haojie, CHEN Xiaojiao, LIU Yuanyuan</i> .....	(2021)
Expression and significance of serum miR-543, miR-25-3p, miR-370 in lung cancer <i>ZHENG Bo, WANG Qi, CHEN Ping, GE Honglei</i> .....	(2026)
The expression level of IL-37 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with lung function <i>ZUO Yangsong, ZHOU Suqin, LI Yawei</i> .....	(2030)
Influencing factors of recurrence in children with Henoch Schonlein purpura and the predictive value of IgE and IgA levels <i>ZHANG Yan, SONG Xiaotong, WANG Yun, ZHOU Bin</i> .....	(2034)
The value of combined detection of RDW, D-dimer and BNP in the evaluation and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease <i>WANG Di, ZHANG Lihua, LIU Yanwei, WANG Wenjing, TENG Hongqin</i> .....	(2038)
Application of LMR and STAT3 in prognosis evaluation of patients with diffuse large B-cell lymphoma <i>KUAI Xiuqin, JIANG Xuanxing, WEI Yongmei, SUN Jing</i> .....	(2042)
Relationship between liver and kidney function, myocardial markers and total bilirubin in neonates with hyperbilirubinemia <i>ZHANG Zhan, GUAN Rong, XUE Xiaoxia, XU Xueli</i> .....	(2047)
Value of NLR, PLR and NT-proBNP in predicting new onset atrial fibrillation after emergency PCI in patients with acute coronary syndrome <i>LUO Qin, LI Jiao, ZHOU Guozhong, HUANG Wenjun</i> .....	(2051)
Determination and significance of serum IgE and lymphocyte subsets in children with milk protein allergy <i>HUANG Wanwen, DI Xiaohua, GUO Shuwen, GUO Xiaofang, YUAN Huizhen</i> .....	(2056)
Analysis of human papillomavirus infection in healthy women in Nanjing <i>ZHANG Yan, RONG Guodong, ZHAO Hong, XU Ting</i> .....	(2060)
Changes of plasma NT proBNP, cTnT and MB in elderly patients with chronic heart failure and their combined diagnostic value <i>GU Gongshan, HE Jinzhou, FENG Jun, TAN Liang</i> .....	(2065)
Changes and significance of blood routine and coagulation function in patients with lumbar disc herniation <i>ZHONG Xueren, BAO Yongzheng, WU Qiang, XI Xinhua, HU Konghe, XIONG Yinghui, LU Linjun, HU Yongyu, LUO Yingchao</i> .....	(2069)
Application of tumor-specific growth factors and platelet parameters in the diagnosis of breast cancer and evaluation of clinicopathological characteristics <i>WANG Gan, LIU Mingju, LIU Chao</i> .....	(2073)
Expression and clinical significance of CK-MB, NT-proBNP and CRP in elderly patients with acute coronary syndrome <i>LIU Xiaojing, ZHANG Hongli, BAI Yanyan, ZHOU Xiaojing</i> .....	(2077)

## REVIEWS

Recent progress in the treatment of autoimmune encephalitis <i>GUO Siqi, ZHAO Linlin, SONG Ling, LI Huiling, ZHANG Jingyu</i> .....	(2081)
--	--------



## 雌激素对冠心病炎症进展的影响

李琼 张兴锋 叶丹 冯磊\*

**[摘要]** 流行病学调查发现,女性冠心病(CHD)患者的平均发病年龄比男性晚10~15年,女性绝经前CHD的发病率是男性的1/10~3/10,但绝经后发病率却显著升高,这一发现提示冠心病的发生及进展存在明显的性别差异,其主要原因可能是女性雌激素水平发生的变化。CHD是一种由多因素参与共同作用的慢性炎症性疾病,其炎症贯穿了整个疾病的发生及发展过程,并最终决定了疾病的转归。本文将就雌激素对冠心病炎症进展的影响做一综述。

**[关键词]** 雌激素;炎症;冠心病

### Estrogen effects on the inflammatory progression of coronary heart disease

LI Qiong, ZHANG Xingfeng, YE Dan, FENG Lei\*

(Department of Laboratory Medicine, the Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi, Yunnan, China, 653100)

**[ABSTRACT]** Epidemiological investigations found that the average age of onset of coronary heart disease (CHD) in women is 10-15 years later than that of men. The incidence of CHD in women before menopause is 1/10~3/10 of that in men, however, the incidence after menopause has increased significantly. This finding suggests that there is a significant gender difference in the occurrence and progression of CHD. The main reason may be related to the changes in female estrogen levels. CHD is a chronic inflammatory disease involving multiple factors. The effect of the inflammation runs through the entire process of disease occurrence and development, and ultimately determines the outcome of the disease. This article reviews the influence of estrogen on the progression of CHD inflammation.

**[KEY WORDS]** Estrogen; Inflammation; Coronary heart disease

冠状动脉粥样硬化及斑块的形成是冠心病(coronary heart disease, CHD)发病的主要环节,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)本质上是一种炎症性疾病<sup>[1]</sup>。大量研究数据显示,女性CHD患者绝经前炎症因子及血清炎症标志物水平明显低于男性患者,但在绝经后显著升高,随之CHD进展迅速。由此推测,雌激素可能抑制炎症的进展从而抑制CHD的进展。根据流行病学研究,绝经后接受雌激素替代疗法的妇女患CHD的风险明显降低<sup>[2]</sup>,证明雌激素对人体心血管系统具有明显的保

护作用。本文着重总结雌激素抑制炎症的发展从而抑制CHD的进展。

### 1 CHD与炎症

AS是CHD发生的重要因素之一,AS被认为是一个不同类型细胞相互作用的炎症过程,这些细胞包括内皮细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)、免疫细胞等<sup>[3]</sup>。内皮细胞损伤和功能障碍是AS起始的第一步。健康人群动脉血管中的内皮细胞能够抵抗白细胞的

基金项目:国家自然科学基金(82160402),云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(202001AY070001-096),云南省医学领军人才培养基金(L-2019022)

作者单位:昆明医科大学第六附属医院检验医学科,云南,玉溪 653100

\*通信作者:冯磊, E-mail: fngj2004@163.com

粘附和聚集,然而,致AS的危险因素,如炎症因子和氧化的低密度脂蛋白(ox-low density lipoprotein, OX-LDL)可诱导内皮细胞活化,从而导致一些粘附分子的表达升高,如e-选择素、细胞内粘附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule - 1, ICAM-1)和血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)。这些分子促进单核细胞和血管内皮细胞之间的相互作用。它们促使单核细胞进入内皮,在内皮细胞下,活化的单核细胞分化为巨噬细胞<sup>[4]</sup>。粘附分子表达的增强可能导致白细胞吸引和迁移到动脉内膜,从而导致其转化为泡沫细胞,泡沫细胞的积累最终导致动脉粥样硬化及斑块的形成。在动脉粥样硬化斑块形成的过程中,平滑肌细胞迁移到内膜并分泌胶原和其他细胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM),导致纤维帽的形成和斑块的稳定。反过来,在炎症进展中受刺激的免疫细胞迅速分泌和释放化学物质(如自由基、生长因子、炎症细胞因子等),诱导机体发生广泛的局部和全身炎症反应,包括严重的血管结构和功能改变。

## 2 雌激素的抗炎机制

雌激素的主要成分包括雌二醇、雌酮、雌三醇等脂溶性类固醇激素,主要由卵巢分泌,肾上腺可分泌少量的雌激素,另外孕妇的胎盘也可分泌部分雌激素。其生理作用主要是促进女性生殖器的发育,维持女性第二性征,参与代谢调节。近年来,大量研究发现,雌激素在心血管疾病的发生发展过程中发挥着重要作用。雌激素通过与其作用细胞体的雌激素受体(estrogen receptor, ER)有效结合发挥生物学效应,这也是雌激素的重要作用靶点。雌激素受体主要分为两大类,一类是经典的核受体(包括ER- $\alpha$ 、ER- $\beta$ );一类是膜受体,其中,G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)是最具代表的一种膜受体。雌激素与核受体结合发挥作用的途径称为“基因组效应”,即雌激素进入细胞核与ER结合,进而引发一系列联级反应,该效应作用比较缓慢,一般需要数小时才能形成。雌激素还存在另一种作用方式,称为“非基因组效应”,其作用方式不通过基因的表达调控途径,且不被蛋白质和RNA抑制剂阻断。其作用方式主要通过雌激素与细胞膜上ER结合并激活相关信号传递通路,引起相应的免疫应答反应,从而发挥雌激素的调理作用,该

效应能在数分钟内完成,形成比较迅速,主要通过与GPCR<sup>[5]</sup>结合发挥作用。

### 2.1 雌激素对内皮细胞的影响

雌激素对动脉粥样硬化的保护作用,除了归因于脂质或碳水化合物代谢的有利变化外,雌激素还对内皮细胞的增殖、分化、粘附、迁移和凋亡等功能产生直接作用,这些作用主要通过基因组和快速非核信号通路介导<sup>[6]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是动脉粥样硬化病变中发现的主要致动脉粥样硬化因子之一,其可通过诱导内皮细胞表达炎症分子介导全身炎症和免疫反应<sup>[7]</sup>。TNF- $\alpha$ 诱导炎症粘附分子表达的信号转导途径包括核因子(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的激活和转运,NF- $\kappa$ B是一种参与动脉粥样硬化和雌激素受体发病机制的氧化敏感转录因子<sup>[8]</sup>。大量研究表明,雌二醇通过内质网依赖机制抑制粘附分子表达,从而降低单核细胞与内皮细胞的粘附<sup>[9]</sup>。雌激素通过抑制NF- $\kappa$ B信号传导来抑制细胞因子诱导的粘附分子表达,从而实现抗炎作用<sup>[10]</sup>。

内皮细胞损伤后,细胞内质网膜形成双层膜结构的自噬小泡,可将正常生命过程中所产生的损伤的蛋白和细胞器进行包裹,通过细胞自噬作用进行降解或清出,从而改善内皮细胞的功能、减轻炎症反应,削弱对内皮细胞的进一步损伤<sup>[11]</sup>。雌激素可通过促进内皮细胞自噬来抑制内皮损伤及炎症因子的释放。郭长磊等人的研究发现<sup>[12]</sup>,雌二醇可促进蛋白酪氨酸磷酸酶基因(protein tyrosine phosphatase gene, PTEN)表达,抑制磷酸化蛋白激酶(phosphorylated protein kinase, p-AKT)蛋白表达,从而促进自噬的发生,进而抑制白介素-6(interleukin-6, IL-6)的释放,减轻内皮的损伤。林朴卿等人的研究报道称<sup>[13]</sup>,在氧化、炎症等应激条件下,雌激素能通过增强动脉血管内皮细胞自噬活性,从而加速细胞内相关物质的降解及循环利用来减轻内皮细胞的深度损伤。

细胞焦亡是对病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的一种反应,在细胞因子释放后导致细胞程序性死亡<sup>[14]</sup>。最近研究发现,焦亡参与了动脉粥样硬化斑块的增加<sup>[14-15]</sup>。在炎症的进展中,自噬和焦亡存在一定的关联。一项研究证实<sup>[15]</sup>,雌激素可通过ER- $\alpha$ 介导的自噬激活来减轻血管内皮细胞的焦亡,从而改善绝经后妇女和小鼠的动脉粥样硬化。

雌激素对内皮的作用还表现在调节一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成和释放。NO可直接对内皮细胞产生抗氧化、抗凋亡和抗炎作用,并可能通过抑制白细胞粘附内皮和舒张血管内皮细胞来改善血管动脉粥样硬化<sup>[16]</sup>。

## 2.2 雌激素对血管平滑肌细胞的影响

VSMCs 过度增殖是动脉粥样硬化形成的主要原因, VSMCs 从中膜向内膜迁移导致致病性血管重塑, 并增加 VSMCs 相关的细胞外基质的产生, 这是疾病后期血管壁稳定的关键因素<sup>[17]</sup>。有研究表明, 雌二醇可通过阻断丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路, 诱导细胞凋亡, 抑制 VSMCs 的增殖和迁移<sup>[18]</sup>。活跃的增生性 VSMCs 的特点是促炎细胞因子和粘附分子的分泌增加。在模拟动脉粥样硬化第一阶段血管炎症的实验模型中, 雌二醇(estradial, E2)降低了细胞因子诱导的泡沫细胞的形成和粘附分子的表达<sup>[19]</sup>。众所周知, NF- $\kappa$ B 调节促炎基因的表达。雌二醇通过抑制 NF- $\kappa$ B 与炎症基因启动子的结合, 包括单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子 2 $\beta$ (cytokine induced neutrophil chemokine2 $\beta$ , CINC2 $\beta$ ), 抑制了主动脉平滑肌细胞的炎症<sup>[20]</sup>。

此外, 穆怀玉等<sup>[21]</sup>相关研究发现雌激素还可通过多种作用途径来提高热休克蛋白 27(heat shock protein27, HSP27)的基因表达水平, 对动脉血管起到多重保护作用。HSP27 在发生动脉血管内皮细胞损伤时, 雌激素通过 Akt/PI3K 的信号通路引起抗氧化、抑制细胞色素 C 等作用, 从而抵抗血管内皮细胞凋亡; 雌激素通过结合 ER- $\beta$  诱导表达 HSP27, 与清道夫受体 A 结合, 可阻止促炎因子的释放和低密度脂蛋白的摄取, 进而抑制泡沫细胞形成和炎症反应。

冠状动脉钙化是 AS 的一个重要表现, Demer 等<sup>[22]</sup>报道, 活化的单核-巨噬细胞可释 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子来启动血管内膜的氧化反应, 诱导 VSMC 表型转化从而促进整个骨形成的过程及血管钙化途径。Notch1 信号通路是一个在进化上高度保守, 通过相邻细胞之间的相互作用调节细胞、组织、器官的分化和发育的信号转导通路。现已证实其广泛存在于单核-巨噬细胞及血管平滑肌细胞中, 在血管钙化和炎症反应中扮演着重要角

色<sup>[23]</sup>。李韶南等<sup>[24]</sup>研究报道表明, 雌激素可能通过降低单个核细胞 Notch1 信号通路的表达来抑制参与血管钙化的炎性细胞和炎性因子的激活与释放, 进而抑制 VSMCs 向成骨表型转化, 减轻动脉血管壁内炎症的发生, 来防止冠状动脉血管钙化的发生和进展。

## 2.3 雌激素对免疫细胞的影响

动脉粥样硬化病变中存在多种免疫细胞, 如 T 细胞, 包括 T 辅助细胞(helper cells, Th), T 调节细胞(regulatory cells, Treg)、B 细胞、单核细胞、巨噬细胞和肥大细胞。雌激素通过免疫细胞群相互作用以及与内皮细胞和 VSMCs 相互作用对细胞因子的生成和释放产生影响。Th1 亚型主要通过产生干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6 和 IL12 等细胞因子导致动脉粥样硬化的炎症反应; Th2 通过分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等细胞因子, 增强 B 细胞介导的体液免疫应答。Th17 细胞可生成 IL-17, 发挥抗炎作用, Treg 细胞可产生转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF $\beta$ )等细胞因子, 发挥免疫抑制与调节作用<sup>[25]</sup>。临床研究表明, 在雌激素水平较高的情况下, 免疫反应向 Th2、Treg 型转移, 而绝经后妇女的 Th1 细胞因子如 IL-2 和 IFN- $\gamma$  水平升高<sup>[26]</sup>。证明雌激素水平对 Th1/Th2、Th17/Treg 水平有影响, 雌激素及 ER- $\alpha$  可能促使 Th1/Th2、Th17/Treg 免疫平衡向 Th2、Treg 偏移而影响免疫系统功能。

## 3 展望

炎症反应是 CHD 发病的主要原因之一, 它贯穿了整个疾病全过程, 是动脉壁斑块形成、破裂的重要因素。本文总结了雌激素对血管内皮细胞、平滑肌细胞及免疫细胞的影响, 发现雌激素可通过抑制细胞的增殖、迁移、分化、衰老, 抑制炎症因子的释放, 促进细胞自噬等机制发挥抗炎作用。但是, 雌激素对血管细胞的作用机制是非常复杂的, 尽管到目前为止, 各种体内及体外实验研究都强烈表明雌激素在心血管疾病中的抗炎和保护作用, 但雌激素替代疗法的临床试验结果一直很混乱, 特别是雌激素替代疗法的有益效果在围绝经期妇女中和在老年绝经后妇女中存在差异性。因此, 雌激素对血管的调节作用还需要我们去深入研究及探讨, 希望能为 CHD 提供新疗法, 以最大限度地降低与传统雌激素替代疗法相关的风险。

## 参考文献

- [1] 李文松, 张润峰. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性研究进展[J]. 心血管病学进展, 2020, 218(1): 89-92.
- [2] 蓝洋. 雌激素水平与血管相关疾病[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(4): 529-532.
- [3] 张健美, 景永帅, 张丹参. 动脉粥样硬化的发病机制及治疗[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6): 74.
- [4] Arnal JF, Douin-Echinard V, Brouchet L, et al. Understanding the oestrogen action in experimental and clinical atherosclerosis[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2010, 20(6): 539-548.
- [5] 冯小静, 汪晨扬, 伍静. 雌激素及其膜性受体 G 蛋白偶联雌激素受体在糖脂代谢中的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3): 393-396.
- [6] Simoncini T, Genazzani AR. Direct vascular effects of estrogens and selective estrogen receptor modulators[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2000, 12(3): 181-187.
- [7] Robichaux WG, Cheng X. Intracellular cAMP Sensor EPAC: Physiology, Pathophysiology, and Therapeutics Development [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2): 919-1053.
- [8] Anwer S, Branchard E, Dan Q, et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Induces Claudin-3 Upregulation in Kidney Tubular Epithelial Cells through NF $\kappa$ B and CREB1 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(4): C495-C508.
- [9] Stefanie HL, Friederike L, Jens G, et al. High expression of estrogen receptor alpha and aromatase in glial tumor cells is associated with gender-independent survival benefits in glioblastoma patients[J]. *J Neurooncol*, 2020, 147(3): 567-575.
- [10] Kim HN, Baek JK, Su BP, et al. Anti-inflammatory effect of *Vaccinium oldhamii* stems through inhibition of NF- $\kappa$ B and MAPK/ATF2 signaling activation in LPS - stimulated RAW264.7 cells[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 291.
- [11] 肖滨, 黄小波. 血管内膜损伤后内皮修复与再生的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(12): 1822-1825.
- [12] 郭长磊, 陈恒文, 赵国安, 等. 雌二醇通过 PTEN/AKT 信号通路促进细胞自噬参与冠状动脉病变过程[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(19): 2380-2386.
- [13] 林朴卿, 阮云军, 洪长江. 17 $\beta$  雌二醇对血管内皮细胞自噬的影响[J]. 广州医科大学学报, 2021, 49(2): 12-16.
- [14] Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, et al. NLRP3 inflammation: Its regulation and involvement in atherosclerosis [J]. *Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2116-2132.
- [15] Meng Q, Li Y, Ji T, et al. Estrogen prevent atherosclerosis by attenuating endothelial cell pyroptosis via activation of estrogen receptor  $\alpha$ -mediated autophagy[J]. *J Adv Res*, 2021, 28: 149-164.
- [16] 苏晓云, 贺继平, 郑华, 等. 雌激素对去卵巢大鼠空间学习记忆能力及海马一氧化氮合酶表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1): 183-186.
- [17] Bei C, Jian S, Yun Z, et al. Responses of vascular smooth muscle cells to estrogen are dependent on balance between ERK and p38 MAPK pathway activities [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 134(3): 356-365.
- [18] Song YQ, Xu Y, Guo ZG. Risk factors and possible mechanisms of saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery[J]. *Chin Med J*, 2020, 133: 1606-1608.
- [19] James H, Corey V, Tim L. Sex, Gender, and Sex Hormones in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure[J]. *Compr Physiol*, 2020, 10(1): 125-170.
- [20] Hong HJ, Liu JC, Chan P, et al. 17 $\beta$ -estradiol downregulates angiotensin-II-induced endothelin-1 gene expression in rat aortic smooth muscle cells [J]. *J Biomed Sci*, 2004, 11(1): 27-36.
- [21] 穆怀玉, 郭晓辰, 陈馨浓, 等. 动脉粥样硬化中适应性免疫应答的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2020, 47(5): 42-52.
- [22] Cho KI, Sakuma I, Sohn IS, et al. Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 277: 60-65.
- [23] Joseph CH, Larisa M, Ryzhova MK, et al. Notch1 Mutation Leads to Valvular Calcification Through Enhanced Myofibroblast Mechanotransduction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(7): 1597-1605.
- [24] 李韶南, 刘震, 吕何锦, 等. 女性冠心病患者雌激素、Notch1 水平与冠状动脉钙化严重程度的关系[J]. 中国心血管研究, 2019, 17(1): 68-72.
- [25] 吕红青, 邵明君. 雌性小鼠不同时期雌激素及其受体表达对 Th1/Th2 和 Th17/Treg 免疫平衡的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(19): 29-32+45.
- [26] Wojtacha P, Trybowski W, Podlasz P, et al. Effects of a Low Dose of T-2 Toxin on the Percentage of T and B Lymphocytes and Cytokine Secretion in the Porcine Ileal Wall [J]. *Toxins*, 2021, 13(4): 277.

## 1例HIV/梅毒双窗口期共感染献血者的系统追踪

王立林<sup>1</sup> 郭旭群<sup>1</sup> 张耿<sup>1</sup> 宁理<sup>1</sup> 卢亮<sup>1</sup> 刘晋洪<sup>1</sup> 许晓绚<sup>1</sup> 郑欣<sup>1</sup> 左佳蕙  
杨峥嵘<sup>2</sup> 赵方<sup>3</sup> 曾劲峰<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 系统追踪分析1例人类免疫缺陷病毒(HIV)和梅毒窗口期合并感染献血者临床表现、诊断和治疗效果。**方法** 对一名HIV和梅毒窗口期合并感染并在早期接受青霉素和抗逆转录病毒治疗(ART)的42岁献血者进行11次系统追踪研究,比较分析免疫学方法和核酸检测(NAT)方法检测结果,临床疗效。**结果** 献血者经单人份核酸筛查(ID-NAT)检出HIV阳性,酶联免疫吸附梅毒抗体试剂1(抗-TP1)检出抗-TP阳性。献血后第6天,4代抗-HIV酶联免疫吸附试验(ELISA)和化学发光免疫分析(CLIA)试剂检测结果阳性;献血后第117天,除6人份混合(6-MP)NAT外,所有NAT检测HIV-RNA均呈阳性反应;献血后3个月内,HIV RNA病毒载量急剧下降,献血后246天降至检出限以下;献血后403天,外周血中仍可检测到HIV-1 DNA。献血后80天,甲苯胺红未加热血清试验(TRUST)检测呈阴性。**结论** 梅毒和HIV窗口期共感染时,HIV感染的窗口期相对延长,检测试剂敏感性无显著改变,对两种病原体的治疗效果也无显著影响。

**[关键词]** 人类免疫缺陷病毒;梅毒;共感染;窗口期;抗逆转录病毒疗法

### A longitudinal case study of concurrent infection with HIV/syphilis during the double window period in a blood donor

WANG Lilin<sup>1</sup>, WU Xuqun<sup>1</sup>, ZHANG Geng<sup>1</sup>, NING Li<sup>1</sup>, LU Liang<sup>1</sup>, LIU Jinhong<sup>1</sup>, XU Xiaoxuan<sup>1</sup>, ZHENG Xin<sup>1</sup>, ZUO Jiahui<sup>1</sup>, YANG Zhengrong<sup>2</sup>, ZHAO Fang<sup>3</sup>, ZENG Jinfeng<sup>1\*</sup>

(1. Clinical Laboratory, Shenzhen Blood Center, Shenzhen, Guangdong, China, 518035; 2. Key Laboratory of AIDS Prevention and Control, Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, Guangdong, China, 518055; 3. Department of Infectious Medicine, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518012)

**[ABSTRACT]** **Objective** To follow up the study of 1 case of concurrent infection with human immunodeficiency virus (HIV) and syphilis during the window period, and to analysis the clinical manifestations, diagnosis, and treatment effects of a blood donor at very early stages. **Methods** One longitudinal study was conducted in a 42-year-old blood donor who was concurrently infected with syphilis and HIV. This blood donor was treated with a penicillin-based regimen and early antiretroviral therapy (ART). Immunological and NAT methods were comparatively analyzed. **Results** Microbiological analysis using a 4th generation anti-HIV ELISA and CLIA indicated a positive signal on the 6th day after blood donation. All NAT tests for HIV RNA were reactive except for six pooled samples on 117th day after blood donation. The HIV viral load declined more than 4-log in copies per milliliter over 3 months, until reaching non-detectable levels on the 246th day after

基金项目:广东省医学基金项目(A2020259);深圳市医学重点学科建设经费(SZXX070);深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201811092);中国输血协会威高基金项目(CSBT-WG-2020-08)

作者单位:1. 深圳市血液中心检验科,广东,深圳 518035

2. 深圳市疾病预防控制中心艾滋病防控重点实验室,广东,深圳 518055

3. 深圳市第三人民医院感染内科,广东,深圳 518012

\*通信作者:曾劲峰, E-mail: zengjf@163.com

blood donation. Nevertheless, HIV-1 DNA was still detectable on the 403rd day after blood donation. Among all methods utilized, the anti-TP ELISA detected syphilis infection at the earliest time. Toluidine red unheated serum test (TRUST) was negative on the 80th day after blood donation. **Conclusion** Concurrent infection with Syphilis and HIV during the window period did not significantly change the sensitivity of reagents and alter the therapeutic effect of the two pathogens.

**[KEY WORDS]** HIV; Syphilis; Concurrent infection; Window period; Antiretroviral therapy

在过去的几十年里,梅毒的总发病率在全世界范围内都有所上升<sup>[1]</sup>。由于发病的高危人群与人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)一致(尤其是男男性接触者),梅毒HIV共感染病例较为常见。梅毒和HIV共感染可相互影响单一病原体感染病毒学和免疫学反应过程,此外临床表现、临床诊断和疗效间的相互影响也存在争议<sup>[2]</sup>。理论上讲,一种病原体的感染可能会促进另一种病原体的感染并加速病程恶化。例如,梅毒可能通过生殖器溃疡来增加精液和阴道分泌物中的病毒载量,或通过降低CD4<sup>+</sup>T细胞计数来增加个体对HIV的易感性,从而促进HIV的传播<sup>[3-4]</sup>。众所周知,梅毒可以成功治愈,早期发现HIV,也可达到临床治愈。但是,急性HIV感染(Acute HIV-1 Infection, AHI)后早期抗病毒治疗(anti-retroviral therapy, ART)因为抑制特异性抗-HIV抗体生成,减少HIV抗原,降低病毒DNA/RNA核酸浓度,会显著影响HIV的检测<sup>[5-6]</sup>。本研究通过系统追踪,明确梅毒和HIV共感染的窗口期患者经过早期治疗后,是否会影响早期免疫学、病毒学诊断结果及治疗效果。现报道如下。

## 1 材料与方 法

### 1.1 样本信息

深圳市血液中心无偿献血者,男,42岁,汉族,工人,已婚,2018年4月6日(分别为第一次和第二次高危性行为后41天和35天)在深圳市血液中心第19次捐献全血。献血者问询及体检未发现异常及高危风险。本研究经深圳市血液中心医学伦理委员会批准,献血者已签署知情同意书。

### 1.2 试剂与仪器

乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)(Murex,雅培公司,美国);丙型肝炎病毒抗体(Human anti hepatitis C virus antibody, anti-HCV)(ORTHO,强生公司,美国);第四代Genscreen ULTRA-HIV Ag-Ab试剂(抗-HIV1, Genscreen ULTRA,伯乐公司,美国);第三代抗-

HIV试剂(抗-HIV2,北京万泰生物药业股份有限公司);抗-TP试剂1(DiaSorin S.p.A UK分公司,英国);抗-TP试剂2(珠海丽珠试剂股份有限公司)。Procleix Ultrio Elite 检测试剂,Procleix HIV-1、HCV、HBV Discriminatory Assay 鉴别试剂(Grifols,西班牙);MPX v2.0 HBV、HCV、HIV(1+2型)PCR-荧光法NAT联合检测试剂(罗氏,美国);Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 test, version 2.0(罗氏,美国);人类免疫缺陷病毒(HIV 1+2型)抗体检测免疫印迹法试剂盒(Western blotting, WB)HIV BLOT 2.2(MP 生物医学亚太私人有限公司,新加坡)。补充胶体金免疫层析法(上海科华生物股份有限公司)和胶体硒法 Alere Determine™ HIV1/2(雅培 Alere Medical Co.Ltd., 美国),甲苯胺红未加热血清试验(toluidized red unheated serum test, TRUST,上海荣盛生物药业有限公司),梅毒螺旋体抗体血清试验(Treponema pallidum particle agglutination test, TPPA,富士株式会社,日本);HIV-1病毒DNA检测试剂盒(天津精耐特基因生物技术有限公司);HIV-1病毒RNA定量检测试剂盒(Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1,罗氏,美国)。

诺华全自动NAT平台(PROCLEIX Tigris System,美国诺华);CAP/CTM系统[美国罗氏诊断公司cobas 201核酸检测系统,由全自动混样仪(HAMILTON Microlab STAR IVD,瑞士HAMILTON),核酸提取仪(cobas AmpliPrep)与分析仪(cobas TaqMan),通过混样和数据管理服务器连接组成];AutoBlot System 20全自动免疫蛋白印迹仪(美国伯乐);FACS Calibur 标准流式细胞仪测(BD Biosciences, San Jose, CA,美国)。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 样本保存

采集全血于EDTA 2K管中。血浆和外周血单个核细胞在采集后6 h内分离,-80℃分装冻存。

#### 1.3.2 判定规则

操作方法和结果的判定均按照试剂说明书执

行。标本均经3遍酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA),若2遍及以上反应性最终结果判定为阳性,否则判为阴性。

### 1.3.3 核酸筛查

1.3.3.1 NAT单样本检测 样本定性检测献血者血浆中的HIV-1 RNA、HCV RNA和HBV DNA;对初检单样本反应性的样本,再做NAT鉴别检测。

1.3.3.2 NAT混样检测 模拟6人份混样:取1份待测样本血浆5份酶免核酸阴性血浆均匀混合;模拟12人份混样:取1份待测样本血浆11份酶免核酸阴性血浆均匀混合,取混合样本血浆1 mL/份,进行MPX v2.0 PCR-荧光法NAT联合检测。

### 1.3.4 HIV病毒载量测定

具体操作严格按试剂盒说明书,最低检测限为20 copies/mL。

### 1.3.5 蛋白免疫印(western blottin, WB)迹确证实验

HIV BLOT 2.2 试剂说明书中结果判定标准:阴性——没有病毒特异带,或者只有p17带;HIV-1阳性——检出2条ENV带(gp160/gp41和gp120)及核心蛋白(GAG,包括p17、p24、p55)或酶蛋白(POL,包括p31、p51、p66);不确定——出现任何特异条带,但不足以被判断为阳性。

### 1.3.6 HIV-DNA定量分析

HIV-1病毒DNA检测整合到人类白细胞基因组中HIV-1病毒DNA<sup>[7]</sup>。

### 1.3.7 CD4+T细胞计数

应用标准流式细胞仪测定全血样本中CD4<sup>+</sup>T细胞计数。

### 1.3.8 追踪随访

在两年时间对窗口期献血者追踪随访11次,采集其血样补充进口、国产HIV、梅毒抗体ELISA检测,HIV RNA单人份、多人份混样核酸检测,HIV病毒载量检测,蛋白免疫印迹确证实验,HIV DNA定量分析及CD4+T细胞计数。献血者在献血后28天开展HIV ART治疗,49天开展梅毒治疗。

## 2 结果

### 2.1 血清学检测结果

献血后第6天,第4代抗-HIV ELISA和CLIA检测呈阳性。献血后第26天,第3代抗-HIV ELISA和HIV快速检测阳性。早期ART治疗后,第4

代抗-HIV ELISA和CLIA检测信号值略有下降。然而,第三代抗-HIV ELISA和HIV快速筛查试剂检测结果均未明显降低。HIV-WB从献血后42天开始呈阳性,WB实验结果示意图见图1。在所有方法中,抗-TP试剂1 ELISA检测早期梅毒感染的效率最高。献血后第80天,梅毒治疗后血清学TRUST实验结果出现阴转。HIV/TP共感染献血者治疗前后血清学、核酸学检测结果见表1。

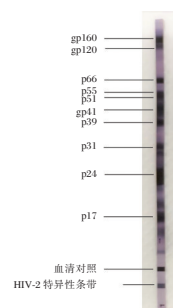


图1 WB实验结果示意图

Figure 1 Schematic diagram of the WB experiment

### 2.2 HIV核酸检测结果

献血者本次献血血浆,所有HIV核酸检测方法均显示反应性。献血后第117天,除6-MP NAT外,所有NAT检测HIV-RNA仍呈阳性反应。经过早期抗逆转录病毒治疗,献血后3个月内,HIV RNA病毒载量急剧下降,献血后246天降至检出限以下;献血后403天,外周血中仍可检测到HIV-1 DNA,见表1。

### 2.3 CD4淋巴细胞计数与CD4/CD8比值

急性感染期间CD4<sup>+</sup>T细胞计数和CD4/CD8比值均显著下降。尽管在第345天出现CD4<sup>+</sup>T细胞计数和CD4/CD8比值的轻微波动,经过ART和青霉素治疗,免疫细胞下降的趋势得到较好逆转。见表2。

## 3 讨论

本研究通过动态追踪梅毒/艾滋病合并感染窗口期献血者,评估在梅毒/艾滋病联合感染并进行相应治疗前后,不同检测方法(血清学和核酸检测)的试剂诊断效能、机体免疫细胞的数量以及疾病治疗效果。

共同感染治疗后个体疾病进展通常都会改变<sup>[8]</sup>。之前的研究表明,HIV引起细胞介导的免疫反应和体液免疫反应破坏改变了梅毒病程,艾滋病患者合并梅毒的临床进展通常比未感染该病

表1 HIV/TP共感染献血者治疗前后血清学、核酸学检测结果

Table 1 Serological and Nucleic acid test results after early treatment of HIV/TP coinfecting blood donor

追踪 样本	献血 后天 数	ELISA 抗-HIV		ELISA 抗-TP		HIV WB	HIV 快速 检测				ALT	Grifols		Roche MPX v2.0		HIV RNA (cop ies/mL)	HIV DNA (copies/10 <sup>6</sup> 细胞)		
		抗- HIV R 1	抗- HIV R 2	抗- TP R 1	抗- TP R 2		TPPA (-)	Trust (-)	胶体 金免 疫层 析法 检测	胶体 硒法 检测		ECLIA 抗- HIV	ECLIA 抗- TP	Ultrio plus	panther			ID- NAT	MP6- NAT
F0	0	0.31	0.03	1.76	0.35	-	<1:80	-	-	-	0.24	0.75	14.8	+	+	+	+	5.02×10 <sup>5</sup>	ND
F1	6	6.83	0.01	1.6	0.73	p24	<1:80	-	-	-	9.34	2.16	16.4	+	+	+	+	1.10×10 <sup>6</sup>	592.5
F2	10	7.92	0.02	2.19	1.23	p24	<1:80	-	-	-	39.37	4.98	14.3	+	+	+	+	3.28×10 <sup>5</sup>	769.3
F3	26	10.34	24.59	3.62	1.82	p24, gp160	+	-	+	+	55.82	7.42	13.1	+	+	+	+	7.17×10 <sup>5</sup>	5800.9
F4	31	10.87	23.62	8.77	4.76	p24, gp160	+	+	+	+	82.03	23.42	13.9	+	+	+	+	3.37×10 <sup>5</sup>	1065.2
F5	42	8.78	24.59	11.24	12.45	p24, gp120, gp160	+	+	++	++	95.59	57.75	15.7	+	+	+	+	1.17×10 <sup>5</sup>	1405.7
F6	51	10.55	24	11.03	10.41	p17, p24, gp120, gp160	+	+	++	++	103.7	46.59	18.1	+	+	+	+	8.18×10 <sup>4</sup>	274.3
F7	80	10.6	23.81	6.93	6.97	p17, p24, gp120, gp160	+	-	++	++	218.5	40.99	142.5	+	+	+	+	《2.00×10 <sup>4</sup>	494.3
F8	117	11.45	25	9.71	12.74	p17, p24, gp120, gp160	+	-	++	++	293.2	44.97	119.2	+	+	+	-	4.18×10 <sup>4</sup>	168.8
F9	246	10.97	25	7.33	15.58	p17, p24, gp120, gp160	1:80	-	++	++	179	20.77	32.8	-	-	-	-	NRD	108.3
F10	345	10.83	25	6.96	15.17	p17, p24, gp41, gp120, gp160	1:80	-	++	++	201.3	21.77	26.2	-	-	-	-	NRD	114.9
F11	403	10.83	25	7	15.24	p17, p24, gp41, gp120, gp160	1:80	-	++	++	195.2	17.53	36.1	-	-	-	-	NRD	56.6

注: F0是当次献血的样本, F1是第一次追踪的样本, 以此类推。R1为试剂1; R2为试剂2。ND为未检测到。NRD为未检测到 HIV-1 RNA。当检测结果<2.00×10<sup>4</sup>, 解释为: HIV-1 RNA 检测到但是低于最低检出限(20 copies/mL)。一个拷贝的 HIV-1 RNA 等于 1.7+0.1 国际单位(IU)。

表2 CD4淋巴细胞计数与CD4/CD8比值

Table 2 Trend of CD4/CD8 ratio after early treatment of HIV/TP coinfection

追踪 样本	献血后 天数	CD8 T 细胞	CD4 T 细胞	CD4/CD8 比值
F0	0	ND	ND	ND
F1	6	ND	ND	ND
F2	10	123	236	1.91
F3	26	716	358	0.50
F4	31	693	384	0.55
F5	42	ND	ND	ND
F6	51	418	445	0.94
F7	80	377	450	1.19
F8	117	396	594	1.50
F9	246	254	525	2.07
F10	345	199	370	1.86
F11	403	296	522	1.76

注: F是当次献血的样本, F1是第一次追踪样本。ND, 未检测到。

毒的患者快<sup>[9]</sup>。梅毒治疗通常在合并 HIV 感染者中应答率较低, 表现为非螺旋体滴度下降较慢<sup>[10]</sup>。在本文病例中, 梅毒治疗后, 抗-TP 水平降低, 并在第 80 天时获得血清学应答。表明艾滋病/梅毒共感染的个体对梅毒治疗反应良好, 尽管

研究者不太确定 HIV 共感染是否降低了应答率。本研究中不同试剂灵敏度不同, 但受共感染影响不大。外生殖器溃疡(献血前第 28 天)到抗-TP 试剂 1、抗-TP ECLIA 和抗-TP 试剂 2 血清学试验阳性之间的时间间隔分别出现在献血后 0、6 和 10 天。这些数据在单一感染梅毒患者出现症状的时间范围内<sup>[11]</sup>。梅毒治疗临床疗效需要监测非螺旋体抗体滴度, 抗体转阴或滴度下降 4 倍以上提示治愈。据报道, 15%~25% 的患者在初级阶段治疗 2~3 年后恢复到血清学无反应状态<sup>[12]</sup>。本研究中, 梅毒治疗后血清学 TRUST 实验结果出现阴转与之前的研究结果一致, 即使在合并感染的患者中也是如此<sup>[13]</sup>。之前研究也通过比较感染和未感染艾滋病毒的患者, 评估了梅毒治疗后艾滋病毒状况与血清学结果的关系<sup>[14]</sup>。但是, 这些研究的结果并不一致, 所以目前仍然不清楚艾滋病毒感染者是否能达到梅毒完全清除。这一学术争论的原因或许与①梅毒和 HIV 感染病程差异性相关; ②对血清学无反应的定义不一致有一定联系。



根据英国性健康与艾滋病协会关于艾滋病毒窗口期(2014年11月)声明,暴露4周后第4代试剂检测结果呈阴性,艾滋病毒感染可能性极低<sup>[15]</sup>。然而,根据目前的结果,HIV窗口期似乎在合并梅毒感染者中更长。本研究中,第四代抗-HIV ELISA试剂和CLIA检测试剂在献血后第6天呈阳性,距离献血前41天和35天高风险暴露已近6周。因此推测,窗口期时间延长的一个可能原因是合并梅毒感染影响机体针对HIV的体液反应进展。

2015年,世界卫生组织ART指南建议,发现艾滋病毒感染后立即开展抗病毒治疗<sup>[16]</sup>。早期ART治疗及时降低HIV病毒浓度。本研究中共感染献血者对ART反应良好,说明了早期治疗艾滋病毒的重要作用以及HIV DNA在共感染后作为病毒库长期存在。

根据献血者自述,献血前第28天出现一处生殖器溃疡(下疳)。有研究表明,下疳通常在暴露后10~90天出现<sup>[17]</sup>,原发性梅毒下疳形成后1~4周是梅毒体液反应发展的窗口期<sup>[18]</sup>。本研究中联合感染对这一症状出现的时间影响似乎有限。

本例报告也存在不少局限性。首先,患者有两次高危行为,但由于缺乏更多信息,无法确定具体感染时间。其次,本研究主要集中在检测和治疗上,有关共感染对免疫系统影响的分子机制仍有待深入研究。后续将在更多不同阶段HIV与梅毒共感染病人样本中,分析验证与免疫相关差异表达蛋白在不同病程中的功能,探明对HIV窗口期抗体生成的影响。

### 参考文献

- [1] Lithgow KV, Church B, Gomez A, et al. Identification of the Neuroinvasive Pathogen Host Target, LamR, as an Endothelial Receptor for the Treponema pallidum Adhesin Tp0751 [J]. *mSphere*, 2020, 5(2): e00195-20.
- [2] Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection [J]. *Sex Transm Infect*, 1999, 75(1): 3-17.
- [3] Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections [J]. *AIDS*, 2004, 18(15): 2075-2079.
- [4] Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, et al. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response [J]. *Sex Transm Dis*, 2006, 33(3): 143-148.
- [5] Hayes RJ, Donnell D, Floyd S, et al. Effect of Universal Testing and Treatment on HIV Incidence - HPTN 071 (PopART) [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3): 207-218.
- [6] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 830-839.
- [7] Liu Q, Sommer SS. PAP: detection of ultra rare mutations depends on P\* oligonucleotides: "sleeping beauties" awakened by the kiss of pyrophosphorolysis [J]. *Hum Mutat*, 2004, 23(5): 426-436.
- [8] 程娟, 索绪海, 宋兵, 等. 人类免疫缺陷病毒合并梅毒感染者的临床特征和抗梅毒疗效 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(3): 9-13.
- [9] Wang Z, Liu L, Shen YZ, et al. The clinical and laboratory features of neurosyphilis in HIV-infected patients: A retrospective study in 92 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(9): e0078.
- [10] Ren M, Szadkowski L, Walmsley SL. Deciphering the serological response to syphilis treatment in men living with HIV [J]. *AIDS*, 2020, 34(14): 2089-2096.
- [11] Wheeler HL, Agarwal S, Goh BT. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis [J]. *Sex Transm Infect*, 2004, 80(5): 411-414.
- [12] Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, et al. Serologic response to treatment of infectious syphilis [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 114(12): 1005-1009.
- [13] Liu H, Chen N, Yu J, et al. Syphilis-attributable adverse pregnancy outcomes in China: a retrospective cohort analysis of 1187 pregnant women with different syphilis treatment [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 292.
- [14] Ong SY, Tang MM, Dalawi I, et al. Human Immunodeficiency Virus-infected men who have sex with men with syphilis: A 5-year multicentre study in Malaysia [J]. *Med J Malaysia*, 2020, 75(4): 349-355.
- [15] BASHH/EAGA Position Statement on HIV Window Period, November 2014. Available at: <http://www.bashh.org/BASHH/Guidelines/Guidelines/BASHH/Guidelines/Guidelines.aspx> (accessed 8 July 2015).
- [16] Lifson AR, Grund B, Gardner EM, et al. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection [J]. *AIDS*, 2017, 31(7): 953-963.
- [17] Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1999, 12(2): 187-209.
- [18] French P. Syphilis [J]. *BMJ*, 2007, 334(7585): 143-147.

## 年轻男性 AMI 患者 PCI 前后 HFABP、GMP-140、ITLN-1 水平变化

刘江波<sup>1</sup> 赵晓宁<sup>1</sup> 姚明杨<sup>1</sup> 冉倩<sup>1</sup> 仇瑞莉<sup>2</sup> 张金盈<sup>3</sup> 刘志远<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨年轻男性急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入(PCI)手术前后血清心型脂肪酸结合蛋白(HFABP)、 $\alpha$ -颗粒膜蛋白-140(GMP-140)、凝集蛋白-1(ITLN-1)水平变化情况及临床意义。**方法** 选取2017年3月至2020年2月南阳市中心医院98例年轻男性AMI患者作为研究组,另选取30例同年龄段健康年轻男性作为对照组。检测并比较两组血清 HFABP、GMP-140、ITLN-1 及心肌损伤指标[肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)]水平。**结果** 研究组术前 HFABP、GMP-140、CK-MB、cTnT 水平高于术后及对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组术前 HFABP、GMP-140 与 CK-MB、cTnT 呈正相关,ITLN-1 与 CK-MB、cTnT 呈负相关( $P<0.05$ );随着 BMI、高脂血症、置入支架数目、支架直径、手术前后血清 HFABP、GMP-140、CK-MB、cTnT 水平增加、血清 ITLN-1 水平降低,年轻男性 AMI 患者 PCI 术后发生短期心血管事件的风险升高( $P<0.05$ )。**结论** 年轻男性 AMI 患者血清 HFABP、GMP-140 升高,血清 ITLN-1 水平降低,PCI 手术前后各指标改变与短期心血管事件的发生有关。

**[关键词]** 急性心肌梗死;心型脂肪酸结合蛋白; $\alpha$ -颗粒膜蛋白-140;凝集蛋白-1

### Changes of serum HFABP, GMP-140 and ITLN-1 levels in young male acute myocardial infarction patients before and after percutaneous coronary intervention

LIU Jiangbo<sup>1</sup>, ZHAO Xiaoning<sup>1</sup>, YAO Mingyang<sup>1</sup>, RAN Qian<sup>1</sup>, QIU Ruili<sup>2</sup>, ZHANG Jinying<sup>3</sup>, LIU Zhiyuan<sup>1\*</sup>

(1. Department of Cardiology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000; 2. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang, Henan, China, 473000; 3. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the changes of serum heart-type fatty acid binding protein (HFABP),  $\alpha$ -Granule membrane protein-140 (GMP-140), intelectin-1 (ITLN-1) levels before and after percutaneous coronary intervention (PCI) in young male patients with acute myocardial infarction (AMI), and to analyze the clinical significance of the changes. **Methods** Ninety-eight young male AMI patients from Nanyang Central Hospital were selected as the research group, and 30 healthy young men of the same age group were selected as the control group. The levels of serum HFABP, GMP-140, ITLN-1 and myocardial injury indexes [creatinine kinase isoenzyme (CK-MB) and cardiac troponin T (cTnT)] were detected and compared between the two groups. **Results** The levels of HFABP, GMP-140, CK-MB and cTnT before surgery in the research group were higher than those after surgery and in the control group ( $P<0.05$ ). In the research group, HFABP and GMP-140 were positively correlated with CK-MB and cTnT before surgery, and ITLN-1 was negatively correlated with CK-MB and cTnT ( $P<0.05$ ). With the increase of BMI, hyperlipidemia, number of

基金项目:国家自然科学基金项目(81570274)

作者单位:1. 南阳市中心医院心内科,河南,南阳 473000

2. 南阳医专第一附属医院消化科,河南,南阳 473000

3. 郑州大学第一附属医院心内科,河南,郑州 450000

\*通信作者:刘志远, E-mail:liuzhiyuan3366@163.com

stents inserted, diameter of stents, increase in serum HFABP, GMP-140, CK-MB, cTnT levels before and after surgery, and decrease in serum ITLN-1 levels, short-term development of young male AMI patients after PCI. The risk of cardiovascular events increased, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of postoperative serum HFABP, GMP-140, ITLN-1 and myocardial injury indexes predicting short-term cardiovascular events in young male patients with AMI after PCI were all above 0.7. The AUC of the joint prediction was the largest, 0.891, and the best prediction sensitivity and specificity were 80.00% and 90.36%, respectively. **Conclusion** The serum HFABP and GMP-140 in young male patients with AMI increased, and the level of ITLN-1 decreased. The changes in indicators before and after PCI surgery are related to the occurrence of short-term cardiovascular events and have high application value in predicting the occurrence of short-term cardiovascular events.

**[KEY WORDS]** Acute myocardial infarction; Heart-shaped fatty acid binding protein;  $\alpha$ -granule membrane protein-140; Agglutinin-1

急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 为临床常见危急重症, 多发于中老年群体, 但近年来年轻人群中 AMI 发生率逐渐升高, 尤其是年轻男性 AMI 发生率高于女性<sup>[1-2]</sup>。经皮冠状动脉介入 (Percutaneous transluminal coronary intervention, PCI) 术为目前治疗 AMI 的首选策略, 但 PCI 术后会发生支架内血栓形成并影响心肌血流灌注, 不利于患者预后改善<sup>[3-4]</sup>。报道显示, 心肌梗死患者血清心型脂肪酸结合蛋白 (Heart-type fatty acid binding protein, HFABP) 明显升高, 有助于疾病的诊断<sup>[5]</sup>。 $\alpha$ -颗粒膜蛋白-140 ( $\alpha$ -Granule membrane protein-140, GMP-140)、凝集蛋白-1 (Intelectin-1, ITLN-1) 均被证实与 AMI 发生发展有关<sup>[6-7]</sup>。本研究分析年轻男性 AMI 患者 PCI 手术前后血清 HFABP、GMP-140、ITLN-1 水平变化的临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月至 2020 年 2 月南阳市中心医院 98 例年轻男性 AMI 患者作为研究组, 年龄平均 ( $29.64 \pm 2.65$ ) 岁; 体质量指数 (Body mass index, BMI) 平均 ( $23.41 \pm 1.92$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ 。另选取 30 例同年龄段健康年轻男性作为对照组, 年龄平均 ( $28.89 \pm 3.05$ ) 岁; BMI 平均 ( $22.96 \pm 2.02$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ 。对比两组年龄、BMI, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

纳入标准: ①研究组均经特征性心电图动态改变及实验室检查、冠脉造影等检查明确诊断为 AMI<sup>[8]</sup>; 对照组均无任何心脏疾病, 全身体检未发现明显异常; ②均为男性; ③年龄 18~35 岁; ④首次发病; ⑤既往无心脏手术史; ⑥发病前自主行为能力良好, 无沟通交流障碍; ⑦研究对象

及家属知晓本研究, 已签署同意书。排除标准: ①凝血功能障碍或有出血倾向者; ②近 1 个月内有严重感染性疾病史者; ③恶性肿瘤患者; ④长期服用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物者; ⑤传染性疾病、自身免疫性疾病患者; ⑥严重肺肝肾功能不全、脑血管疾病患者。本研究经本院伦理委员会审批通过。

### 1.2 方法

采集所有研究对象空腹静脉血 6 mL, 研究组患者均行桡动脉入路 PCI 手术治疗, 采血时间为 PCI 手术前 24 h 内、手术后 24 h 内, 对照组采血时间为入组后第 2 天清晨, 取研究组手术前后血液标本、对照组血液标本, 离心处理分离血清, 采用酶联免疫吸附法检测血清 HFABP、GMP-140、ITLN-1 水平, 试剂盒购自武汉佰奥达生物科技有限公司; 采用免疫抑制法检测血清肌酸激酶同工酶 (Creatine kinase isoenzymes, CK-MB) 水平, 试剂盒购自南京诺尔曼生物技术有限公司; 采用免疫层析法检测血清心肌钙蛋白 T (Cardiac troponin T, cTnT) 水平, 试剂盒购自佰奥达生物科技武汉有限公司。

### 1.3 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  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  描述, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对  $t$  检验; 相关性分析采用 Pearson 相关系数模型, 通过 Logistic 进行多因素回归分析;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组术前、术后血清指标水平比较

研究组术前 HFABP、GMP-140、CK-MB、

cTnT、ITLN-1水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组血清 HFABP、GMP-140、ITLN-1 及心肌损伤指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum HFABP, GMP-140, itln-1 and myocardial injury index levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

血清指标	研究组(n=98)	对照组(n=30)	t值	P值
HFABP( $\mu\text{g/L}$ )				
术前	71.49 $\pm$ 31.62 <sup>a</sup>		9.336	<0.001
术后	20.37 $\pm$ 9.65	16.84 $\pm$ 8.69	1.793	0.075
GMP-140( $\mu\text{g/L}$ )				
术前	39.49 $\pm$ 14.31 <sup>a</sup>		6.996	<0.001
术后	22.26 $\pm$ 10.98	20.45 $\pm$ 7.37	0.845	0.400
ITLN-1( $\text{ng/mL}$ )				
术前	141.25 $\pm$ 74.39 <sup>a</sup>		10.652	<0.001
术后	304.92 $\pm$ 98.16	338.49 $\pm$ 125.34	1.532	0.128
CK-MB(U/L)				
术前	21.16 $\pm$ 9.85 <sup>a</sup>		5.866	<0.001
术后	11.15 $\pm$ 4.06	10.41 $\pm$ 3.26	0.912	0.364
cTnT( $\mu\text{g/L}$ )				
术前	4.25 $\pm$ 1.97 <sup>a</sup>		5.707	<0.001
术后	2.48 $\pm$ 1.25	2.12 $\pm$ 0.96	1.450	0.149

注:与同组术后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.2 血清 HFABP、GMP-140、ITLN-1 水平与心肌损伤指标的相关性

研究组术前 HFABP、GMP-140 与 CK-MB、cTnT 间存在正相关关系( $r=0.750、0.617、0.683、0.553, P < 0.05$ ), ITLN-1 与 CK-MB、cTnT 间存在负相关关系( $r=-0.753、-0.663, P < 0.05$ )。

## 2.3 短期心血管事件发生与未发生患者临床特征、血清指标对比

研究组 PCI 术后随访 3 个月,共有 15 例患者发生心血管事件,其中再住院 10 例,严重心衰 1 例,再发心梗 4 例。发生与未发生心血管事件患者的 BMI、高脂血症、置入支架数目及支架直径相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );发生心血管事件患者手术前后血清 HFABP、GMP-140、CK-MB、cTnT 水平高于未发生患者,ITLN-1 低于未发生患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

## 2.4 年轻男性 AMI 患者 PCI 术后短期心血管事件发生影响因素

以年轻男性 AMI 患者 PCI 术后短期内是否发生心血管事件为因变量(赋值:未发生=0,发生=1),将表 2 中有差异因素作为自变量纳入 Logistic 回归分析,结果显示,BMI、高脂血症、置入支架数目、支架直径、手术前后血清 HFABP、GMP-140、ITLN-1、CK-MB、

表2 短期心血管事件发生与未发生患者临床特征、血清指标对比 [ $n(\%)、(\bar{x} \pm s)$ ]

Table 2 Comparison of clinical characteristics between patients with and without short-term cardiovascular events

[ $n(\%)、(\bar{x} \pm s)$ ]

血清指标	发生(n=15)	对照组(n=83)	t/ $\chi^2$ 值	P值
BMI			6.240	0.013
<24 kg/m <sup>2</sup>	4(26.67)	51(61.45)		
$\geq 24$ kg/m <sup>2</sup>	11(73.33)	32(38.55)		
糖尿病			0.025	0.876
是	9(60.00)	48(57.83)		
否	6(40.00)	35(42.17)		
高脂血症			4.204	0.040
是	11(73.33)	37(44.58)		
否	4(26.67)	46(55.42)		
卒中史			1.316	0.251
是	10(66.67)	42(50.60)		
否	5(33.33)	41(49.40)		
置入支架数目			5.952	0.015
$\geq 2$ 个	12(80.00)	38(45.78)		
<2个	3(20.00)	45(54.22)		
支架直径			5.789	0.016
<3 mm	4(26.67)	50(60.24)		
$\geq 3$ mm	11(73.33)	33(39.76)		
HFABP( $\mu\text{g/L}$ )				
术前	80.25 $\pm$ 20.25	69.91 $\pm$ 15.87	2.223	0.029
术后	35.27 $\pm$ 17.24	17.68 $\pm$ 8.12	6.244	<0.001
GMP-140( $\mu\text{g/L}$ )				
术前	52.14 $\pm$ 20.31	37.20 $\pm$ 14.36	3.464	0.001
术后	30.15 $\pm$ 10.94	20.83 $\pm$ 7.25	4.207	<0.001
ITLN-1( $\text{ng/ml}$ )				
术前	112.89 $\pm$ 50.12	146.38 $\pm$ 60.43	2.022	0.046
术后	201.36 $\pm$ 80.83	323.64 $\pm$ 130.46	3.502	0.001
CK-MB(U/L)				
术前	23.18 $\pm$ 5.23	20.79 $\pm$ 3.78	2.117	0.037
术后	14.98 $\pm$ 6.12	10.46 $\pm$ 4.15	3.587	0.001
cTnT( $\mu\text{g/L}$ )				
术前	6.12 $\pm$ 2.54	3.91 $\pm$ 1.67	4.321	<0.001
术后	3.45 $\pm$ 1.14	2.30 $\pm$ 1.15	3.569	0.001

cTnT 水平均为年轻男性 AMI 患者 PCI 术后短期心血管事件发生的影响因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

本研究发现,年轻男性 AMI 患者血清 HFABP 水平明显高于健康人群,提示 HFABP 可能参与年轻男性 AMI 的发生,且患者 PCI 术治疗后血清 HFABP 水平明显降低,表明 HFABP 水平变化与心肌缺血再灌注有关。HFABP 是心肌细胞胞浆中含量丰富的小分子量蛋白质,当 AMI 发生时,心肌细胞因缺血缺氧受损, HFABP 可较早从心肌细胞胞质渗出,并释放至血液中,引起血清 HFABP 水平升高<sup>[9-10]</sup>。PCI 术治疗后,心肌缺血得到再灌注,心

表3 年轻男性AMI患者PCI术后短期心血管事件发生影响因素

Table 3 influencing factors of short-term cardiovascular events in young male patients with AMI after PCI

因素	赋值方法	$\beta$ 值	S.E. 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95%CI	P 值	
BMI	<24 kg/m <sup>2</sup> =1, ≥24 kg/m <sup>2</sup> =2	1.438	0.374	14.782	4.212	2.147~8.263	<0.001	
高脂血症	否=0, 是=1	1.461	0.365	16.024	4.311	2.435~7.631	<0.001	
植入支架数目	<2个=1, ≥2个=2	1.433	0.341	17.665	4.192	2.163~8.125	<0.001	
支架直径	<3 mm=1, ≥3 mm=2	1.403	0.352	15.889	4.068	2.078~7.963	<0.001	
HFABP	术前	≤平均值=1, ≥平均值=2	1.717	0.364	22.252	5.568	3.147~9.852	<0.001
	术后	≤平均值=1, ≥平均值=2	1.896	0.352	29.018	6.660	3.941~11.256	<0.001
GMP-140	术前	≤平均值=1, ≥平均值=2	1.732	0.371	21.787	5.650	2.942~10.852	<0.001
	术后	≤平均值=1, ≥平均值=2	1.784	0.341	27.368	5.953	3.125~11.341	<0.001
ITLN-1	术前	≤平均值=1, ≥平均值=2	-0.860	0.295	8.499	0.423	0.258~0.694	<0.001
	术后	≤平均值=1, ≥平均值=2	-0.700	0.274	6.531	0.496	0.314~0.785	<0.001
CK-MB	术前	≤平均值=1, ≥平均值=2	1.772	0.375	22.330	5.883	3.074~11.258	<0.001
	术后	≤平均值=1, ≥平均值=2	1.893	0.352	28.930	6.641	3.693~11.943	<0.001
cTnT	术前	≤平均值=1, ≥平均值=2	1.783	0.369	23.357	5.950	2.941~12.036	<0.001
	术后	≤平均值=1, ≥平均值=2	1.874	0.341	30.201	6.514	3.254~13.041	<0.001

肌细胞损伤得到良好抑制, HFABP 的释放减少, 血清 HFABP 水平降低<sup>[11-12]</sup>。本研究还发现, 年轻男性 AMI 患者血清 GMP-140 表现出与 HFABP 相同的变化趋势。GMP-140 是高度糖基化的单链跨膜糖蛋白, 由血小板从静息态转变为具有功能的活化血小板时释放, 其水平升高可促进白细胞与血小板的粘附, 并增加在血栓部位的聚集程度, 可促进血栓形成, 参与 AMI 的发生发展过程<sup>[13-14]</sup>。此外, 陈伟等<sup>[7]</sup>报道指出 ITLN-1 可通过调节血管内皮功能和炎症反应发挥防止心肌缺血受损的作用。本研究发现年轻男性 AMI 患者血清 ITLN-1 处于低表达状态, 通过 PCI 术治疗心肌恢复供血后其水平逐渐升高。可见 ITLN-1 参与年轻男性 AMI 患者心肌损伤过程。ITLN-1 是脂肪组织中表达的蛋白因子, 具有激活内皮一氧化氮合酶磷酸化的作用, 可促进血管扩张, 且能通过 AMPK 和 Akt 依赖的机制来发挥急性心肌缺血过程中心肌细胞凋亡的作用<sup>[15]</sup>。本研究通过相关性分析发现, 年轻男性 AMI 患者术前 HFABP、GMP-140 与心肌损伤标志物 CK-MB、cTnT 呈正相关, ITLN-1 与 CK-MB、cTnT 呈负相关, 说明上述指标均参与年轻男性 AMI 患者心肌损伤的发生发展, 可在一定程度上反映心肌损伤程度。

本研究结果中, 发现年轻男性 AMI 患者术后短期心血管事件发生率为 15.31%, 虽低于老年 AMI 患者的 40.00%, 其原因可能与患者年龄、生活习惯等有关<sup>[16]</sup>, 但仍会对患者预后造成严重影响。经多因素分析发现手术前后血清 HFABP、GMP-140、ITLN-1、CK-MB、cTnT 均为年轻男性

AMI 患者 PCI 术后发生短期心血管事件的影响因素。且本研究发现肥胖、合并高脂血症、置入支架数目 ≥2 个、支架直径 ≥3 mm 均会增加短期心血管事件发生风险, 对于存在上述因素的年轻男性 AMI 患者, 术后应加强相关治疗和干预, 以降低心血管事件发生风险, 改善预后。

综上可知, 年轻男性 AMI 患者血清 HFABP、GMP-140、ITLN-1 水平在 PCI 手术前后发生明显变化, 与短期心血管事件的发生密切相关。

### 参考文献

- [1] 郗汇聪, 陈礴, 候海文. 联合检测血清脂肪酸结合蛋白和微小 RNA-499 在急性心肌梗死预警中的价值[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(3): 266-268.
- [2] 安娟. 不同年龄男女两性急性心肌梗死患者危险因素的比较分析[D]. 天津医科大学, 2019.
- [3] Marquis-Gravel G, Zeitouni M, Kochar A, et al. Technical consideration in acute myocardial infarction with cardiogenic shock: A review of antithrombotic and PCI therapies [J]. Cathet Cardio Interv, 2020, 95(5): 924-931.
- [4] 林雪琴, 黄文娟. 经皮冠状动脉介入术后冠心病患者健康促进行为与健康信念的相关性研究[J]. 华南预防医学, 2019, 45(4): 309-313, 340.
- [5] 朱家平, 严能兵. 心型脂肪酸结合蛋白和钙卫蛋白联合检测在 ST 段抬高型急性心肌梗死中的应用价值[J]. 天津中医药, 2019, 36(1): 31-33.
- [6] 张蔚, 龚辰炜, 高京宏. 肉蔻五味丸联合替格瑞洛治疗急性非 ST 段抬高型心肌梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(12): 3534-3538.
- [7] 陈伟, 伍于斌. 血栓抽吸术联合 PCI 对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 ITLN-1 水平的影响[J]. 海南医学, 2019, 30(2): 175-179.

(下转第 1925 页)

## NIPT联合孕妇血清HGB、SF、TfR对胎儿 $\beta$ -地中海贫血的诊断价值

滕信刚 关艳梅 陈静\* 刘红

**[摘要]** 目的 分析无创产前检测(NIPT)联合孕妇血清血红蛋白(HGB)、铁蛋白(SF)及转铁蛋白受体(TfR)对胎儿 $\beta$ -地中海贫血( $\beta$ -地贫)的诊断价值。方法 选取北京华信医院2019年3月至2020年8月92例胎儿 $\beta$ -地贫孕妇,按照胎儿病情分为轻型组、中型组及重型组,并选取同期50例产检健康者(对照组),均行NIPT,同时检测孕妇血清HGB、SF、TfR,进行相关性分析,以受试者工作特征(ROC)曲线分析NIPT联合HGB、SF、TfR对胎儿 $\beta$ -地贫诊断效能。结果 HGB、SF水平:重型组<中型组<轻型组<对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );TfR水平:重型组>中型组>轻型组>对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );HGB、SF与胎儿 $\beta$ -地贫病情呈负相关( $P<0.05$ ),TfR与胎儿 $\beta$ -地贫病情呈正相关( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,NIPT、HGB、SF、TfR单独及联合诊断曲线下面积(AUC)依次为0.881、0.684、0.842、0.725、0.927。结论 孕妇血清HGB、SF、TfR水平与胎儿 $\beta$ -地贫密切相关,NIPT联合HGB、SF、TfR检测能够提高胎儿 $\beta$ -地贫诊断效能。

**[关键词]** 无创产前检测;胎儿; $\beta$ -地中海贫血;血红蛋白;铁蛋白;转铁蛋白受体

### Diagnostic value of NIPT combined with maternal serum HGB, SF and TfR for fetal $\beta$ -thalassemia

TENG Xingang, GUAN Yanmei, CHEN Jing\*, LIU Hong

(Beijing Huaxin Hospital, the First Affiliated Hospital of Tsinghua University, Beijing, China, 100016)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the diagnostic value of non-invasive prenatal testing (NIPT) combined with maternal serum hemoglobin (HGB), ferritin (SF) and transferrin receptor (TfR) for fetal  $\beta$ -thalassemia. **Methods** Ninety-two pregnant women with fetal  $\beta$ -thalassemia admitted to Beijing Huaxin Hospital were selected from March 2019 to August 2020, and they were divided into the mild group, the moderate group, and the severe group according to the fetal condition. Meanwhile, 50 healthy pregnant women were selected as the control group. All subjects underwent NIPT and the maternal serum levels of HGB, SF and TfR were detected, and the correlation analysis was performed. The receiver operating characteristic (ROC) curves were applied to analyze the diagnostic efficiency of NIPT combined with HGB, SF and TfR for fetal  $\beta$ -thalassemia. **Results** The levels of HGB and SF increased in the orders of the severe group < the moderate group < the mild group < the control group ( $P<0.05$ ), while the level of TfR decreased in the order of the severe group > the moderate group > the mild group > the control group ( $P<0.05$ ). HGB and SF were negatively correlated with fetal  $\beta$ -thalassemia ( $P<0.05$ ), and TfR was positively correlated with fetal  $\beta$ -thalassemia ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values of NIPT, HGB, SF, TfR alone and joint diagnosis were 0.881, 0.684, 0.842, 0.725 and 0.927, respectively. **Conclusion** Serum HGB, SF and TfR levels in pregnant women are closely related to fetal  $\beta$ -thalassemia. NIPT combined with HGB, SF and TfR can improve the diagnostic efficiency of fetal  $\beta$ -thalassemia.

**[KEY WORDS]** Non-invasive prenatal testing; Fetus;  $\beta$ -thalassemia; Hemoglobin; Ferritin; Transferrin receptor

基金项目:北京市自然科学基金(2018-BS-032)

作者单位:北京华信医院(清华大学第一附属医院),北京 100016

\*通信作者:陈静, E-mail:txghx656@163.com

胎儿 $\beta$ -地中海贫血( $\beta$ -地贫)属于染色体遗传病,可对胎儿健康造成危害。现阶段,临床主要采取羊膜腔穿刺术(利用基因检测技术获得诊断结果)对胎儿 $\beta$ -地贫进行产前诊断,但存在胎儿丢失、羊水泄露或者胎儿损伤等风险<sup>[1-2]</sup>。寻找安全性高且有效的方式进行胎儿 $\beta$ -地贫诊断具有重要意义。无创产前检测(Noninvasive prenatal testing, NIPT)由于对胎儿创伤小以及诊断准确性高等特点,逐渐成为了胎儿 $\beta$ -地贫产前诊断研究热点<sup>[3]</sup>。有报道称,胎儿 $\beta$ -地贫临床诊断与预后评估中,相关血清标志物水平检测起着重要作用<sup>[4]</sup>。红细胞关键组成成分为血红蛋白(Hemoglobin, HGB),其能有效反映贫血程度情况<sup>[5]</sup>。相关研究显示,铁蛋白(serum ferritin, SF)为机体之中贮存铁蛋白质,血液转运过程和SF以及转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)密切相关<sup>[6]</sup>。以往关于HGB、SF及TfR用于胎儿 $\beta$ -地贫的研究鲜少。本文主要探究NIPT联合孕妇血清HGB、SF、TfR对胎儿 $\beta$ -地贫的诊断价值,以期为该病产前筛查提供一定指导依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取北京华信医院2019年3月至2020年8月92例胎儿 $\beta$ -地贫孕妇。纳入标准:①经羊膜腔穿刺术检测胎儿 $\beta$ -地贫基因并分型,证实为胎儿 $\beta$ -地贫<sup>[7]</sup>;②单胎妊娠;③资料完整。排除标准:①其他溶血性贫血(包括镰状细胞贫血或者小细胞低血素贫血等)胎儿以及微缺失综合征胎儿;②夫妻双方之一存在染色体异常;③孕妇为 $\beta$ 地贫患者。根据《诸福棠实用儿科学》<sup>[7]</sup>有关标准,将其分为三个亚组:轻型组、中型组及重型组。并将同期50例产检健康者纳入对照组。所有研究对象认知正常,均签署研究知情同意书。研究符合《赫尔辛基宣言》原则。各组孕妇年龄、孕周等基线资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 4组基线资料比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周(周)
重型组	23	35.27 $\pm$ 4.05	15.08 $\pm$ 2.64
中型组	32	34.89 $\pm$ 4.01	15.37 $\pm$ 2.72
轻型组	37	35.96 $\pm$ 3.82	16.02 $\pm$ 2.53
对照组	50	34.58 $\pm$ 3.74	15.59 $\pm$ 2.68
<i>F</i> 值		0.953	0.682
<i>P</i> 值		0.417	0.564

### 1.2 方法

抽取孕妇空腹状态静脉血6 mL,分为两份。其中一份进行NIPT,以乙二胺四乙酸(Ethylene Diamine Tetraacetic Acid, EDTA)进行抗凝处理。通过DNA提取试剂盒(上海睿时生物科技有限公司)获得胎儿细胞外游离状态DNA(Cell free DNA, cfDNA)。通过聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)分析仪(型号:英德9700,河北德科机械科技有限公司)处理胎儿cfDNA,对其 $\beta$ 珠蛋白基因片段进行扩增;通过 $\beta$ -地贫基因检测试剂盒(上海朗赋实业有限公司),采取PCR-反向点杂交技术处理cfDNA扩增产物,并对胎儿 $\beta$ -地贫基因予以分型<sup>[8]</sup>。

另一份进行血清指标检测,采取高效离心机(型号:Avanti JXN-30/26,美国贝克曼库尔特有限公司)完成离心处理(2 500 r/min, 15 min)过程,然后分离血清样本,以电化学发光免疫分析仪(型号:罗氏Cobas e601,北京东方迈润医疗器械有限公司)与配套试剂盒进行HGB、SF水平测定;以酶联免疫吸附法进行TfR水平测定,相关试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司。

### 1.3 统计学处理

采取SPSS 20.0统计软件进行数据资料的处理,正态分布计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组比较使用单因素方差分析法,多组两两比较使用SNK检验法;相关性分析采取Spearman分析法;利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行诊断效能分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4组血清HGB、SF、TfR比较

HGB、SF水平:重型组<中型组<轻型组<对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );TfR水平:重型组>中型组>轻型组>对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.2 胎儿 $\beta$ -地贫病情与HGB、SF、TfR相关性分析

HGB、SF与胎儿 $\beta$ -地贫病情呈显著负相关( $r_1=-0.593$ ,  $r_2=-0.612$ ,  $P<0.05$ ),TfR与胎儿 $\beta$ -地贫病情呈显著正相关( $r=0.548$ ,  $P<0.05$ )。

### 2.3 NIPT联合HGB、SF、TfR对胎儿 $\beta$ -地贫诊断价值

NIPT联合HGB、SF、TfR诊断胎儿 $\beta$ -地贫的ROC分析曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.927,优于各指标单独诊断( $P<0.05$ )。见表3、图1。

表2 4组血清HGB、SF、TfR比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum HGB, SF and TfR among the four groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HGB(g/L)	SF( $\mu$ g/L)	TfR(mg/L)
重型组	23	90.76 $\pm$ 13.36 <sup>abc</sup>	42.27 $\pm$ 7.01 <sup>abc</sup>	4.92 $\pm$ 0.75 <sup>abc</sup>
中型组	32	100.45 $\pm$ 14.28 <sup>ab</sup>	46.83 $\pm$ 7.26 <sup>ab</sup>	4.28 $\pm$ 0.76 <sup>ab</sup>
轻型组	37	108.46 $\pm$ 16.35 <sup>a</sup>	52.19 $\pm$ 8.04 <sup>a</sup>	3.85 $\pm$ 0.57 <sup>a</sup>
对照组	50	119.85 $\pm$ 18.46	56.74 $\pm$ 8.23	2.76 $\pm$ 0.51
F值		19.728	22.057	75.506
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与轻型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与中型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

表3 NIPT联合HGB、SF、TfR诊断胎儿 $\beta$ -地贫ROC曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of NIPT combined with HGB, SF and TfR in the diagnosis of fetal  $\beta$ -thalassemia

变量	AUC	标准误	95%CI	敏感度	特异度	P值
NIPT	0.881	0.054	0.770-0.972	0.723	0.885	<0.001
HGB	0.684	0.061	0.537-0.786	0.623	0.718	0.012
SF	0.842	0.057	0.753-0.925	0.716	0.847	<0.001
TfR	0.725	0.059	0.603-0.871	0.645	0.806	0.002
四者联合	0.927	0.028	0.894-0.985	0.807	0.918	<0.001

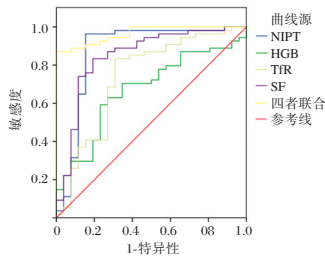


图1 NIPT、HGB、SF、TfR诊断胎儿 $\beta$ -地贫ROC曲线图

Figure 1 ROC curves of NIPT, HGB, SF and TfR for diagnosing fetal  $\beta$ -thalassemia

### 3 讨论

HGB可以和氧结合,具有运输氧与二氧化碳的作用,使血液呈现为红色,其组成包括珠蛋白及血红素。有报道称,贫血患者珠蛋白链合成受到珠蛋白基因缺失以及突变影响会发生障碍,导致HGB组成改变<sup>[9]</sup>。SF能够贮存铁,而铁为生成血红蛋白不可缺少的部分。血清内所含转铁蛋白和TfR均为复合物形式,其中80%左右TfR源于早期红细胞,如若铁含量不足与红细胞生成活性升高,将提高TfR合成水平,导致血清TfR浓度升高<sup>[10-11]</sup>。有研究指出,血清TfR水平出现异常时,将对幼红细胞吸收铁造成影响,导致血清SF减少,影响到造血功能,最终引发贫血<sup>[12]</sup>。相关研究表明,HGB可用于地贫的筛查<sup>[13]</sup>。本

研究发现,HGB、SF、TfR与胎儿 $\beta$ -地贫病情呈存在显著相关性,HGB、SF水平越低、TfR水平越高,胎儿病情越重,提示孕妇血清HGB、SF、TfR检测结果与胎儿 $\beta$ -地贫病情密切相关,可为胎儿 $\beta$ -地贫病情评估提供一定指导,与上述研究观点相符。可能由于孕妇血清内HGB、SF、TfR水平变化,可在一定程度上影响胎儿发育状况,因此孕妇血清指标的检测有利于胎儿 $\beta$ -地贫病情诊断。

近年来,随着分子生物学技术的飞速发展,NIPT已成为胎儿 $\beta$ -地贫的重要诊断手段。有研究指出,NIPT可准确检出染色体异常,诊断假阳性率低,可于胎儿染色体筛查中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。亦有报道称,在二代测序技术不断发展条件下,基于cfDNA的分子检测结果灵敏度得到了大大提升<sup>[15]</sup>。本研究发现,NIPT对胎儿 $\beta$ -地贫诊断敏感性与特异性相对较高,与上述研究观点相符,表明NIPT可获得良好的诊断效果。但本研究中NIPT诊断依然存在漏诊与误诊情况,可能与NIPT检测样本为孕妇血浆有关,孕妇外周血液中胎儿cfDNA含量较低,从而对NIPT结果造成影响。此外,有研究指出,孕5周后孕妇外周血里面存在特定胎儿cfDNA片段,这种现象将维持至孕妇分娩后1d,此后将迅速被产妇免疫功能系统廓清,其中部分cfDNA片段来自体内胎盘单元,根据孕妇情况(比如不同强度运动以及妊娠期合并症等),其所占比例产生生理性波动,有时胎盘源性cfDNA甚至可达35%<sup>[16]</sup>,影响到NIPT结果。有研究表明,单一指标在胎儿 $\beta$ -地贫诊断及临床预后评估方面具有局限性,有必要采用不同指标及技术进行联合诊断<sup>[17]</sup>。本研究ROC曲线分析结果显示,NIPT联合HGB、SF、TfR诊断AUC较高,为0.927,表明相较于各指标单独诊断,四者联合能够有效提高诊断效能,与上述研究观点基本相符。分析原因,联合诊断时,临床根据NIPT与孕妇血清指标(HGB、SF、TfR)检测结果,可从不同角度了解胎儿 $\beta$ -地贫发生情况,减弱了其他影响因素造成的干扰,因此诊断效能更高。

综上,孕妇血清HGB、SF、TfR水平变化与胎儿 $\beta$ -地贫病情程度显著相关,HGB、SF浓度越低、TfR浓度越高,胎儿 $\beta$ -地贫越严重;NIPT联合HGB、SF、TfR对胎儿 $\beta$ -地贫诊断效能更高,具有重要检测价值。



## 参考文献

- [1] Hamed EM, Meabed MH, Aly UF, et al. Recent Progress in Gene Therapy and Other Targeted Therapeutic Approaches for Beta Thalassemia [J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(16): 1603-1623.
- [2] Liu N, Hargreaves VV, Zhu Q, et al. Direct Promoter Repression by BCL11A Controls the Fetal to Adult Hemoglobin Switch [J]. *Cell*, 2018, 173(2): 430-442.
- [3] Yang L, Wu Y, Hu Z, et al. Simultaneous detection of fetal aneuploidy, de novo FGFR3 mutations and paternally derived  $\beta$ -thalassemia by a novel method of noninvasive prenatal testing [J]. *Prenat Diagn*, 2021, 41(4): 440-448.
- [4] 梁立阳, 方建培, 劳文芹, 等. 重型  $\beta$ -地中海贫血患儿血糖代谢异常状况及其与铁过载的关系 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(6): 419-422.
- [5] Guo W, Zhou Q, Jia Y, et al. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8371-8378.
- [6] Krawiec P, Pac-Kozuchowska E. Soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor/log ferritin index in diagnosis of iron deficiency anemia in pediatric inflammatory bowel disease [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(3): 352-357.
- [7] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 689-690.
- [8] 叶丽花, 潘慧娟, 胡君燕, 等. 920例地中海贫血基因突变类型分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(2): 247-250.
- [9] 杜萌. Hb E/ $\beta$ -地贫患者胎儿血红蛋白相关数量性状位点多态性分析及造血干细胞体外培养 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2017.
- [10] Næss-Andresen ML, Eggemoen ÅR, Berg JP, et al. Serum ferritin, soluble transferrin receptor, and total body iron for the detection of iron deficiency in early pregnancy: a multi-ethnic population-based study with low use of iron supplements [J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(3): 566-575.
- [11] Suega K, Kandarini Y, Tubung J. Role of Soluble Transferrin Receptor and Transferrin Receptor-Ferritin Index to Detect Iron Deficiency Anemia in Regular Hemodialysis Patients [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(1): 97-102.
- [12] Gebremedhin S. Soluble transferrin receptor level, inflammation markers, malaria, alpha-thalassemia and selenium status are the major predictors of hemoglobin in children 6-23 months in Malawi [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(8): 4601-4610.
- [13] 曾思强, 向华国, 曾锦婷, 等. 血常规参数联合红细胞脆性在珠蛋白生成障碍性贫血初筛中的应用研究 [J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(6): 787-788.
- [14] Jiang F, Liu W, Zhang L, et al. Noninvasive prenatal testing for  $\beta$ -thalassemia by targeted nanopore sequencing combined with relative haplotype dosage (RHDO): a feasibility study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5714.
- [15] Xiong L, Barrett AN, Hua R, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal inheritance of maternal  $\beta$ -thalassaemia mutations using targeted sequencing and relative mutation dosage: a feasibility study [J]. *BJOG*, 2018, 125(4): 461-468.
- [16] Yu W, Lv Y, Yin S, et al. Screening of fetal chromosomal aneuploidy diseases using noninvasive prenatal testing in twin pregnancies [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019, 19(2): 189-196.
- [17] Khosravi MA, Abbasalipour M, Concordet JP, et al. Targeted deletion of BCL11A gene by CRISPR-Cas9 system for fetal hemoglobin reactivation: A promising approach for gene therapy of beta thalassemia disease [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854: 398-405.
- [8] Jneid H, Addison D, Bhatt DL, et al. 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(16): 2048-2090.
- [9] 段长恩, 周朝元, 刘晓晨, 等. 血清心型脂肪酸结合蛋白在风湿性心脏病患者心功能评估中的应用价值 [J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(2): 125-128.
- [10] 姚玉淑. 联合多因子检测在急性心肌梗死诊断中的临床应用价值研究 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2018, 39(1): 1146-1147.
- [11] 吕珩, 鲍丽刚. 不同比例 n-6 和 n-3 多不饱和脂肪酸调控 NT-proBNP 和 hFABP 保护急性心肌梗死后的心肌损伤 [J]. *中国现代医生*, 2019, 57(25): 42-47, 53, 封3.
- [12] Haybar H, Assareh AR, Mohammadzadeh M, et al. Relationship Between Level of Heart Type Fatty Acid Binding Protein (Before and after Procedures) with Acute Renal Failure after PCI in Patients Under PCI [J]. *Cardio Hemat Disord Drug Targets*, 2020, 20(1): 41-46.
- [13] 许颖智, 王晓玲, 庞树朝, 等. 气滞血瘀与气虚血瘀心肌梗死大鼠模型的生物学标记物表达差异 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(18): 1606-1610.
- [14] 王辉. 阿替普酶联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死的疗效及对血 GDF-15, GMP-140, sCD40L 水平的影响 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2019, 28(4): 490-494.
- [15] Sadic LA, Nicoloso SM, Gupta OT, et al. Joint analysis of left ventricular expression and circulating plasma levels of Omentin after myocardial ischemia [J]. *Cardio Diabetol*, 2017, 16(1): 87.
- [16] 胡法国, 张莹, 马翔宇. 经皮冠状动脉介入治疗对老年急性心肌梗死患者心血管事件的影响及相关因素研究 [J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(2): 167-170.

(上接第 1921 页)

## DCP、CEA联合VEGF检测对原发性肝癌的诊断价值

李艳萌 吴西彩\* 秦燕 律洁

**[摘要]** **目的** 探讨异常凝血酶原(DCP)、癌胚抗原(CEA)及血管内皮生长因子(VEGF)对原发性肝癌的诊断价值。**方法** 采用酶联免疫吸附法检测本院收治的114例原发性肝癌、52例慢性乙型肝炎、42例肝硬化患者及40例健康体检者的血清DCP、CEA及VEGF水平。采用Logistic回归分析筛选具有诊断价值的指标。然后得出回归方程,最后采用ROC曲线评价回归方程的最佳诊断分界值及诊断效能。**结果** 与非肝癌组患者相比,肝癌组患者血清DCP、CEA及VEGF水平明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。肝癌组、肝炎组、肝硬化组及健康对照组血清DCP、CEA及VEGF水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。肝癌组患者血清DCP、CEA及VEGF水平明显高于肝炎组、肝硬化组及健康对照组,而健康对照组患者上述血清指标较肝癌组、肝炎组及肝硬化组明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic回归分析表明,血清DCP、CEA及VEGF水平升高与原发性肝癌发生密切相关。ROC分析结果提示DCP、CEA及VEGF的AUC分别为0.812、0.809、0.742,预测概率AUC为0.909,相较于单个指标显著提升,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。DCP、CEA、VEGF及联合预测概率的敏感度分别为83.2%、78.4%、70.2%及96.3%,特异度分别为79.3%、76.6%、75.8%及87.9%。DCP、CEA和VEGF最佳诊断界值分别为78.2 mAu/mL、7.9 ng/mL和182.32 ng/L。**结论** 血清DCP、CEA及VEGF水平对原发性肝细胞癌具有一定的诊断价值,相较于单个指标,联合检测可明显提升诊断效能。

**[关键词]** 异常凝血酶原; 癌胚抗原; 血管内皮生长因子; 原发性肝癌

### Study on the diagnostic value of DCP、CEA and VEGF in primary liver cancer

LI Yanmeng, WU Xicai\*, QIN Yan, LV Jie

(Department of Laboratory Medicine, Rizhao People's Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276800)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the diagnostic value of abnormal prothrombin (DCP), carcino-embryonic antigen (CEA) and vascular endothelial growth factor (VEGF) for primary liver cancer. **Methods** The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of DCP, CEA and VEGF in 114 patients with primary liver cancer, 52 patients with chronic hepatitis B, 42 patients with liver cirrhosis and 40 healthy subjects. Logistic regression analysis was used to screen indicators with diagnostic value. Then the regression equation is obtained, and the ROC curve was used to evaluate the best diagnostic cut-off value and diagnostic efficiency of the regression equation. **Results** Compared with patients in the non-liver cancer group, serum DCP, CEA and VEGF levels in the liver cancer group were significantly higher, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of serum DCP, CEA and VEGF in liver cancer group, hepatitis group, liver cirrhosis group and healthy control group were significantly different ( $P<0.05$ ). The serum levels of DCP, CEA and VEGF in liver cancer group were significantly higher than those in hepatitis group, liver cirrhosis group and healthy control group, while those in healthy control group were significantly lower than those in liver cancer group, hepatitis group and liver cirrhosis group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the increase of serum DCP, CEA and VEGF levels is closely related to the occurrence of primary liver cancer. ROC analysis results showed that the AUC of DCP, CEA and VEGF were 0.812, 0.809,

作者单位:日照市人民医院检验科,日照,山东 276800

\*通信作者:吴西彩, E-mail: rzsrmyjyk@163.com

0.742, respectively, and the predicted probability AUC was 0.909, which was significantly higher than that of a single indicator, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The sensitivities of DCP, CEA, VEGF and the combined prediction probability were 83.2%, 78.4%, 70.2% and 96.3%, and the specificities were 79.3%, 76.6%, 75.8% and 87.9%, respectively. The best diagnostic cut-off values for DCP, CEA and VEGF were 78.2 mAu/mL, 7.9 ng/mL and 182.32 ng/L, respectively. **Conclusion** Serum levels of DCP, CEA and VEGF have certain diagnostic value for primary hepatocellular carcinoma. The combined detection of the three can significantly improve the diagnostic efficiency.

**[KEY WORDS]** Des- $\gamma$ -carboxyl prothrombin; Carcinoembryonic antigen; Vascular endothelial growth factor; Primary liver cancer

原发性肝癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一,根据2018年我国癌症中心数据<sup>[1]</sup>,在成年男性患者中,原发性肝癌的发病率约为12.72%,而由肝癌导致患者死亡率居于第二位。然而,原发性肝癌早期临床表现不明显,早期诊断和治疗率偏低<sup>[2]</sup>,因此寻找一种安全、经济、便捷的早期筛查手段对于原发性肝癌的早期诊断和治疗具有重要临床意义。近年来,各种新型的血清肿瘤标志物层出不穷,成为原发性肝癌早期诊断的有效辅助手段。特别是异常凝血酶原(Des- $\gamma$ -carboxyl prothrombin, DCP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等有望成为原发性肝癌诊断的重要血清标志物。然而,上述标志物的特异度和灵敏度均存在一定不足,单独使用某一种血清标志物对原发性肝癌的早期诊断价值有限,且目前以上血清标志物在不同肝脏疾病间的比较研究相对较少<sup>[3-4]</sup>。本研究旨在通过比较DCP、CEA及VEGF在不同肝脏疾病间水平差异,并考察上述血清指标对早期原发性肝癌的诊断价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取本院2019年1月至2020年12月收治的原发性肝癌(肝癌组)、慢性乙型病毒性肝炎(肝炎组)和肝硬化(肝硬化组)患者作为研究对象。将肝癌组作为观察组,肝炎组和肝硬化组作为非肝癌组。纳入标准:①原发性肝癌临床诊断经病理学检查证实,并符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》<sup>[5]</sup>中的相关标准;②慢性乙型病毒性肝炎和肝硬化临床诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》<sup>[6]</sup>中的相关标准;③所有患者均为首次就诊,诊断前未行相关临床治疗。排除标

准:①患者伴有获得性人类免疫缺陷性疾病等自身免疫障碍性疾病;②患者伴有肝外恶性肿瘤性疾病;③患者临床资料数据不全或缺失。根据上述纳排标准共计入选肝癌组患者114例,非肝癌组患者94例,包括肝炎组患者52例,肝硬化组患者42例。另选择同期于本院健康体检者40例作为健康对照组。由于本研究为回顾性分析,客观上不可能获得受试者的知情同意且该临床研究对受试者几乎没有风险,经院伦理委员会审查和批准后免于受试者的知情同意。

### 1.2 DCP、CEA及VEGF检测方法

患者于清晨空腹状态下采集静脉血5~10 mL,在2 h内送至本院检验科,由专业技术人员严格按照仪器操作规范和试剂盒说明书进行检测。采用酶联免疫吸附法对人血DCP、CEA及VEGF水平进行检测,DCP、CEA及VEGF试剂盒均购自上海臻科生物科技有限公司。采用Thermo K3型全自动酶标仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]对样本进行分析。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件对数据进行分析;计数资料采用 $n$ 或(%)表示,组间比较采用卡方检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用方差分析;采用MedCalc 19.0软件行受试者工作特征曲线(ROC)分析各因素的预测能力,并计算血清指标的曲线下面积(AUC),灵敏度、特异度,以 $AUC > 0.5$ 作为有无预测价值的指标界点, $AUC > 0.9$ 时认为有较高的诊断价值;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组受试者人口学特征比较

各组间性别、年龄及体重指数人口学特征比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 各组受试者性别、年龄及体重指数分布特征比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of distribution characteristics of gender, age and body mass index of subjects in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )
肝癌组	114	81/33	55.85±7.43	22.39±5.46
肝炎组	52	34/18	55.02±7.63	24.48±6.74
肝硬化组	42	32/10	55.35±8.35	23.79±3.93
健康对照组	40	26/14	55.46±7.79	23.11±6.57
<i>F</i> / $\chi^2$ 值		1.815	0.808	1.784
<i>P</i> 值		0.612	0.490	0.151

## 2.2 各组受试者血清DCP、CEA及VEGF水平比较

### 2.2.1 肝癌组和非肝癌组患者血清DCP、CEA及VEGF水平比较

与非肝癌组患者相比,肝癌组患者血清水平明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 肝癌组和非肝癌组患者血清DCP、CEA及VEGF水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum DCP, CEA and VEGF levels between liver cancer group and non-liver cancer group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	DCP(mAU/mL)	CEA(ng/mL)	VEGF(ng/L)
肝癌组	187.21±55.42	10.46±2.03	252.00±105.73
非肝癌组	27.82±8.70	2.36±0.57	144.75±51.94
<i>t</i> 值	32.830	44.107	10.367
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01

### 2.2.2 肝癌组、肝炎组、肝硬化组及健康对照组血清DCP、CEA及VEGF水平比较

四组患者血清DCP、CEA及VEGF水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中,肝癌组患者血清DCP、CEA及VEGF水平明显高于肝炎组、肝硬化组及健康对照组,而健康对照组患者上述血清指标较肝癌组、肝炎组及肝硬化组明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

## 2.3 二元Logistic回归分析

将肝癌组和非肝癌组作为因变量,以血清DCP、CEA及VEGF水平作为自变量,进一步行二元Logistic回归分析,结果表明,血清DCP、CEA及VEGF水平升高与原发肝癌发生密切相关。见表4。

表4 Logistic回归分析结果

Table 4 Logistic regression analysis results

检测变量	AUC	标准差	<i>P</i> 值	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	最佳诊断界值
DCP	0.812	0.029	0.000	0.756~0.868	83.2	79.3	78.2
CEA	0.809	0.027	0.000	0.756~0.863	78.4	75.8	7.9
VEGF	0.742	0.031	0.000	0.681~0.804	70.2	87.9	182.32
联合预测概率	0.909	0.018	0.000	0.874~0.944	96.3	76.6	

表3 各组患者血清DCP、CEA及VEGF水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum DCP, CEA and VEGF levels in each group of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

血清指标	DCP(mAU/mL)	CEA(ng/mL)	VEGF(ng/L)
肝癌组	187.21±55.42	10.46±2.03	252.00±105.73
非肝癌组	27.82±8.70	2.36±0.57	144.75±51.94
肝炎组	31.24±8.21	2.61±0.48	160.34±49.38
肝硬化组	28.00±5.91	2.49±0.55	171.54±43.72
健康对照组	25.29±5.82 <sup>abc</sup>	1.88±0.37 <sup>abc</sup>	96.35±22.40 <sup>abc</sup>
<i>F</i> 值	57.194	72.958	46.267
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01

注:与肝癌组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与肝炎组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与肝硬化组相比,<sup>c</sup> $P < 0.05$

## 2.4 ROC曲线分析

ROC曲线分析结果提示,DCP、CEA及VEGF的AUC分别为0.812、0.809、0.742,预测概率AUC为0.909,相较于单个指标显著提升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5和图1。

表5 血清DCP、CEA及VEGF水平指标的AUC

Table 5 AUC of serum DCP, CEA and VEGF levels

因素	$\beta$ 值	S.E.	Wald值	<i>r</i> 值	95%CI	<i>P</i> 值
DCP(mAu/mL)	1.232	0.429	8.254	3.427	1.479~7.940	0.004
CEA(ng/mL)	1.679	0.440	14.562	5.360	2.263~12.697	0.000
VEGF(ng/L)	0.687	0.349	3.870	1.988	1.003~3.940	0.049
常数	13.897	1.995	48.532	39.291		0.000

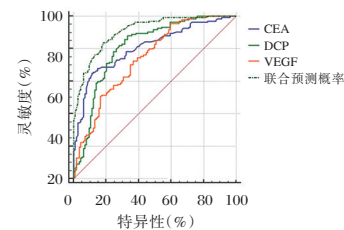


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

原发性肝癌已经成为我国成年男性患者发病率排名第三的恶性肿瘤性疾病<sup>[1]</sup>。目前早期原发性肝癌的主要治疗方法包括手术切除、肝脏移植及射频消融等,然而原发性肝癌发病具有隐匿性,确诊时多处于中晚期,错过最佳治疗时机。根据

我国《原发性肝癌诊疗规范(2019版)》<sup>[7]</sup>,早期的筛查和诊断手段主要包括影像学和血清肿瘤标志物检查,但仍然存在一定的漏诊的风险,其中甲胎蛋白作为传统的肝癌血清肿瘤标志物,受临床的干扰因素较多,有研究表明<sup>[8]</sup>,肝癌患者中仍有30%~40%的患者甲胎蛋白呈阴性或者正常。因此,如何提高血清肿瘤标志物对肝癌的诊断效能成为目前迫切需要解决的问题。

肝细胞癌可使 $\gamma$ -谷氨酸羧化酶不能正常翻译凝血酶原前体的N端氨基酸,导致不能与钙离子结合,从而形成一种没有凝血功能的物质,称为DCP。DCP最初由Liebman等<sup>[9]</sup>在原发性肝癌患者血清中检测到,而在非肝癌患者血清中含量则很低,因此将其作为原发性肝癌早期诊断指标之一。本研究发现,在肝硬化、肝炎及健康受试者间,虽然DCP呈递减趋势,然而差异并无统计学意义,而肝癌患者血清DCP则明显高于其他三组,差异有统计学意义,这提示DCP单独检测可为肝癌患者诊断提供依据。在ROC分析中,DCP诊断原发性肝癌的敏感性和特异度分别为83.2%和79.3%。邹珍珍等<sup>[10]</sup>等研究发现DCP在诊断原发性肝癌的敏感度和特异度分别为81.6%和88.2%,与本研究结果较为一致。郑海伦等<sup>[11]</sup>研究中发现,DCP单独检测时诊断原发性肝癌的敏感度和特异度分别为90.0%和97.3%,不同研究间DCP在诊断原发性肝癌敏感度和特异度差异,可能与非肝癌组患者的病种构成不同有关。卫荣荣等<sup>[12]</sup>进一步研究发现,原发性肝癌DCP的最佳诊断界值为61 mAU/mL,这与本研究较为一致。然而目前对于肝恶性肿瘤细胞是如何大量产生DCP并释放入血的具体机制研究仍不十分清楚。

CEA作为一种首先从结肠癌组织中提取到一种肿瘤抗原,与消化道恶性肿瘤发生具有密切关系。本研究中CEA诊断原发性肝癌的敏感度和特异度高于李嘉妍等<sup>[13]</sup>报道的52.7%和39.8%,引起该差异的主要原因可能是入组患者的肝功能分级和患者样本数导致。有研究表明<sup>[14]</sup>,肝脏在CEA的代谢过程中发挥重要作用,动物研究发现血液中的CEA可被Kupffer细胞摄取并转移至肝细胞内,而该过程中,Kupffer细胞内可被CEA诱导产生一系列细胞因子,这些因子已经被证实可促进肿瘤细胞的迁移和黏附。

VEGF最早由Senger等<sup>[15]</sup>在动物研究中发现,是一种由肿瘤细胞分泌的含糖蛋白质,具有刺激血管内皮生长,促进新生血管生成的作用,肿瘤细胞的增殖过程中均可诱导VEGF的产生并释放入血。本研究发现,VEGF对原发性肝癌的诊断具有较高的临床价值。这与卢凌鹏等<sup>[16]</sup>研究结果较为一致。而梁宁林等<sup>[17]</sup>进一步研究表明,VEGF在原发性肝癌时的最佳诊断界值为195.38 ng/L,这与本研究较为一致。VEGF与恶性肿瘤的大小、病理分期及病情进展程度密切相关,其主要机制可能是VEGF通过激活血管内皮细胞的酶结合受体,诱导相关信号转导通路促进血管内皮细胞生长、浸润,并增加血管通透性,最终导致肿瘤血管生长。

综上所述,血清DCP、CEA及VEGF水平对原发性肝细胞癌具有一定的诊断价值,相较于单个指标,联合检测可明显提升诊断效能。在临床实际工作中应建立多指标、多参数、多维度的联合检测机制以实现早期原发性肝癌的诊断。

## 参考文献

- [1] 陈万青,李贺,孙可欣,等. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018,40(1): 5-13.
- [2] 《原发性肝癌诊疗规范(年版)》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中国临床医学, 2020,27(1): 140-156.
- [3] 陆伦根. 原发性肝癌的早期筛查及诊断[J]. 临床肝胆病杂志, 2017,33(7):1257-1261.
- [4] 陈小炎,刘也夫. 血清肿瘤标志物在原发性肝癌诊断中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019,27(9):1625-1629.
- [5] 柳健,谭诗云,李明,等. 原发性肝癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2016,45(10):12-15+34.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2017,25(12):886-895.
- [7] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J]. 中国病毒病杂志, 2015,5(6):401-424.
- [8] 申燕军,陈京龙,李文东,等. 血清甲胎蛋白在TACE联合RFA治疗原发性肝癌的预后作用评价[J]. 医学综述, 2018,24(2):378-383.
- [9] Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Desgamma-carboxy (abn-ornal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 1984,310(22):1427-1431.
- [10] 邹珍珍,王坤,何璐,等. 异常凝血酶原和甲胎蛋白联合检测在原发性肝癌中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2019,16(12):1771-1773.

(下转第1934页)

## β<sub>2</sub>-肾上腺素能受体对心肌炎大鼠炎症因子的调节机制

孙艳艳<sup>1</sup> 田洪森<sup>1\*</sup> 程浩洋<sup>1</sup> 李亚<sup>2</sup> 宋志远<sup>3</sup> 沈玉珏<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 研究β<sub>2</sub>-肾上腺素能受体对心肌炎大鼠炎症因子的影响和调节机制。方法 通过 Freund's adjuvant (CFA) 及猪心肌球蛋白 (PCM) 感染易致敏的 Lewis 大鼠, 构建 EAM 大鼠模型, 并随机分为对照组、自身免疫性心肌炎组 (EAM 组) 和 β-肾上腺素能受体拮抗剂处理的自身免疫性心肌炎组 (EAM+PRO 组)。采用 Trizol 法提取总 RNA; RT-PCR 法检测 β<sub>2</sub>-AR 的 mRNA 表达; HE 染色检测大鼠的心肌组织炎症浸润情况; ELISA 法检测 IL-1β、IL-6、TNF-α、MCP-1 和 ICAM-1 水平; RIPA 法提取总蛋白; 蛋白质免疫印迹法检测 NLRP3、IL-18 和 Caspase-1 蛋白的表达量。结果 与对照组相比, EAM 组大鼠的心率、LVIDd 和 LVIDs 指标显著增加, EF 和 FS 指标则显著降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); EAM 组大鼠中 β<sub>2</sub>-AR 的 mRNA 表达量显著上调 ( $P < 0.05$ ); 与 EAM 组相比, 拮抗剂组 (EAM+PRO) β<sub>2</sub>-AR 的 mRNA 表达量显著下调, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); EAM 组大鼠心肌组织的炎症浸润程度明显高于对照组, EAM+PRO 组炎症浸润程度显著低于 EAM 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组相比, EAM 组的 NLRP3、Caspase-1 和 IL-18 的蛋白表达量均显著上调 ( $P < 0.05$ ), EAM 组大鼠中 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的含量均显著升高 ( $P < 0.05$ ), EAM 组大鼠中 MCP-1 和 ICAM-1 的含量均显著升高 ( $P < 0.05$ )。与 EAM 组相比, EAM+PRO 组大鼠 NLRP3、Caspase-1 和 IL-18 蛋白的表达量均显著下调 ( $P < 0.05$ )。结论 EAM 可能促进大鼠心肌细胞中 β<sub>2</sub>-AR 的表达, 并促进 NLRP3 的表达从而上调 Caspase-1 的表达; Caspase-1 又会导致 IL-18 的激活并释放到细胞外, 引起细胞趋化因子 MCP-1 和粘附分子 ICAM-1 等分泌增加, 这可能会引起心脏炎症及心功能的改变。

**[关键词]** β<sub>2</sub>-肾上腺素能受体; β<sub>2</sub>-AR; 心肌炎; 炎症因子

### Mechanism of β<sub>2</sub>-adrenergic receptors on inflammatory factors in rats with myocarditis

SUN Yanyan<sup>1</sup>, TIAN Hongsen<sup>1\*</sup>, CHENG Haoyang<sup>1</sup>, LI Ya<sup>2</sup>, SONG Zhiyuan<sup>3</sup>, SHEN Yujue<sup>1</sup>

(1. Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China, 056000; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei, China, 056000; 3. Department of Neurosurgery, Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China, 056000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the effect of β<sub>2</sub>-adrenergic receptors on the inflammatory factors in rats with myocarditis and its regulatory mechanism. **Methods** An EAM model in Lewis rats was established by immunized with Freund's adjuvant (CFA) and porcine cardiac myosin (PCM). The model was randomly divided into the control group, the autoimmune myocarditis group (EAM group) and the autoimmune myocarditis group (EAM+PRO group) treated with β<sub>2</sub>-adrenergic receptor antagonist. Total RNA was extracted by Trizol method, mRNA expression of β<sub>2</sub>-AR was detected by RT-PCR, myocardial inflammatory infiltration was detected by HE staining. The levels of IL-1β, IL-6, TNF-α, MCP-1 and ICAM-1 were detected by ELISA, and total protein was extracted by RIPA, the expression level of NLRP3, IL-18 and Caspase-1 were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the heart rate, LVIDd and LVIDs

基金项目:河北省卫生厅基金项目(20210477)

作者单位:1. 邯郸市中心医院心血管内科二病区,河北,邯郸 056000

2. 河北工程大学附属医院心内科,河北,邯郸 056000

3. 邯郸市中心医院神经外科三科,河北,邯郸 056000

\*通信作者:田洪森, E-mail: tianhs1967@sina.com

indexes of rats in the EAM group increased significantly, while the EF and FS indexes decreased significantly. The difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the mRNA expression of  $\beta_2$ -AR in the EAM group was significantly increased ( $P<0.05$ ). Compared with the EAM group, the antagonist group (EAM+PRO)  $\beta_2$ -AR mRNA expression was significantly decreased, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The inflammatory infiltration degree of cardiac muscle in the EAM group was significantly higher than that in the control group, and the inflammatory infiltration degree in EAM+PRO group was significantly lower than that in the EAM group ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, NLRP3, caspase-1 and IL-18 protein expression level in the EAM group were significantly increased ( $P<0.05$ ), and the content of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in the EAM group significantly increased ( $P<0.05$ ). The contents of MCP-1 and ICAM-1 in the EAM group were significantly increased ( $P<0.05$ ). Compared with the EAM group, the expression levels of NLRP3, Caspase-1 and IL-18 protein in the (EAM+PRO) group were significantly decreased ( $P<0.05$ ). **Conclusion** EAM may promote the expression of  $\beta_2$ -AR in rat cardiomyocytes, and promote the expression of NLRP3, thereby up-regulating the expression of Caspase-1. Caspase-1 in turn leads to the activation and release of IL-18, causes increased secretion of cell chemokines MCP-1 and adhesion molecule ICAM-1, which may cause cardiac inflammation and changes in cardiac function.

**[KEY WORDS]**  $\beta_2$ -adrenergic receptor;  $\beta_2$ -AR; Myocarditis; Inflammatory factors

心肌炎是心脏病理免疫过程中的临床和组织学表现。心脏中的免疫反应会导致心肌细胞的结构和功能异常,进而导致区域或整体收缩障碍等系统疾病<sup>[1]</sup>。心肌炎可由多种感染性病原体引起,包括病毒、细菌、衣原体、立克次体、真菌和原生动物的毒性作用和超敏反应<sup>[2]</sup>。急性心肌炎患者常表现出胸痛、呼吸困难或心脏非特异性症状,慢性心肌炎患者中也可能发生免疫性心脏损伤和心功能障碍。目前,心肌炎的治疗虽然随着科学技术的提高有所改善,但是其发展机理和其对炎症反应的调节机制尚不清楚。心脏中肾上腺素受体主要包括 $\alpha$ -肾上腺素受体(Adrenergic Receptors,  $\alpha$ -AR)和 $\beta$ -肾上腺素受体(Adrenergic Receptors,  $\beta$ -AR),其中 $\beta$ -AR所占比例较多且介导着心脏的主要功能<sup>[3]</sup>。心脏中的 $\beta$ -AR会引起心率增加, $\beta$ -AR也可通过偶联Gs蛋白激活腺苷酸环化酶(Adenylate cyclase, AC)促进cAMP生成,进而通过造成钙超载等机制,从而降低心肌细胞的存活、引起心脏毒性<sup>[4]</sup>。研究表明,自身免疫性心肌炎(autoimmune myocarditis, EAM)大鼠模型是研究心肌细胞损伤及免疫应答机制的重要模型,因此,本研究旨在探索 $\beta_2$ -肾上腺素能受体对心肌炎大鼠炎症因子的影响和调节机制,以期能为心肌炎的发展机制和治疗提供参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验试剂

Freund's adjuvant(CFA, Sigma Aldrich, F5881),

猪心肌肌球蛋白(PCM, Sigma Aldrich, M0531), propranolol (PRO, Sigma Aldrich, 222984), TRIzol (Thermo Fisher Scientific, 15596026), Takara 试剂盒 (Takara Biochemicals, DRR096A), 抗 NLRP3 (SantaCruz Biotechnology, sc-134306), Caspase-1 (Abcam, ab74279), IL-18 (SantaCruz Biotechnology, sc-517545), GAPDH (SantaCruz Biotechnology, sc-293335), IgG (Santa Cruz Biotechnology, sc-2004), ECL 蛋白质印迹检测试剂 (Thermo Fisher Scientific, 35050)。

### 1.2 动物模型建立和分组

本实验通过 Freund's adjuvant(CFA)及猪心肌肌球蛋白(porcine cardiac myosin, PCM)感染易致敏的 Lewis 大鼠,构建 EAM 大鼠模型<sup>[5]</sup>。从 Weitonglihua 实验动物技术公司购买 6 周龄的 SPF Lewis(SCXK 2012-0001)大鼠;在自然光照条件下饲养大鼠,温度 20~30℃,空气流通,期间大鼠可自由进食、进水;然后将大鼠随机分为 3 组:对照组、自身免疫性心肌炎组(EAM 组)和 $\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂处理的自身免疫性心肌炎组(EAM+PRO 组)。将纯化的猪心肌肌球蛋白(PCM)以 2 g/L 的浓度溶于 0.15 mol/L 的 PBS 溶液中,将溶液在无菌条件下与 1:1 的 Freund's adjuvant(CFA)充分混合并完全乳化,再将 EAM 大鼠在第 1 天和第 8 天按 200  $\mu$ L/只的剂量从大鼠皮下注射至双侧腋窝和腋窝以造模。对照组大鼠注射不含肌球蛋白的 PBS 与 CFA 乳浊液, EAM+PRO 组的 EAM 大

鼠于造模后腹腔内注射 100 μL/只/天的 propranolol (PRO, 普萘洛尔溶于生理盐水中, 终浓度为 0.6%); 21 天后对各组大鼠行超声心动图检测, 并断头处死后取样进行后续实验研究。

### 1.3 RNA 提取和 RT-PCR 检测

通过 Trizol 法提取大鼠心肌组织细胞中总 RNA, 然后将纯化的 RNA 反转录为 cDNA。通过 RT-PCR 鉴定 β2-AR 的表达量, Takara 实时 PCR 试剂盒定量 β2-AR 的 mRNA 表达。PCR 程序为: 95℃ 下进行 10 min 的预热程序, 通过 Icyler (Bio-Rad) 在 95℃ 进行 15 秒, 在退火温度下延伸 1 min 并采用 40 个循环反应。用于本实验的因为序列如下: β2-AR, F-5'-CAGCAAAGGGACGAGGTG-3', R-5'-AAGTAATGGCAAAGTAGCG-3'; GAPDH, F-5'-CGTGCCTGACATTAAGGAG-3', R-5'-GG AAGGAAGGCTGGAAGAG-3'。

### 1.4 ELISA 法检测蛋白表达水平

将各组大鼠的血浆匀浆后取上清液 (10, 000 rpm/min 离心 3 min), 用 ELISA 试剂盒对上清液中的白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、人巨噬细胞趋化蛋白-1 (Human macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1) 和细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 进行检测和分析; 所有 ELISA 操作均采用试剂盒提供的说明方法, 然后使用 SAFIRE 平板读数器 (450 nm) 读板, 并计算 IL-1β、IL-6、TNF-α、MCP-1 和 ICAM-1 的含量。

### 1.5 蛋白质免疫印迹分析

用 RIPA 法提取大鼠心肌组织细胞中总蛋白, 于 4℃ 10, 000 g 离心 5 min。BCA 测定法测量蛋白质含量, 用 8~12% SDS-PAGE 分离蛋白质样品 (50 μg), 并转移到硝酸纤维素膜上。然后将膜在 5% BSA 的 TBST 中封闭, 并与以下第一抗体在 4℃ 下孵育过夜: NLRP3 (1:1 000)、IL-18 ((1:1 000)、Caspase-1 (1:1 000) 和 GAPDH (1:2 000); 然后将膜用 TBST 洗涤, 并与 HRP 偶联的山羊抗兔 IgG (1:5 000) 或 HRP 偶联的山羊抗小鼠在 37℃ 孵育 1 小时。使用 ECL 蛋白质印迹检测试剂观察蛋白质条带, 并计算灰度值。

### 1.6 数据处理与统计分析

使用 SPSS 软件 21.0 进行数据统计分析, 数据

均进行正态分布检验, 以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 行 *t* 检验, 多组间行单因素方差分析及 LSD 事后检验比较组间差异, *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 心肌炎大鼠建模及超声心动图检测

与对照组相比, EAM 组大鼠的心率、LVIDd 和 LVIDs 指标均显著升高 (*P* < 0.05), EF 和 FS 指标均显著降低 (*P* < 0.05)。见表 1。

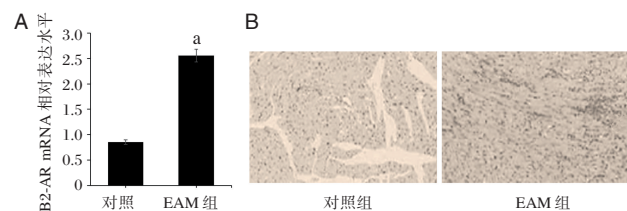
表 1 各组大鼠超声心动图检测 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Echocardiographic detection of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组	EAM 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
心率(次/分钟)	463.20±12.72	696.40±12.34	29.43	0.000
EF (%)	38.02±1.11	61.82±1.21	35.69	0.000
FS (%)	57.92±2.57	34.40±1.51	17.64	0.000
LVIDd(mm)	5.20±0.22	6.56±0.28	8.5	0.000
LVIDs(mm)	2.50±0.16	4.58±0.19	18.68	0.000

### 2.2 大鼠中 β2-AR 的 mRNA 表达和炎性浸润情况

与对照组相比, EAM 组大鼠中 β2-AR 的 mRNA 表达水平显著上调 (*P* < 0.05)。HE 染色结果显示, EAM 组的大鼠心肌组织的炎症浸润程度明显高于对照组大鼠。见图 1。



注: A: 各组大鼠中 β2-AR 的 mRNA 表达水平检测; B: 各组大鼠心肌组织炎性浸润染色图; 与对照组比较, \**P* < 0.05。

图 1 各组大鼠中 β2-AR 的 mRNA 表达和炎性浸润情况

Figure 1 β2-AR mRNA expression and inflammatory infiltration in each group of rats

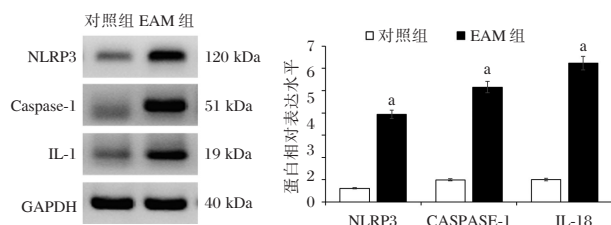
### 2.3 大鼠心肌组织中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-18 蛋白的表达

与对照组相比, EAM 组大鼠心肌组织中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-18 蛋白的表达水平均发生显著上调 (*P* < 0.05)。见图 2。

### 2.4 大鼠血浆中 IL-1β、IL-6、TNF-α、MCP-1 和 ICAM-1 含量变化

ELISA 法检测了大鼠中 IL-1β、IL-6、TNF-α、MCP-1 和 ICAM-1 的含量, 结果发现, 与对照组相比, EAM 组大鼠血浆中的 IL-1β、IL-6、TNF-α、MCP-1 和 ICAM-1 含量均显著升高 (*P* < 0.05)。见表 2。





注:与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

图2 大鼠中性炎性小体 NLRP3、Caspase-1 和 IL-18 蛋白的相对表达水平

Figure 2 The relative protein expression levels of NLRP3, Caspase-1 and IL-18 in rat

表2 各组大鼠血浆中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 和 ICAM-1 的含量变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Figure 2 Changes of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 and ICAM-1 in plasma of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组	EAM组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	80.20 $\pm$ 13.33	588.80 $\pm$ 25.76	39.21	0.000
IL-6(pg/mL)	82.61 $\pm$ 6.43	442.00 $\pm$ 56.30	14.18	0.000
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	185.00 $\pm$ 7.21	634.20 $\pm$ 29.99	32.57	0.000
MCP-1(pg/mL)	142.43 $\pm$ 21.79	394.47 $\pm$ 18.92	19.53	0.000
ICAM-1(pg/mL)	100.21 $\pm$ 9.04	525.88 $\pm$ 74.38	12.70	0.000

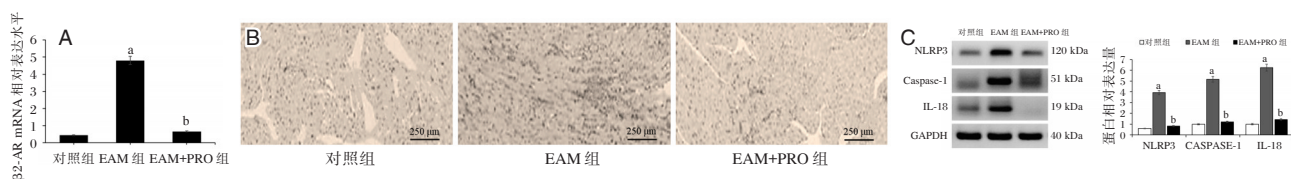
### 2.5 拮抗剂使用后大鼠中 $\beta$ 2-AR 的表达和炎症情况

与对照组相比, EAM 组大鼠心肌组织中  $\beta$ 2-AR 的 mRNA 表达水平显著上调差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 EAM 组相比, EAM+PRO 组大鼠心肌组织中  $\beta$ 2-AR 的 mRNA 表达水平显著下调差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。大鼠心肌组织的炎症浸润 HE 染色结果显示, EAM 组的大鼠心肌组织的炎症浸润程度明显高于对照组, EAM+PRO 组大鼠心肌组织的炎症浸润程度显著低于 EAM 组。与 EAM 组相比, EAM+PRO 组大鼠 NLRP3、Caspase-1 和 IL-18 蛋白的表达量均显著下调 ( $P < 0.05$ )。见图 3。

### 3 讨论

心脏中的肾上腺素受体 ( $\alpha$ -AR 和  $\beta$ -AR) 介导和调节心脏的主要功能, 其中  $\beta$ -AR (分为  $\beta$ 1-AR 和  $\beta$ 2-AR) 所占比例较多, 主要位于心脏、骨骼肌、肝脏的血管平滑肌<sup>[6]</sup>。目前对于  $\beta$ 2-AR 的研究报道较少。因此, 本研究旨在探究  $\beta$ 2-AR 对心肌炎大鼠炎症因子的影响, 以期望为心肌炎的发展机制和治疗提供参考。

炎症在心脏的病理性重构中发挥重要作用, 其中炎性小体在介导天然免疫和炎症反应中具有关键的调控作用。目前已发现的炎性小体主要有 4 种, 分别为 NLRP1<sup>[7]</sup>、NLRP3<sup>[8]</sup>、IPAF 和 AIM2<sup>[9]</sup>, 其中 NLRP3 在机体免疫和炎症反应过程中发挥作用<sup>[10]</sup>。NLRP3 由凋亡相关斑点蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 和丝氨酸蛋白酶 Caspase-1 组成的复合物组成<sup>[11]</sup>。魏傲等<sup>[12]</sup>的研究显示, 病毒性心肌炎患者外周血中 NLRP3 和 Caspase-1 的表达水平显著升高, 并随着患者心肌炎的严重程度加重而升高。张飞等<sup>[13]</sup>的研究也显示, 病毒性心肌炎小鼠血清中年 NLRP3、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达水平均显著高于健康小鼠。因此, 本研究检测了 NLRP3 和 Caspase-1 在心肌炎大鼠中的表达变化情况, 以期探究这些因子在炎症反应中的作用。结果表明, 本研究中心心肌炎大鼠心肌组织中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-18 蛋白的表达水平均发生显著上调, 而  $\beta$ -AR 拮抗剂 PRO 会抑制这种上调现象, 使其恢复于正常水平的状态。本研究结果与其他文献结果一致, NLRP3 炎性小体作为炎症反应发起及进一步放大的重要环节, NLRP3 的激活会进一步促进炎症反应中下游因子的表达升高;  $\beta$ -AR 拮抗剂 PRO 抑制了  $\beta$ -AR 的表达, 进而抑制 NLRP3 炎性小体的活性, 对炎症级联反应的发生产生抑制作用, 最终实现对心肌炎大鼠体内炎症的控制。



注: A 为各组大鼠心肌组织中  $\beta$ 2-AR 的 mRNA 表达水平; B 为各组大鼠心肌组织炎症浸润 HE 染色; C 为与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 EAM 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图3 拮抗剂使用后各组大鼠的  $\beta$ 2-AR 表达和炎症程度变化

Figure 3 Changes of  $\beta$ 2-AR expression and inflammation degree in rats of each group after antagonist use

研究表明, Caspase-1 可以激活 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达, 而 IL-18 作为 IL-1 家族中的重要成员能够激活巨噬细胞趋化因子 MCP-1 和粘附分子 ICAM-1 表达的上调<sup>[14]</sup>, 趋化因子和粘附分子又是介导机体的炎性细胞向局部组织浸润而产生炎症反应的关键分子。还有研究发现, 在给予大鼠  $\beta$ -AR 选择性激动剂后, 其心脏出现了炎性细胞浸润和促炎细胞因子的上调表达, 如 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等<sup>[15]</sup>。本实验的研究结果与前人报道的结果相一致, 心肌炎大鼠体内炎症相关因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ , 以及其下游的巨噬细胞趋化因子 MCP-1 和粘附分子 ICAM-1 的表达水平显著升高, 但是使用拮抗剂 PRO 后可逆转这些因子表达升高的趋势, 使其含量降低至正常大鼠的水平。因此推测,  $\beta$ -AR 对心肌炎大鼠炎症因子具有重要的调控作用, 促炎细胞因子可能在  $\beta$ -AR 介导的心脏重塑和心力衰竭中发挥了重要作用, 从而影响心肌的损伤程度。

总之, 本研究的结果发现, EAM 可能促进大鼠心肌细胞中  $\beta$ 2-AR 的表达, 进而引起 NLRP3 的激活, 从而上调 Caspase-1 的表达, Caspase-1 又会导致 IL-18 的激活并释放到细胞外, 引起细胞趋化因子 MCP-1 和粘附分子 ICAM-1 等的分泌的增加, 这可能会促进巨噬细胞募集至心脏病触发心脏炎症及心脏结构和功能改变。

### 参考文献

[1] 赵立伟. 磷酸肌酸钠治疗心肌炎的临床效果分析[J]. 当代医学, 2021, 27(34): 55-57.  
[2] 黄晓华, 陈运转. 影响维持性血液透析患者生活质量的危险因素分析[J]. 社区医学杂志, 2018, 16(8): 41-42.  
[3] 辛俊舟.  $\alpha$ 1-AR 在急性交感应激所致心脏炎症中的作用及机制研究[D]. 石河子大学, 2019.

[4] 陈宣好, 杨璐琿, 代佑罡, 等. microRNA-96-5p 对染氟成骨肉瘤细胞 c-Jun 氨基末端激酶通路的影响[J]. 环境与健康杂志, 2018, 35(10): 857-862.  
[5] Korkusuz H, Esters P, Huebner F, et al. Accuracy of cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: comparison of MR and histological findings in an animal model[J]. *Cardiovasc Magn Reson*, 2010, 12(1): 49-58.  
[6] 关开行, 王文景, 姜允奇, 等.  $\beta$  肾上腺素受体在心血管系统的基础与临床研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(5): 399-403.  
[7] Jky Y, Pickard BS, Ewl C, et al. The role of neuronal NLRP1 inflammasome in alzheimer's disease: bringing neurons into the neuroinflammation game [J]. *Molecul Neurobiol*, 2019, 56(11): 7741-7753.  
[8] 姜帅. 黄芩多糖对游离脂肪酸所致人血管内皮细胞 NLRP3 炎性小体表达的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(9): 1165-1169.  
[9] Sharma BR, Karki R, Kanneganti TD, et al. Role of AIM2 inflammasome in inflammatory diseases, cancer and infection [J]. *Europ J Immunol*, 2019, 49(11): 1998-2011.  
[10] 李威, 刘明鑫, 唐艳红. NLRP3 炎性小体在心肌病和心律失常中的作用及研究进展[J]. 心脏杂志, 2019, (3): 334-338.  
[11] 马星宇, 狄乾乾, 陈玮琳. 含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族 3 (NLRP3) 炎性小体抑制剂及其作用机制研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(4): 373-377.  
[12] 魏傲, 李强, 丁玲新, 等. NLRP3 炎性小体在病毒性心肌炎患者中的水平及临床意义[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(1): 5-8.  
[13] 张飞, 王娟. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 在病毒性心肌炎中的作用研究[J]. 中文科技资料目录-中草药, 2019, 42(12): 2360-2363.  
[14] 杨琪, 卓少元. Caspase-1 及其相关炎症因子在二乙基亚硝胺诱导大鼠肝癌形成过程中的变化及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(9): 54-58.  
[15] 沈丽娟, 何国平. 比索洛尔对充血性心力衰竭患者促炎性和抗炎性细胞因子的影响[J]. 中国现代应用药学, 2011, (282): 88-91.

(上接第 1929 页)

[11] 郑海伦, 赵睿, 李大鹏, 等. 肿瘤标志物 DCP 和 AFP 在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 中华全科医学, 2016, 14(1): 29-31.  
[12] 卫荣荣, 王成成, 李大江, 等. 异常凝血酶原对乙型肝炎病毒相关性 AFP 阴性肝癌的诊断价值研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(3): 411-415.  
[13] 李嘉妍, 宋金云, 王建芳, 等. AFP、CA19-9、CEA 联合检测对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1291-1295.  
[14] Thomas P, Hayashi H, Zimmer R, et al. Regulation of cytokine production in carcinoembryonic antigen stimulated

Kupffer cells by beta-2 adrenergic receptors: implications for hepatic metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2004, 209(2): 251-257.  
[15] Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid[J]. *Science*, 1983, 219(4587): 983-985.  
[16] 卢凌鹏, 黄艳芳. 血清中 AFP、GPC3、DCP 和 VEGF 4 种肿瘤标志物对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(9): 1399-1401.  
[17] 梁宁林. 原发性肝癌患者血清内脂素、血管内皮生长因子表达及意义[J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(1): 33-36.

## 维持性血液透析患者 IL-1 $\beta$ 、BDNF 及 5-HT 水平与焦虑/抑郁的关系

李艳静<sup>1\*</sup> 翟南因<sup>2</sup> 万芳<sup>1</sup> 侯淑敏<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 分析维持性血液透析患者白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、脑源神经营养因子(BDNF)、5-羟色胺(5-HT)水平与焦虑/抑郁的关系。**方法** 收集2016年7月至2020年7月于应急总医院行维持性血液透析的125例终末期肾脏病患者,3个月后检测IL-1 $\beta$ 、BDNF及5-HT水平。根据医院焦虑抑郁量表(HADS)情况进行分组:焦虑/抑郁 $\leq 7$ 分为无焦虑/抑郁(无焦虑/抑郁组), $>7$ 分则为焦虑/抑郁(焦虑/抑郁组);根据不同焦虑/抑郁程度进行分组:焦虑/抑郁评分8~10分为轻度抑郁/焦虑,11~14分为中度焦虑/抑郁, $>14$ 分则为重度焦虑/抑郁。采用Pearson相关性分析各指标与焦虑/抑郁相关性。**结果** 125例患者中31例(24.80%)存在焦虑/抑郁情况,94例(75.20%)无焦虑/抑郁情况。31例焦虑/抑郁患者中有16例(12.80%)为轻度焦虑/抑郁,9例(7.20%)为中度焦虑/抑郁,6例(4.80%)为重度焦虑/抑郁。焦虑/抑郁组患者IL-1 $\beta$ 明显高于无焦虑/抑郁组,BDNF、5-HT明显低于无焦虑/抑郁组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同程度焦虑/抑郁患者中IL-1 $\beta$ 表达水平:轻度 $<$ 中度 $<$ 重度,BDNF、5-HT表达水平:轻度 $>$ 中度 $>$ 重度,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。经Pearson相关性分析可知,IL-1 $\beta$ 与HADS量表评分为正相关( $P < 0.05$ ),BDNF、5-HT与HADS量表评分为负相关( $P < 0.05$ )。**结论** 维持性血液透析患者IL-1 $\beta$ 水平明显升高,BDNF及5-HT水平明显降低,临床中监测三者水平变化可为评估患者焦虑/抑郁提供一定参考依据。

**[关键词]** 维持性血液透析; IL-1 $\beta$ ; BDNF; 5-HT; 焦虑/抑郁

### Relationship between the levels of IL-1 $\beta$ , BDNF and 5-HT and anxiety/depression in patients with maintenance hemodialysis

LI Yanjing<sup>1\*</sup>, ZHAI Nannan<sup>2</sup>, WAN Fang<sup>1</sup>, HOU Shumin<sup>3</sup>

(1. Department of Hemodialysis Room, Emergency General Hospital, Beijing, China, 100028; 2. Department of Cadre Clinic, Emergency General Hospital, Beijing, China, 100028; 3. Department of Disease Control, Emergency General Hospital, Beijing, China, 100028)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between the levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), 5-Serotonin (5-HT) and anxiety/depression in patients with maintenance hemodialysis. **Methods** 125 patients with end-stage renal disease treated with maintenance hemodialysis in the Emergency General Hospital from July 2016 to July 2020 were collected. Three months later, the levels of IL-1 $\beta$ , BDNF and 5-HT were tested. According to the hospital anxiety/depression scale (HADS), patients were divided into groups: anxiety/depression  $\leq 7$  points divided into no depression/group (no depression/group),  $>7$  points for anxiety/depression group (anxiety/depression group). According to different levels of anxiety/depression, patients were divided into groups: anxiety/depression score was 8~10

基金项目:北京市自然科学基金(2018-BS-001136)

作者单位:1. 应急总医院血液透析室,北京 100028

2. 应急总医院干部门诊,北京 100028

3. 应急总医院疾控处,北京 100028

\*通信作者:李艳静, E-mail:897288254@qq.com

were divided into mild depression/anxiety, anxiety/depression score was 11~14 were divided into moderate anxiety/depression, anxiety/depression score was >14 points were severe anxiety/depression. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between indicators and anxiety/depression. **Results** In the 125 patients, 31 cases (24.8%) had anxiety/depression, 94 cases (75.20%) had no anxiety/depression; and in the 31 patients, 16 cases (12.80%) were mild anxiety/depression, 9 cases (7.20%) were moderate, and 6 cases (4.80%) were severe. The IL-1 $\beta$  level in the anxiety/depression group was significantly higher than that in the non-anxiety/depression group, while BDNF and 5-HT were significantly lower than those in the non-anxiety/depression group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The expression levels of IL-1 $\beta$  in patients with different degrees of anxiety/depression were as follows: mild <moderate <severe, BDNF and 5-HT expression levels were as follows: mild > moderate > severe, the differences were all statistically significant ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that IL-1 $\beta$  was positively correlated with HADS scale score ( $P<0.05$ ), while BDNF and 5-HT were negatively correlated with HADS scale score ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The level of IL-1 $\beta$  in patients with maintenance hemodialysis is significantly increased, and the levels of BDNF and 5-HT are significantly reduced. Clinical monitoring of the changes in the levels of the three can provide a certain reference for the assessment of patients' anxiety/depression.

[KEY WORDS] Maintenance hemodialysis; IL-1 $\beta$ ; BDNF; 5-HT; Anxiety/depression

在慢性肾病患者病情进展后,其肾小球滤过率也逐渐降低,最终发展成为终末期肾脏病,而维持性血液透析是治疗终末期肾脏疾病的主要方法,肾脏替代治疗为其核心<sup>[1]</sup>。虽然维持性血液透析可达到改善患者临床症状和维持生命的目的,但仍无法使患者痊愈。此类患者需要终身依靠透析治疗,且可能会因透析治疗并发症而导致死亡,在长期的治疗中患者会产生对生命的恐惧,对未来的无助情绪,从而出现心理障碍。有研究发现,不良情绪是影响维持性血液透析患者死亡的独立危险因素<sup>[2]</sup>。焦虑、抑郁则是此类患者常见的心理障碍,可明显影响患者治疗效果,降低患者生活质量,增加患者死亡率。临床应重视患者在治疗过程中的心理状况。本文通过了解维持性血液透析患者治疗过程中焦虑/抑郁情况,并分析焦虑/抑郁与临床血液指标[白介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、脑源神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)、5-羟色胺(5-Serotonin, 5-HT)]的相关性,以期临床诊疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2016年7月至2020年7月于应急总医院行维持血液透析的终末期肾脏病患者,其中男76例,女49例,平均年龄为(56.29 $\pm$ 6.48)岁,基础疾病糖尿病58例,高血压39例,其他28例。纳入标准:①符合《肾脏病诊断与治疗学》中有关末

期肾脏病诊断标准<sup>[3]</sup>;②规律维持透析时间超过2个月;③临床资料完整;④入选情绪稳定;⑤患者及家属均知晓本研究,签署知情同意书。排除标准:①存在血液、免疫、神经系统疾病者;②有药物或酒精依赖史者;③患有精神疾病或有明确精神疾病家族史者;④有长期服用抗抑郁药物或可能导致抑郁药物者。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 IL-1 $\beta$ 、BDNF及5-HT检测方法

患者在行透析3个月后抽取清晨空腹静脉血5 mL,离心分离血清。使用双抗体夹心酶联免疫法进行检测IL-1 $\beta$ 、BDNF,试剂盒由上海蓝基生物科技有限公司提供;使用高效液相色谱法检测5-HT, Shimadzu 2010LC -AHT 高效液相色谱仪,附紫外检测器和 Class-VP 色谱工作站购自日本 Shimadzu 公司。

#### 1.2.2 焦虑/抑郁评价

患者在入院维持透析治疗3个月后采用医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)进行评价<sup>[4]</sup>, HADS包括2个亚量表:焦虑、抑郁,亚量表均由7个条目组成,每个条目评分为(0~3分),评分范围为0~21分。根据有无焦虑/抑郁情况进行分组:两个亚表评分均 $\leq 7$ 为无焦虑/抑郁(无焦虑/抑郁组), >7分则为焦虑和/或抑郁(焦虑/抑郁组);根据不同焦虑/抑郁程度进行分组:两个亚表评分8~10分为轻度抑郁/焦虑, 11~14分为中度焦虑/抑郁, >14分则为重度焦虑/抑郁。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,焦虑/抑郁与IL-1 $\beta$ 、BDNF及5-HT相关性分析采用Pearson检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 125例患者焦虑/抑郁情况

125例患者中31例(24.80%)存在焦虑/抑郁情况,其中焦虑/抑郁轻度16例(12.80%)、焦虑/抑郁中度9例(7.20%)、焦虑/抑郁重度6例(4.80%)、94例(75.20%)无焦虑/抑郁情况。

### 2.2 有无焦虑/抑郁患者IL-1 $\beta$ 、BDNF及5-HT表达水平比较

焦虑/抑郁组患者IL-1 $\beta$ 明显高于无焦虑/抑郁组,BDNF、5-HT则明显低于无焦虑/抑郁组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 焦虑/抑郁组、无焦虑/抑郁组患者IL-1 $\beta$ 、BDNF及5-HT表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of expression levels of IL-1 $\beta$ , BDNF and 5-HT between anxiety/depression group and non-anxiety/depression group ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	IL-1 $\beta$ (ng/mL)	BDNF (ng/mL)	5-HT ( $\mu$ mol/L)
无焦虑/抑郁组	94	261.28 $\pm$ 20.16	28.59 $\pm$ 3.19	266.11 $\pm$ 15.47
焦虑/抑郁组	31	309.17 $\pm$ 25.49	11.60 $\pm$ 2.16	143.01 $\pm$ 10.09
$t$ 值		44.535	27.602	41.432
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 不同程度焦虑/抑郁患者IL-1 $\beta$ 、BDNF及5-HT表达水平比较

不同程度焦虑/抑郁患者IL-1 $\beta$ 表达水平:轻度<中度<重度,BDNF、5-HT表达水平:轻度>中度>重度,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 不同程度焦虑/抑郁患者IL-1 $\beta$ 、BDNF及5-HT表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of expression levels of IL-1 $\beta$ , BDNF and 5-HT in patients with different degrees of anxiety/depression ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	IL-1 $\beta$ (ng/mL)	BDNF(ng/mL)	5-HT( $\mu$ mol/L)
轻度	16	268.59 $\pm$ 20.84	15.48 $\pm$ 2.77	165.25 $\pm$ 10.70
中度	9	319.77 $\pm$ 21.49 <sup>a</sup>	8.49 $\pm$ 2.47 <sup>a</sup>	137.59 $\pm$ 9.11 <sup>a</sup>
重度	6	401.50 $\pm$ 25.48 <sup>ab</sup>	5.94 $\pm$ 1.79 <sup>ab</sup>	91.81 $\pm$ 7.46 <sup>ab</sup>
$F$ 值		93.62	49.07	125.85
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

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

### 2.4 焦虑、抑郁与IL-1 $\beta$ 、BDNF及5-HT相关性分析

经Pearson相关性分析可知,IL-1 $\beta$ 与HADS量表为正相关( $r=0.584, P<0.05$ ),BDNF、5-HT与HADS量表为负相关( $r_1=0.467, r_2=-0.788, P<0.05$ )。见图1。

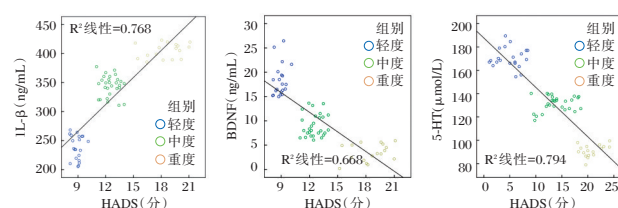


图1 IL-1 $\beta$ 、BDNF、5-HT与HADS相关性

Figure 1 IL-1 $\beta$ , BDNF, 5-HT Correlation with HADS

## 3 讨论

国内外报道研究显示,行维持性血液透析治疗的患者有高达50%存在抑郁情况,焦虑发生率在20%~50%之间<sup>[5]</sup>。本研究以HADS量表作为评价指标,发现125例患者中24.80%存在焦虑/抑郁情况,相比以往研究,本研究焦虑/抑郁发生比例较低,分析可能由于评价指标、研究对象、文化差异、透析时长等原因的影响所致<sup>[6]</sup>。

目前对于焦虑/抑郁的发生机制并无定论,但近年来有关细胞学说和其之间的关系成为研究的热点。有研究发现炎症因子和一般人群中焦虑/抑郁发生、进展存在着密切的联系<sup>[7]</sup>。5-HT又称为血清素,由色氨酸衍生,作为中枢神经系统的传递物质,其活性部分为吲哚胺。以往研究发现,5-HT和多巴胺水平降低和透析治疗患者存在有焦虑、抑郁等一系列负面情绪有关<sup>[8]</sup>。5-HT可调节中枢脑区功能,在机体出现炎症时,可导致吲哚胺2,3双加氧酶被异常激活,进一步引起色氨酸代谢为犬尿氨酸,使5-HT水平降低,而犬尿氨酸则会分解成为多种代谢产物,并作用于神经递质,引起患者出现焦虑、抑郁等负面情绪<sup>[9]</sup>。有研究表明,炎症因子和一般人群出现抑郁存在一定的联系,且与抑郁程度有关<sup>[10]</sup>。本研究中抑郁组患者5-HT明显低于无抑郁组,且随着焦虑/抑郁程度增加,其表达降低,提示5-HT与患者焦虑/抑郁发生密切相关,与上述研究结果相符。

IL-1 $\beta$ 作为一种炎症因子,可抑制神经元再生,对脑内5-HT的表达也有一定的抑制作用,因IL-1 $\beta$ 可使色氨酸分解,降低其浓度,从而减少合

成5-HT的原料,使5-HT表达下调<sup>[11-12]</sup>。以往研究认为5-HT表达下调是导致抑郁患者发病的重要因素<sup>[13]</sup>。本研究也发现,在焦虑/抑郁患者中5-HT表达下调,而焦虑/抑郁组患者IL-1 $\beta$ 明显升高,且随着焦虑/抑郁程度增加IL-1 $\beta$ 也呈逐渐上升趋势,说明IL-1 $\beta$ 在焦虑/抑郁发生中扮演着重要的角色。

BDNF在中枢神经系统中广泛表达,以海马和皮质的含量最高<sup>[14]</sup>。Tang等人<sup>[15]</sup>研究发现,焦虑和抑郁患者相对健康人群来说其机体营养缺乏。在获取的营养物质无法满足人体所需时,大脑出现营养不足的现象,而有些营养可促进BDNF的反应程度。营养缺乏时机体神经兴奋程度降低,从而致使患者出现萎靡不振、食欲下降,对任何事情无法提起兴趣的情况;加上有长期病痛折磨,身体消耗大,可导致患者病情进展,恶性循环加重焦虑/抑郁情况<sup>[16]</sup>。Zhang等<sup>[17]</sup>研究发现,BDNF对5-HT多巴胺能神经元的发育分化与生长再生具有维持和促进作用,其表达降低可影响5-HT合成。在本研究中,抑郁组患者BDNF也呈明显下降趋势,提示患者神经营养下降,且随着患者焦虑/抑郁程度增加,BDNF表达也随之降低,BDNF表达异常与抑郁焦虑发生有密切的联系。进一步行相关性分析可知,IL-1 $\beta$ 与HADS量表为正相关,BDNF、5-HT与HADS量表为负相关,提示三者表达水平变化在焦虑/抑郁发生中具有重要的病理作用,且与患者焦虑/抑郁严重程度密切相关。

综上所述,维持性血液透析焦虑/抑郁患者中IL-1 $\beta$ 表达上调,BDNF、5-HT表达下调,IL-1 $\beta$ 、BDNF、5-HT与患者焦虑/抑郁程度密切相关,临床可通过监测IL-1 $\beta$ 、BDNF及5-HT水平变化对患者实施科学、有针对性的心理疏导,以提高患者治疗效果及生存质量。

### 参考文献

[1] 李昌艳,刘娟,顾芳,等. 静脉输注蔗糖铁联合重组人促红细胞生成素对维持血液透析肾性贫血患者的疗效与安全性分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(2): 51-55.  
[2] 张曼,张京慧,温小军. 老年血液透析患者血清hs-CRP, Fetuin-A水平与心脏瓣膜钙化和血管钙化的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(3): 296-299.  
[3] 叶任高,沈清瑞. 肾脏病诊断与治疗学[M]. 人民卫生出版社, 1994.

[4] 张兰,孙超,程艳娇,等. 维持性血液透析患者心理和认知功能调查及其影响因素分析[J]. 中国血液净化, 2019, 18(2): 42-44.  
[5] Yang Y, Qin X, Li Y, et al. The association between dietary energy intake and the risk of mortality in maintenance hemodialysis patients: a multicenter prospective cohort study [J]. *British Journal Of Nutrition*, 2019, 123(4): 1-20.  
[6] 陈丹青,唐阁. 维持性血液透析患者焦虑抑郁状况及相关因素分析[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(3): 542-546.  
[7] Daniel SC, Azuero A, Gutierrez OM, et al. Examining the relationship between nutrition, quality of life, and depression in hemodialysis patients [J]. *Quality of Life Research*, 2020, 30(3): 1-10.  
[8] 姚静,庞剑月,何瑾,等. 反复发作抑郁症与5-羟色胺1A和5-羟色胺2A受体基因多态性的关联性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(1): 13-18.  
[9] Fleishman TT, Dreier J, Shvartzman P. Patient-reported outcomes in maintenance hemodialysis: a cross-sectional, multicenter study [J]. *Quality of Life Research*, 2020, 29(9): 2345-2354.  
[10] Wang Y, Dang ZH, Gan LY, et al. The Influence of Altitude on Erythropoietin Resistance Index in Maintenance Hemodialysis Patients: Data from Tibetan Plateau [J]. *Blood Purification*, 2020, 3(21): 1-6.  
[11] 张晓华,房婧. 维持性血液透析病人血清25-羟维生素D水平与营养状况、血脂水平和炎症因子水平的相关性分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(3): 498-501.  
[12] Zhang AH, Guo WK, Yu L, et al. Relationship of Serum Soluble Klotho Levels and Echocardiographic Parameters in Patients on Maintenance Hemodialysis [J]. *Kidney and Blood Pressure Research*, 2019, 44(3): 1-9.  
[13] Ramalingam SS, Thara E, Rao S, et al. 1268P JASPER: Efficacy and safety of first-line (1L) niraparib plus a programmed death receptor 1 inhibitor (PD-1i) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Annals of Oncology*, 2020, 31(2): 187-188.  
[14] 吴宗壁,韩晓苇,谭秋贞,等. 378例中青年维持性血液透析患者治疗依从性现状及影响因素分析[J]. 护理学报, 2020, 27(1): 47-51.  
[15] Tang H, Tu C, Xiong F, et al. Risk factors for the mortality of hemodialysis patients with COVID: A multicenter study from the overall hemodialysis population in Wuhan [J]. *Seminars in Dialysis*, 2021, 2(23): 16-17.  
[16] 赖冬梅,王燕涛. 长期血液透析对慢性肾衰竭患者肾性贫血,营养状态及炎症因子水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1150-1154.  
[17] Zhang Z, Xie Y, Shen B, et al. Relationship between Soluble ST2 and Left Ventricular Geometry in Maintenance Hemodialysis Patients [J]. *Blood Purification*, 2020, 50(1): 1-9.

## 不同指征患者胚胎植入前遗传学筛查结果分析

李哲涛<sup>1</sup> 李伍高<sup>1</sup> 唐永梅<sup>1</sup> 秦祖兴<sup>1</sup> 唐妮<sup>1</sup> 冯晶<sup>1</sup> 唐宁<sup>2,3\*</sup>

**[摘要]** **目的** 通过对高龄、复发性流产及反复种植失败患者进行胚胎植入前非整倍体遗传学检测,分析各指征下胚胎染色体情况。**方法** 收集2018年1月至2019年12月间在柳州市妇幼保健院生殖中心行胚胎植入前遗传学筛查患者131例,胚胎培养至囊胚期进行活检。根据女方年龄将胚胎分为高龄组( $\geq 38$ 岁,  $n=69$ )和非高龄组( $< 38$ 岁,  $n=62$ ),按患者不同指征分为复发性流产组( $n=86$ )和反复种植失败组( $n=22$ )。通过二代测序平台分析,比较不同年龄段和不同指征下患者胚胎染色体非整倍体情况。**结果** 女方年龄 $< 38$ 岁组胚胎染色体非整倍体率(63.78%)显著低于女方年龄 $\geq 38$ 岁组(79.55%),差异具有统计学意义( $\chi^2=20.237, P<0.001$ )。在不同指征下,复发性流产和反复种植失败患者胚胎染色体非整倍体率分别为67.49%和73.55%,两组间胚胎异常率比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.657, P=0.198$ )。胚胎的异常染色体数目(1条染色体异常、2条染色体异常和 $\geq 3$ 条染色体异常)在复发性流产组中频率(40.85%、20.12%和39.02%)与反复种植失败组(37.08%、21.35%和41.57%)比较差异无统计学意义( $\chi^2=7.185, P=0.126$ )。将染色体异常的类型分为单体、三体、微缺失微重复和嵌合四种,反复种植失败组染色体单体比率(38.05%)显著高于复发性流产组(24.79%),差异具有统计学意义( $\chi^2=7.504, P=0.006$ )。**结论** 高龄、复发性流产及反复种植失败的女性,胚胎染色体异常具有较高的比例,应用PGT-A可有效地避免染色体非整倍体的胚胎植入,改善临床结局。

**[关键词]** 胚胎植入前遗传学筛查; 高龄; 复发性流产; 反复种植失败

### Analysis of the preimplantation genetic testing for aneuploidy in patients with different indications

LI Zhetao<sup>1</sup>, LI Wugao<sup>1</sup>, TANG Yongmei<sup>1</sup>, QIN Zuxing<sup>1</sup>, TANG Ni<sup>1</sup>, FENG Jing<sup>1</sup>, TANG Ning<sup>2,3\*</sup>

(1. Reproductive Centre of Liuzhou Municipal and Child Healthcare Hospital, Liuzhou, Guangxi, 545001;  
2. Department of Medical Genetics, Liuzhou Municipal and Child Healthcare Hospital, Liuzhou, Guangxi, 545001; 3. Biobank of Liuzhou Municipal and Child Healthcare Hospital, Liuzhou, Guangxi, 545001)

**[ABSTRACT]** **Objective** To perform the preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in patients with advanced age, recurrent miscarriage, and repeated implantation failures, and to analyze the chromosomal status of embryos under each indication. **Methods** A total of 131 patients at the Reproductive Center of Liuzhou Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to December 2019 were enrolled undergoing PGT-A. Embryos are cultured to the blastocyst stage for biopsy. According to the age of the woman, the embryos were divided into advanced age group ( $\geq 38$  years old,  $n=69$ ) and non-advanced age group ( $< 38$  years old,  $n=62$ ). According to the different indications of patients, they were divided into recurrent miscarriage group ( $n=89$ ) and repeated implantation failure group ( $n=22$ ). The chromosomal aneuploidy of the embryos of patients under different age groups and different indications was compared with

基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题立项项目(Z20180039)

作者单位:1. 柳州市妇幼保健院生殖助孕中心, 广西, 柳州 545001

2. 柳州市妇幼保健院医学遗传科, 广西, 柳州 545001

3. 柳州市妇幼保健院生物样本库, 广西, 柳州 545001

\*通信作者:唐宁, E-mail:tn825@126.com

the analysis of the next-generation sequencing (NGS) platform. **Results** The chromosomal aneuploidy rate (63.78%) of the female's age < 38 years old was significantly lower than that of the female's age  $\geq 38$  years old (79.55%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2=20.237, P<0.001$ ). Under different indications, the chromosomal aneuploidy rates of embryos in patients with recurrent miscarriage and repeated implantation failure were 67.49% and 73.55%, respectively. There was no significant difference in embryo abnormality rates between the two groups ( $\chi^2=1.657, P=0.198$ ). There was no significant the difference ( $\chi^2=7.185, P=0.126$ ) of the number of abnormal chromosomes (1 chromosome abnormality, 2 chromosome abnormality and  $\geq 3$  chromosome abnormality) between the recurrent miscarriage group (40.85%, 20.12% and 39.02%) and the repeated implantation failure group (37.08%, 21.35% and 41.57%). The ratio of chromosome monomers in the group with repeated implantation failure (38.05%) was significantly higher than that in the group with recurrent abortion (24.79%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2=7.504, P=0.006$ ). **Conclusion** Women with advanced maternal age, recurrent miscarriage and repeat implantation failures have a high proportion of embryo chromosomal abnormalities. The application of PGT-A can effectively avoid embryo implantation of chromosomal aneuploidy.

[KEY WORDS] Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A); Advanced maternal age; Recurrent miscarriage; Repeat implantation failure

胚胎的形成和发育是一个复杂的过程,受很多因素的影响,染色体的整倍性就是其中一个因素。胚胎染色体数目或结构异常会影响胚胎的发育,影响胚胎的种植率,增加流产率及出生缺陷的风险<sup>[1]</sup>。有研究显示,体外培养的胚胎染色体非整倍体率接近60%<sup>[2]</sup>。随着女方年龄的增大,染色体非整倍体的胚胎的比率也随之增加<sup>[3]</sup>。在复发性流产及反复种植失败的患者中,胚胎的染色体非整倍体也占有很高的比率<sup>[4-5]</sup>。植入前胚胎非整倍体遗传学检测(preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A),是在胚胎植入前对胚胎染色体数目及结构异常进行检测,并挑选染色体正常的胚胎植入子宫。通过该检测有助于分析胚胎染色体的情况,减少无效的移植次数。本研究以需要借助辅助生殖技术的高龄、复发性流产及反复种植失败患者为研究对象,在高通量测序的平台上对各指征患者进行PGT-A,分析胚胎染色体非整倍体的情况,以了解各指征下胚胎染色体异常类型及分布情况,为临床提供数据支持。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

收集2018年1月-2019年12月期间于柳州市妇幼保健院生殖助孕健康中心就诊患者共131例,根据《胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识》<sup>[6]</sup>分为高龄组(女方年龄 $\geq 38$ 岁)69例,年龄39~46岁,平均(40.87 $\pm$ 4.96)岁,非高龄组(女方年

龄<38岁)62例,年龄23~37岁,平均(32.78 $\pm$ 4.98)岁。将反复自然流产2次以上的患者纳入复发性流产组共86例,年龄23~46岁,平均(35.59 $\pm$ 5.03)岁,将移植3次及以上或移植高评分卵裂期胚胎数4~6个或高评分囊胚数3个及以上均失败的患者纳入反复种植失败组共22例,年龄34~44岁,平均(38.23 $\pm$ 4.21)岁。所有研究对象染色体核型分析均正常。该项目通过柳州市妇幼保健院生殖医学伦理委员会批准,所有患者行PGT-A前签署知情同意书。

### 1.2 囊胚活检

采用常规长方案促排,于取卵后4h采用卵胞浆内单精子显微注射(Intracytoplasmic sperm injection, ICSI)进行受精,16~18h后检查受精情况,胚胎培养至囊胚期参考Gardner评级系统<sup>[7]</sup>进行评估,囊胚选择标准为囊胚分期到达3到5期之间,囊胚内细胞团到达C以上,外滋养层达到C以上,认为是可进行囊胚活检。

### 1.3 PGT-A方法

将囊胚活检的3~5个细胞转移至PCR管中,活检细胞全基因组扩增采用植入前胚胎染色体非整倍体检测试剂盒(贝瑞和康,中国)。胚胎高通量测序检测使用CN500测序平台(Illumina公司,美国),通过科孕安数据分析系统(贝瑞和康,中国)对测序原始数据进行生物信息学分析,质控要求文库浓度检测浓度不小于10 ng/ $\mu$ L,原始数据质量过滤后的reads数 $\geq 2.7$  M,质量值Q30的碱基



百分比≥80%，分析标准为 Uniq reads≥1.5 M，对染色体进行整倍体、微缺失及微重复的判读。

### 1.4 分析指标

分析胚胎染色体非整倍体率，若胚胎染色体上出现单体、三体、微缺失/微重复及嵌合的情况均定义为非整倍体胚胎，非整倍体胚胎率(%)=非整倍体胚胎数/活检胚胎数×100%。分析高龄组与非高龄组的胚胎非整倍体率，为进一步分析女方高龄的影响，分别在复发性流产组和反复种植失败组中对高龄及非高龄女性进行对比分析，同时比较复发性流产组和反复种植失败组中胚胎异常类型情况。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析，计数资料采用 n(%) 表示，行  $\chi^2$  检验，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同年龄分段患者间胚胎染色体非整倍体率比较

在女方高龄组中，胚胎非整倍体率为 79.55%，显著高于非高龄组(63.78%)，差异具有统计学意义( $\chi^2=20.237, P < 0.001$ )。在复发性流产组中，高龄女性胚胎非整倍体率为 80.89%，显著高于非高龄组(61.33%)，差异具有统计学意义( $\chi^2=18.613, P < 0.001$ )，但在反复种植失败组中，非高龄组和高龄组胚胎非整倍体率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.833, P=0.362$ )。见表 1。

表 1 不同年龄之间胚胎情况比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of the rate of euploid and aneuploidy in different age groups of female [n(%)]

组别	整倍体胚胎数	非整倍体胚胎数	$\chi^2$ 值	P值
总体				
非高龄组(<38岁)	142(36.22)	250(63.78)	20.237	<0.001
高龄组(≥38岁)	61(20.45)	237(79.55)		
复发性流产组				
非高龄组(<38岁)	128(38.67)	203(61.33)	18.613	<0.001
高龄组(≥38岁)	30(19.11)	127(80.89)		
反复种植失败组				
非高龄组(<38岁)	23(29.11)	56(70.89)	0.833	0.362
高龄组(≥38岁)	9(21.43)	33(78.57)		

### 2.2 不同 PGT-A 指征患者间胚胎异常类型比较

在复发性流产组中检测出胚胎染色体的非整倍体率为 67.49%，在反复种植失败组中为

73.55%，组间比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.657, P=0.198$ )。见表 2。

表 2 不同指征患者间染色体异常类型分布情况 (n, %)

Table 2 Distribution of abnormal types in chromosome with PGT-A indications (n, %)

异常类型	复发性流产	反复种植失败	$\chi^2$ 值	P值
胚胎异常染色体数				
1条染色体异常	134(40.85)	33(37.08)	0.416	0.519
2条染色体异常	66(20.12)	19(21.35)	0.065	0.799
≥3条染色体异常	128(39.02)	37(41.57)	0.190	0.633
异常胚胎数合计	328(67.49)	89(73.55)	1.657	0.198
正常胚胎数合计	158(32.51)	32(26.45)		
胚胎异常染色体类型				
单体	89(24.79)	43(38.05)	7.504	0.006
三体	60(16.71)	23(20.35)	0.786	0.375
微缺失/微重复	60(16.71)	11(9.73)	3.275	0.070
嵌合	150(41.78)	36(31.86)	3.545	0.060

## 3 讨论

在体外受精-胚胎移植周期中，染色体异常是导致卵母细胞和胚胎质量下降的一个原因，在受精过程中，低质量的卵母细胞会提高减数分裂的错误率，可能会导致胚胎发育停滞、胚胎植入失败、流产率增加，以及怀孕期间出现并发症的高风险<sup>[8]</sup>。在辅助生殖领域，PGT-A 被认为可以有效地提高妊娠率和活产率，特别是在高龄、复发性流产和反复种植失败的患者中<sup>[9]</sup>。染色体的状态直接影响着胚胎的发育和移植，PGT-A 可以在高通量测序平台上对植入前从胚胎中活检的微量细胞的染色体拷贝数进行分析，从而对胚胎进行筛选，排除异常胚胎，选择整倍体胚胎进行移植<sup>[10]</sup>。本次研究共活检囊胚 719 例，检测成功率为 96.0%(690/719)，其中整倍体胚胎为 203 例(29.4%)。根据欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)的统计数据，具有 PGT-A 指征的患者胚胎的整倍体率为 33%<sup>[11]</sup>，结果略高于本研究的 29.4%。大量的研究数据表明，随着女性年龄的增长，胚胎非整倍体的比率也随之升高<sup>[12]</sup>。在对高龄患者的研究中发现，当女方年龄超过 35 岁时，胚胎染色体异常率超过 80%<sup>[13]</sup>。因此，本研究将所有病例分为高龄组和非高龄组进行比较分析，结果显示在高龄组中胚胎非整倍体率要明显高于非高龄组。可见，在辅助生殖的高龄女性中，胚胎染色体异常是导致其不孕的主要因素。在对流产物组织的研究中发

现,染色体异常率为58.19%<sup>[14]</sup>。在复发性流产的患者中,胚胎染色体异常率为50.6%,且 $\geq 35$ 岁女性胚胎染色体异常比率高达80.8%<sup>[15]</sup>,这与本研究统计数据相似。导致反复种植失败的因素很多,胚胎染色体异常就是其中之一。研究发现,在反复种植失败的患者中,连续两个周期显示有可移植的整倍体胚胎的女性具有较高的妊娠率,相反,在PGT-A周期中没有整倍体胚胎的患者在随后的周期中也很难实现妊娠<sup>[16]</sup>。对于胚胎染色体非整倍体的机制目前仍未明确,有研究表明在高龄患者中,胚胎2条及以上染色体异常在所有异常胚胎中所占的比例最高<sup>[3]</sup>。在流产组织的核型分析中,单条染色体异常最为常见,多条染色体异常所占的比例最少<sup>[17]</sup>。在对所有胚胎植入前遗传学筛查指征下患者胚胎染色体非整倍体研究显示,在染色体异常的胚胎中,以1条和2条染色体数目异常最为常见<sup>[18]</sup>。关于胚胎染色体的异常,主要包括整条染色体拷贝数的改变(单体,三体),染色体上大片段的缺失/重复,嵌合胚胎等。本文研究发现,在复发性流产和反复种植失败的患者中,嵌合胚胎的比率较高,分别占41.8%和31.9%。胚胎的嵌合与活检位置、活检细胞数目、数据分析平台等因素相关,在正常囊胚中,胚胎嵌合率高达3%~24%<sup>[19]</sup>。而本研究纳入的样本均来自有PGT-A临床指征的患者,因此更进一步提高了胚胎的异常比率,从而导致嵌合比率的增加。

综上所述,在高龄、复发性流产及反复种植失败的患者胚胎中,染色体异常占有很大的比例。通过在二代测序的平台,进行PGT-A可有效地避免染色体非整倍体的胚胎植入。

### 参考文献

- [1] Su Y, Li JJ, Wang C, et al. Aneuploidy analysis in day 7 human blastocysts produced by in vitro fertilization [J]. *Rep Biol Endocr*, 2016, 14(1):20.
- [2] Fragouli E, Alfarawati S, Daphnis DD, et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: scientific data and technical evaluation [J]. *Human Rep*, 2011, 26(2):480-490.
- [3] Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15, 169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(3):656-663.
- [4] Qu S, Wang L, Cai A, et al. Exploring the cause of early miscarriage with SNP-array analysis and karyotyping [J]. *J Matern-Fetal Neonat Med*, 2017, 32(1):1-10.
- [5] Coughlan C, Ledger W, Wang Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management [J]. *Reprod Biomed Onl*, 2014, 28(1):14-38.
- [6] 《胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识》编写组. 胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2018, 35(2):151-155.
- [7] Gardner DK, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(6):1155-1158.
- [8] Webster A, Schuh M. Mechanisms of Aneuploidy in Human Eggs [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(1):55-68.
- [9] Sullivan-Pyke C, Dokras A. Preimplantation Genetic Screening and Preimplantation Genetic Diagnosis [J]. *Obstetr Gynecol Clin North Am*, 2018, 45(1):113-125.
- [10] 李彦奇, 庞敏, 李维娟, 等. PGT-A 在复发性自然流产患者中的应用 [J]. *新疆医学*, 2019, 49(10):961-963.
- [11] Harper JC, Wilton L, Traeger - Synodinos J, et al. The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection [J]. *Human Reprod Update*, 2012, 18(3):234-247.
- [12] Yeon WS, Hannah K, Sik LW, et al. Pre-implantation genetic diagnosis and pre - implantation genetic screening: two years experience at a single center [J]. *Obstetr Gynecol ence*, 2018, 61(1):95-101.
- [13] 王珺, 苟兴庆, 李丽, 等. 高龄患者行胚胎植入前遗传学筛查的有效性分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(8):121-124.
- [14] 陈毅瑶, 李淑元, 张兰兰, 等. 基于高通量测序的基因组拷贝数分析技术在自然流产组织中的应用 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(12):1461-1464.
- [15] Yeong CT, Min LH, Kyoung PW, et al. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases [J]. *Obstetr Gynecol ence*, 2014, 57(6):518-525.
- [16] Pagidas K, Ying Y, Keefe D. Predictive value of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in repeated IVF-ET cycles among women with recurrent implantation failure [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2008, 25(2-3):103-106.
- [17] Dong Z, Yan J, Xu F, et al. Genome Sequencing Explores Complexity of Chromosomal Abnormalities in Recurrent Miscarriage [J]. *Am J Human Genet*, 2019, 105(6):1102-1111.
- [18] 王林玉, 施文韬, 黄梦楠, 等. 不同指征患者胚胎植入前非整倍体筛查的比较 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2019, 30(12):1552-1556.
- [19] Mertzaniou A, Wilton L, Cheng J, et al. Microarray analysis reveals abnormal chromosomal complements in over 70% of 14 normally developing human embryos [J]. *Hum Rep*, 2013, 28(1):256-264.

## NSCLC患者立体定向放射治疗后T淋巴细胞亚群、Treg及NK细胞亚群变化及意义

祁红<sup>1</sup> 姚元虎<sup>2\*</sup> 张璐<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 分析非小细胞肺癌(NSCLC)患者立体定向放射治疗后T淋巴细胞亚群、调节性T细胞(Treg)及NK细胞亚群变化及临床意义。**方法** 收集徐州医科大学附属医院2018年12月至2020年12月收治的92例NSCLC患者的临床资料,比较患者治疗前后T淋巴细胞亚群、Treg及NK细胞水平。分析上述细胞水平与NSCLC临床病理特征的关系。并比较不同预后患者T淋巴细胞亚群、Treg及NK细胞水平。绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析上述细胞因子检测对NSCLC治疗后预后预测价值。**结果** 治疗后,T淋巴细胞亚群水平较治疗前增高,NK细胞、Treg水平较治疗前显著下降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。NSCLC患者不同年龄、性别、临床分期、病理分级、病理类型中T淋巴细胞亚群、NK细胞水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。NSCLC临床分期I~II期、高中分化者Treg水平显著低于III~IV期、低分化者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。92例患者中,预后死亡19例(死亡组),生存73例(生存组),两组T淋巴细胞亚群、NK细胞比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );但生存组Treg水平显著低于死亡组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC结果显示,三者联合检测曲线下面积(AUC)为0.802,明显高于三者单独诊断( $P<0.05$ )。**结论** 立体定向放射治疗可调节T淋巴细胞亚群、Treg及NK细胞表达,通过联合检测上述细胞因子可进一步提高对NSCLC患者预后的预测能力。

**[关键词]** 非小细胞肺癌;立体定向放射治疗;T淋巴细胞亚群;调节性T细胞;NK细胞

### Change and clinical significance of T lymphocyte subsets, Treg and NK cell subsets in NSCLC patients after SBRT

QI Hong<sup>1</sup>, YAO Yuanhu<sup>2\*</sup>, ZHANG Lu<sup>3</sup>

(1. Department of Radiotherapy, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China, 221006; 2. Department of Tumor Radiotherapy, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006; 3. Department of Radiotherapy, the Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China, 221000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the change and clinical significance of T lymphocyte subsets, regulatory T cells (Treg) and NK cell subsets in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) after SBRT. **Methods** The clinical data of 92 NSCLC patients admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from December 2018 to December 2020 were collected. The T lymphocyte subsets, Treg and NK cell levels of patients before and after treatment were compared. The relationship between the above-mentioned cell levels and the clinicopathological characteristics of NSCLC was analyzed. The levels of T lymphocyte subsets, Treg and NK cells in patients with different prognosis were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of the above-mentioned cell detection in

基金项目:江苏省卫生健康委医学科科研项目(Z2018132)

作者单位:1. 徐州医科大学附属医院放疗科,江苏,徐州 221006

2. 徐州医科大学附属医院肿瘤放射治疗科,江苏,徐州 221006

3. 徐州医科大学第二附属医院放疗科,江苏,徐州 221000

\*通信作者:姚元虎, E-mail:yyhxz@xzhmu.edu.cn

evaluating the prognosis of NSCLC patients after treatment. **Results** After treatment, the level of T lymphocyte subsets increased compared with that before treatment, and the levels of NK cells and Treg cells significantly decreased compared with that before treatment, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There were no differences in T lymphocyte subsets and NK cell levels in NSCLC patients with different ages, genders, clinical stages, pathological grades, and pathological types ( $P>0.05$ ). The Treg levels of NSCLC clinical stage I ~ II, high and moderately differentiated patients were significantly lower than those of III ~ IV, poorly differentiated patients, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Among 92 patients, the prognosis of 19 patients died (death group) and 73 patients survived (survival group). There was no significant difference between the two groups of T cell lymphoid subsets and NK cells ( $P>0.05$ ). However, the Treg cell level of the survival group was significantly lower than that of the death group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). ROC results showed that the area under curve (AUC) of the three combined detection was 0.802, which was significantly higher than that of the three detections alone ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Stereotactic radiotherapy can regulate the expression of T lymphocyte subsets, Treg and NK cells, and the combined detection of these cell subsets can further improve the prognosis of NSCLC patients.

**[KEY WORDS]** Non-small cell lung cancer; Stereotactic radiotherapy; T lymphocyte subsets; Regulatory T cells; NK cells

肺癌是目前临床上最为常见的恶性肿瘤,其中以非小细胞肺癌(Non small cell lung cancer, NSCLC)多见,约占全部肺癌的75%~80%,因临床疗效较差,死亡率位居恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。放射治疗是NSCLC患者治疗的重要手段,常规放射治疗5年生存率不高,约为5%,局部未控或局部复发率可高达80%<sup>[2]</sup>。既往文献显示,提高放疗剂量是提高疗效的根本,但常规放疗无法完成高剂量的放疗,且在治疗过程中对机体的免疫功能有一定的抑制作用<sup>[3]</sup>。立体定向放射治疗很好地弥补剂量这一问题,给NSCLC治疗带来了新的希望<sup>[4]</sup>。本研究将观察立体定向放射治疗后NSCLC患者T淋巴细胞亚群、调节性T细胞(Regulatory T cells, Treg)及NK细胞亚群水平变化及其临床意义,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集徐州医科大学附属医院2018年12月至2020年12月收治的92例NSCLC患者的临床资料。纳入标准:①均符合NSCLC相关诊断标准<sup>[5]</sup>;②既往无过敏史;③临床资料无丢失或缺损;④血液系统功能正常。排除标准:①合并冠心病、高血压、糖尿病史者;②合并意识障碍、神经功能异常者;③合并肝、肾功能异常者;④既往有手术史。其中男性68例,女性24例,平均年龄为(61.35±13.51)岁;临床分期:I~II期48例,III~IV期44例;病理类型:腺

癌36例,鳞癌48例,鳞腺癌8例;病理分级:低分化72例,高、中分化20例。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 立体定向放射治疗

采用全身伽马射线立体定向放射系统。治疗前先用CT进行定位扫描,层厚3~5 mm,采用负压袋固定详细记录病灶、纵膈活动度,利用配套工作站对图像进行分析及创建,确定肿瘤区域治疗靶区。根据患者实际情况设置放射剂量:DT 60~70 Gy,单次剂量为2~7 Gy。

#### 1.2.2 细胞因子检测

于患者治疗前、全部治疗结束后空腹抽取3 mL静脉血,置入肝素钠抗凝管内。采用贝克曼流式细胞仪检测患者外周血T淋巴细胞亚群、Treg及NK细胞亚群,详细操作按配套试剂盒进行检测。总T细胞CD3<sup>+</sup>为均值,CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞为T辅助细胞,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>细胞为T抑制细胞,CD15<sup>+</sup>/CD65<sup>+</sup>细胞为NK细胞。

### 1.3 随访

对患者进行6个月电话或门诊随访(随访至2021年6月),分析其预后情况,并比较不同预后患者T淋巴细胞亚群、Treg及NK细胞水平。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分

析 T 淋巴细胞亚群、Treg 及与 NK 细胞对 NSCLC 治疗后预后预测价值, 计算其检测曲线下面积 (AUC), 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群、Treg 及与 NK 细胞水平比较

治疗后, T 淋巴细胞亚群水平均较治疗前增高, NK 细胞、Treg 水平较治疗前显著下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群、Treg 及与 NK 细胞水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	n	CD3 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	Treg	NK
治疗前	92	57.70±7.92	31.54±4.20	20.42±4.56	8.54±2.11	17.66±4.69
治疗后	92	65.13±5.66	41.77±5.59	30.14±3.69	5.63±1.11	12.49±3.19
t 值		7.652	13.718	15.894	11.707	8.743
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 T 淋巴细胞亚群、Treg 及与 NK 细胞水平与 NSCLC 临床病理特征的关系

NSCLC 患者不同年龄、性别、临床分期、病理

表 2 T 淋巴细胞亚群、Treg 及与 NK 细胞水平与 NSCLC 临床病理特征的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 The relationship between T lymphocyte subsets, Treg and NK cell levels and the clinicopathological characteristics of NSCLC ( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	n	CD3 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	Treg	NK	
年龄(岁)	≤45	36	57.12±6.18	31.89±8.56	20.96±3.84	8.53±1.56	18.09±3.96
	>45	56	58.07±5.26	31.31±7.56	20.07±3.14	8.54±1.23	17.38±4.17
性别	男	68	57.34±7.92	32.03±7.14	20.06±3.56	8.26±1.42	17.14±4.87
	女	24	58.72±6.18	30.15±6.99	21.44±4.01	9.33±1.96	19.11±4.11
临床分期	I~II 期	48	57.47±8.23	32.12±6.62	21.28±6.65	6.54±0.36	18.25±5.61
	III~IV 期	44	57.95±7.34	30.90±5.31	19.48±7.12	10.72±2.01 <sup>a</sup>	17.01±4.11
病理分级	高中分化	20	57.93±6.54	33.05±6.96	19.65±3.31	5.58±1.11	18.66±3.74
	低分化	72	57.63±5.01	31.12±5.95	20.63±5.45	9.36±2.93 <sup>b</sup>	17.38±4.03
病理类型	腺癌	36	57.13±8.15	31.58±6.12	19.95±8.55	8.97±0.89	17.86±2.22
	鳞癌	48	58.19±7.93	31.28±7.63	20.74±8.51	8.43±1.12	17.33±3.85
	腺鳞癌	8	57.32±7.29	32.91±4.99	20.61±8.63	7.23±1.32	18.74±3.47

注: 与 I~II 期比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与高中分化比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 不同预后 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群、Treg 及与 NK 细胞水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of T lymphocyte subsets, Treg and NK cell levels in NSCLC patients with different prognosis ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD3 <sup>+</sup>		CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>		CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>		Treg		NK	
		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
生存组	73	57.64±5.01	65.67±7.21 <sup>a</sup>	31.15±3.54	42.14±5.15 <sup>a</sup>	20.05±4.42	30.16±5.45 <sup>a</sup>	5.61±0.22	4.69±0.24 <sup>a</sup>	17.63±3.54	12.57±2.41 <sup>a</sup>
死亡组	19	57.93±6.15	63.05±8.23 <sup>a</sup>	33.03±4.11	40.34±4.02 <sup>a</sup>	21.84±4.11	30.06±4.27 <sup>a</sup>	5.70±0.35	9.24±2.09 <sup>a</sup>	17.77±3.89	12.18±3.01 <sup>a</sup>
t 值		0.214	0.847	1.145	1.413	1.594	0.074	1.390	18.421	0.150	0.596
P 值		0.831	0.399	0.255	0.161	0.114	0.941	0.168	<0.001	0.881	0.553

注: 与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

分级、病理类型中 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。NSCLC 临床分期 I~II 期、高中分化者 Treg 水平显著低于 III~IV 期、低分化者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 不同预后 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群、Treg 及与 NK 细胞水平比较

92 例患者中, 预后死亡 19 例(死亡组), 生存 73 例(生存组)。治疗前后两组 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 但生存组 Treg 水平显著低于死亡组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 T 淋巴细胞亚群、Treg 及 NK 细胞对 NSCLC 预后预测价值

ROC 曲线结果显示, T 淋巴细胞亚群、Treg 及 NK 细胞联合检测评估 NSCLC 预后的 ACU 为 0.802, 明显高于三者单独诊断 ( $P < 0.05$ )。见表 4 及图 1。

## 3 讨论

放射治疗是临床治疗肺癌的主要手段, 机体的免疫功能状态是放射治疗后肿瘤是否复发、转移的重要因素。大量研究发现, 恶性肿瘤患者 T 细胞亚群状态均存在不同程度的异常与比例失

表4 T淋巴细胞亚群、Treg及与NK细胞对NSCLC预后预测价值

Table 4 The prognostic evaluation value of T lymphocyte subsets, Treg and NK cells in NSCLC

预测因子	AUC	95%CI	敏感度	特异度	P值
T细胞淋巴亚群	0.689	0.549~0.846	0.714	0.697	<0.001
Treg	0.751	0.609~0.894	0.755	0.728	<0.001
NK细胞	0.616	0.448~0.784	0.689	0.670	<0.001
三者联合	0.802	0.682~0.922	0.861	0.843	<0.001

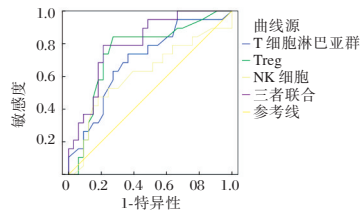


图1 ROC曲线图  
Figure 1 ROC curve

调,其机制可能与肿瘤在发生、发展过程中分泌大量免疫抑制因子有关<sup>[6-7]</sup>。免疫抑制因子可抑制杀伤细胞的活性,同时在肿瘤抗原刺激下,免疫抑制细胞前体被激活,分泌免疫抑制因子,进而导致肿瘤患者免疫功能低下<sup>[8-9]</sup>。本研究结果发现,经立体定向放射治疗后,NSCLC患者T淋巴细胞亚群水平较治疗前增高,NK细胞、Treg水平较治疗前显著下降,说明立体定向放射治疗NSCLC时可调节患者T淋巴细胞亚群、Treg及与NK细胞表达,改善其免疫功能。

T淋巴细胞亚群在机体抗肿瘤免疫反应中具有很好的调控作用<sup>[10]</sup>。在免疫学上,CD3<sup>+</sup>为总T细胞水平,可反映机体总的细胞免疫状态;CD4<sup>+</sup>为T辅助细胞,可辅助诱导其它免疫细胞共同发挥抗肿瘤作用<sup>[11-12]</sup>。CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞减少,患者免疫功能亦会下降。CD8<sup>+</sup>为T抑制细胞,可通过自身及抑制因子在免疫反应中起负向作用,进而抑制抗体形成及细胞免疫反应<sup>[13]</sup>。Treg则属于一类具有免疫调节功能的T细胞亚群,在抗肿瘤免疫中,Treg细胞发挥重要抑制效应<sup>[14]</sup>。NK细胞属于一种特殊的细胞群体,可直接杀伤部分肿瘤细胞或病毒感染细胞,NK细胞数量减少会导致机体免疫功能下降<sup>[15]</sup>。因此,NSCLC患者T淋巴细胞亚群、Treg及与NK细胞的变化是机体抗肿瘤免疫功能的一个侧面反映。

本研究中,NSCLC患者不同临床分期、病理分级及病理类型中T淋巴细胞亚群、NK细胞比较差异无统计学意义,但结果显示,随NSCLC患者临床

分期增加、恶性程度加深,机体细胞免疫功能有逐渐下降趋势。而NSCLC临床分期I~II期、高中分化者Treg水平显著低于III~IV期、低分化者,提示肿瘤细胞分化越差、分期越高,Treg占外周血单核细胞比例越高。进一步分析发现,预后生存组Treg水平显著低于死亡组,与胡晓雨等<sup>[16]</sup>报道相符,Treg可为患者预后情况评估的辅助指标之一。但两组治疗前后T淋巴细胞亚群、NK细胞水平比较差异无统计学意义。Turna等人<sup>[17]</sup>通过ROC曲线分析发现,与单一指标检测相比,多项指标联合检测对肺癌患者预后预测价值更高。本研究与上述报道相符,可见3个指标对NSCLC患者预后评估存在一定参考机制,可作为NSCLC患者预后预测的理想指标。

综上所述,立体定向放射治疗可调节T淋巴细胞亚群、Treg及NK细胞表达,通过联合检测上述细胞因子可进一步提高对NSCLC患者预后的预测能力。

参考文献

- [1] 王阳阳. 非小细胞肺癌EGFR-TKI治疗耐药后再程活检的临床研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [2] 杨婧, 高劲, 肖亮, 等. 调强放疗前后外周血淋巴细胞及其亚群的变化分析[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(1): 102-107.
- [3] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-447.
- [4] 陈英, 张芬, 孙义玲, 等. 放射治疗对NSCLC患者外周血Treg细胞水平的影响[J]. 中国辐射卫生, 2018, 27(4): 140-143.
- [5] 彭珠蕾, 陈蒙, 李莹, 等. GP化疗方案联合扶正消瘤方对EGFR-TKI获得性耐药的晚期非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群和生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(15): 1652-1656.
- [6] 高斌成. 非小细胞肺癌外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>等T淋巴细胞亚群水平及意义[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 138-141.
- [7] Arrieta O, Montes-Servín E, Hernandez-Martinez JM, et al. Expression of PD-1/PD-L1 and PD-L2 in peripheral T-cells from non-small cell lung cancer patients [J]. Oncotarget, 2017, 8(60): 101994-102005.
- [8] 李爱杰, 刘超, 贺科文, 等. 非小细胞肺癌患者外周血淋巴细胞亚群水平检测临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(9): 74-78.
- [9] Fidler MJ, Fhied CL, Roder J, et al. The serum-based VeriStrat test is associated with proinflammatory reactants and clinical outcome in non-small cell lung cancer patients [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 310.

## TCT与HPV E6蛋白筛查对宫颈癌及癌前病变的临床价值

张娟\* 康燕华 谢双双

**[摘要]** **目的** 探讨TCT与HPV 161845型E6蛋白检测筛查对宫颈癌及癌前病变患者的临床价值。**方法** 选取2019年3月至2021年3月于河北北方学院附属第一医院进行宫颈病变筛查的124例怀疑宫颈出现异常情况的受检者,均接受TCT及HPV 161845型E6蛋白检测筛查,以病理活检结果为金标准,比较TCT及HPV 161845型E6蛋白检测筛查单独检测及联合检测对于宫颈癌筛查的临床价值。**结果** 受检者中正常及慢性炎症占比最大(57.26%),与检出CIN I级、CIN II级、CIN III级以及鳞状细胞癌占比比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TCT检出阳性符合率为78.18%,E6蛋白检出阳性符合率为82.35%,联合检出阳性符合率为95.92%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TCT、E6蛋白联合检测阳性结果中CIN I级29例,CIN II级11例,CIN III级5例,鳞状细胞癌2例。以活检诊断为金标准,采用TCT、E6蛋白联合检测诊断宫颈癌的Kappa值为0.866( $P<0.05$ )。**结论** TCT与HPV 161845型E6蛋白联合筛查宫颈癌及癌前病变可以提高检测敏感性、特异性以及检测准确性,联合检测可有效提高宫颈癌及癌前病变检出率。

**[关键词]** 基薄层细胞检测;人乳头瘤病毒161845型E6蛋白检测;宫颈癌

### Clinical value of TCT and HPV E6 protein screening for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia

ZHANG Juan\*, KANG Yanhua, XIE Shuangshuang

(Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the clinical value of Thinprep cytologic test (TCT) and screening HPV 161845 E6 protein in patients with cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods** A total of 124 patients with abnormal cervical status undergoing cervical lesion screening at the First Affiliated Hospital of Hebei North University were enrolled from March 2019 to March 2021. All underwent TCT and screening of HPV 161845 E6 protein. The pathological biopsy was used as the golden standard, the clinical value of TCT, HPV 161845 E6 protein screening and their combination for cervical cancer screening was compared. **Results** The proportion of normal and chronic inflammation was the largest (57.26%) among the subjects, which was significantly different from the proportions of CIN I, CIN II, CIN III, and squamous cell carcinoma ( $P<0.05$ ). The positive coincidence rates of TCT, E6 protein and their combination were 78.18%, 82.35% and 95.92% ( $P<0.05$ ). TCT and E6 protein combined detection showed positive results in 29 cases of CIN grade I, 11 cases of CIN grade II, 5 cases of CIN grade III, and 2 cases of squamous cell carcinoma. Taking the results of biopsy diagnosis as the golden standard, Kappa value of TCT combined with E6 protein in the diagnosis of cervical cancer was 0.866 ( $P<0.05$ ). **Conclusion** TCT combined with HPV 161845 E6 protein screening can improve the sensitivity, specificity and accuracy in the diagnosis of cervical

基金项目:河北省卫生厅科研基金项目(20190803)

作者单位:河北北方学院附属第一医院妇科,河北,张家口 075000

\*通信作者:张娟, E-mail: zhangdora@163.com

cancer and CIN, and the combined detection can effectively increase the detection rate of cervical cancer and CIN.

**[KEY WORDS]** Thinprep cytologic test; Human papilloma virus 161845 E6 protein screening; Cervical cancer

在女性恶性肿瘤中,宫颈癌发病率位居第二,且发病逐渐呈年轻化<sup>[1]</sup>。针对各种宫颈癌前病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)情况进行预防和治疗可以及时避免宫颈癌的发生,减少患者痛苦,减轻疾病成本<sup>[2]</sup>。目前,临床常见的宫颈癌及癌前病变筛查有宫颈癌病理活检、宫颈液基薄层细胞学(Thinprep cytologic test, TCT)筛查、HPV DNA以及相关蛋白检测筛查等方法<sup>[3-4]</sup>。TCT筛查比起宫颈刮片巴氏涂片法,明显提高了受检标本的满意度及宫颈异常细胞检出率,并减少了巴氏涂片法检测的繁琐程度。既往研究显示,宫颈癌与高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染密切相关<sup>[5]</sup>。HPV E6蛋白检测对宫颈癌特异性和阳性预测值较高,但HPV相关蛋白检测仍然存在漏诊、误诊等诊断灵敏度不够高的问题<sup>[6]</sup>。TCT检测时,可能出现病变细胞漏取,导致患者错过最佳治疗时机<sup>[7]</sup>。本研究探讨了TCT与HPV 161845型E6蛋白检测筛查对宫颈癌及癌前病变患者的临床价值,以期为提高宫颈癌筛查准确率、遏制疾病发生以及争取最佳治疗时机提供临床数据。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年3月至2021年3月于河北北方学院附属第一医院进行宫颈病变筛查的124例怀疑宫颈出现异常情况的受检者,均接受TCT及HPV161845型E6蛋白检测筛查,以病理活检结果为金标准。受检者均为女性,平均年龄( $42.11 \pm 11.06$ )岁,平均孕( $2.41 \pm 1.74$ )次,平均产( $1.62 \pm 1.14$ )次。纳入标准:有性生活史;自愿接受宫颈病变筛查。排除标准:7 d内存在阴道药物使用情况;经期以及妊娠期女性;既往有宫颈恶性肿瘤史;严重传染病患者;严重心脏、肾脏等器官性疾病患者。本研究经医院医学伦理委员会批准通过,受试者均签署知情同意书。

### 1.2 筛查、诊断方法

TCT检查:检查前24 h禁止性生活、禁止阴道用药、冲洗。受检者需保持膀胱截石位,窥阴器宫

颈暴露出来后,擦拭宫颈表层及周围黏液后,使用宫颈刷(上海康朗生物科技有限公司)轻旋若干圈,采集受检者宫颈处脱落细胞,通过离心机处理后,制成薄层细胞涂片。根据国际癌症协会推荐的伯塞斯达系统(2001)分类标准<sup>[8]</sup>进行判别:无上皮内病变以及恶性病变;意义不明的不典型鳞状上皮细胞;倾向高度病变的不典型鳞状上皮细胞;低级别鳞状上皮内病变;高级别鳞状上皮内病变;宫颈癌。意义不明的不典型鳞状上皮细胞及其以上病变判断为筛检阳性。

取患者宫颈脱落细胞,利用酶联免疫HPV E6蛋白检测试剂盒(美国eBioscience, GOY-E6075)对全部受检者进行HPV 161845型E6蛋白检测,严格按照产品说明书进行操作。

对全部受检者进行电子阴道镜检查,观察受检者宫颈灶的形态、颜色、结构、血管征象,并对病变区多点取材,进行病理活检筛查。诊断标准参照2014年世界卫生组织分类标准执行<sup>[9]</sup>,组织学诊断分为:正常或慢性炎症改变;癌变病变即宫颈上皮内瘤变1级(CIN I)、2级(CIN II)、3级(CIN III)以及鳞状细胞癌。其中正常、慢性炎症活检结果为阴性,CIN I期、CIN II期、CIN III期、鳞状细胞癌活检结果为阳性。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,采用Kappa一致性检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 受检者病理诊断结果

受检者中正常及慢性炎症占比最大(57.26%),与检出CIN I级、CIN II级、CIN III级以及鳞状细胞癌占比比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 TCT、E6蛋白检测阳性检出率和病理阳性符合率比较

TCT检出阳性符合率为78.18%,E6蛋白检出阳性符合率为82.35%,联合检出阳性符合率为95.92%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。



表1 受检者病理诊断结果

Table 1 Pathological diagnosis results of subjects

组别	例数(例)	比例(%)
正常及慢性炎症	71	57.26
CIN I级	35	28.23
CIN II级	11	8.87
CIN III级	5	4.03
鳞状细胞癌	2	1.61
$\chi^2$ 值		168.387
P值		<0.001

表2 受检者TCT、E6蛋白检测阳性检出率和病理阳性符合率

Table 2 Positive detection rates of TCT and E6 protein and positive coincidence rate of pathology

检验方法	阳性检出情况(例)	病理结果阳性情况(例)	病理结果阳性符合率(%)
TCT	55	43	78.18
E6蛋白检测	51	42	82.35
TCT+E6蛋白检测	49	47	95.92
$\chi^2$ 值			6.925
P值			0.020

### 2.3 TCT、E6蛋白检测以及联合检测阳性检出与病理诊断分级情况比较

TCT、E6蛋白联合检测阳性结果中正常及慢性炎症2例,CIN I级29例,CIN II级11例,CIN III级5例,鳞状细胞癌2例。见表3。

表3 TCT、E6蛋白检测以及联合检测阳性检出与病理诊断分级情况比较

Table 3 Comparison on positive detection rates and pathological diagnosis grading of TCT, E6 protein and combined detection

检验方法	TCT阳性检出结果(例)	E6蛋白检测阳性检出结果(例)	TCT+E6蛋白检测阳性检出结果(例)
正常及慢性炎症	12	9	2
CIN I级	26	29	29
CIN II级	10	6	11
CIN III级	5	5	5
鳞状细胞癌	2	2	2

### 2.4 TCT与E6蛋白检测宫颈癌及癌前病变的一致性比较

以活检诊断为金标准,采用TCT、E6蛋白联合检测诊断宫颈癌的Kappa值分别为0.866( $P < 0.05$ )。见表4。

## 3 讨论

目前,全球宫颈癌年发病人数超过46万人,我国年发病人数超过13万,已经超过全球年发病人

表4 TCT与E6蛋白检测宫颈癌及癌前病变的一致性比较  
Table 4 Consistency comparison of TCT and E6 protein in the detection of cervical cancer and CIN

检测方法	敏感性	特异性	准确率	阳性	阴性	kappa值	P值
				预测值	预测值		
TCT	0.811	0.830	0.822	0.781	0.855	0.639	<0.001
E6蛋白检测	0.792	0.873	0.838	0.823	0.849	0.668	<0.001
二者联合	0.886	0.971	0.935	0.959	0.920	0.866	<0.001

数的28%<sup>[10]</sup>。宫颈癌早期症状不明显,一般发展至中晚期才被发现,疾病预后性较差,因此早期筛查显得十分重要<sup>[11]</sup>。宫颈癌的发生与持续感染高危型HPV有关,宫颈上皮细胞发生异常增生,出现宫颈上皮内瘤变,最终发展为宫颈癌<sup>[12]</sup>。目前有超过150种HPV病毒被鉴定出可引发宫颈癌,其中,70%宫颈癌发生与HPV 16、HPV 18持续感染有关。宫颈活检是确诊宫颈癌最可靠的筛查方法之一,在高度怀疑存在宫颈癌的情况下,患者通过阴道镜,进行宫颈活组织取材,可以准确地确定肿瘤的病理类型和细胞分化程度<sup>[13]</sup>。在本研究中,受检者中正常及慢性炎症占比最大(57.26%),与检出CIN I级、CIN II级、CIN III级以及鳞状细胞癌占比比较差异有统计学意义。但宫颈活检筛查方法创伤较大,不利于患者宫颈的恢复,因此,寻求检测结果更准确、损伤更小的宫颈癌检测方法是临床需要继续探究的重要问题之一。

TCT和HPV 161845型E6蛋白检测是目前常用的检测宫颈癌以及癌前病变的筛查方法,虽创伤较小,但灵敏度和特异度低于宫颈活检检测<sup>[14]</sup>,因此探讨如何提高TCT和HPV161845型E6蛋白检测宫颈癌的精确度有重要意义。在本研究中,TCT检出阳性符合率为78.18%,E6蛋白检出阳性符合率为82.35%,TCT、E6蛋白联合检出阳性符合率为95.92%,差异有统计学意义,且联合检测在各病理分级的诊断中检出效果同样十分理想,说明TCT和HPV161845型E6蛋白检测单独筛查可能出现误诊、漏诊情况,二者联合可以显著提高与病理活检的阳性符合率,明显提高检测准确性。

利用TCT对宫颈细胞进行细胞学分析能减少血压、宫颈黏液等对宫颈细胞标本的干扰,与原始的巴氏涂片法筛查相比,提高了获取标本满意度,能明显加强恶性细胞的检出情况<sup>[15]</sup>。TCT用于评价细胞学的异常情况检查结果,虽不能完全确定病灶位置,但可以基本确定宫颈管内存在的病变

情况,方便阳性患者接受进一步的检查,减少不必要的筛查和宫颈损伤,减少对女性的身心伤害<sup>[16]</sup>。E6基因为HPV感染发生的主要基因,宫颈癌及癌前病变的发展程度与E6蛋白的过度表达息息相关,HPV E6蛋白检测对于上皮内瘤变的发生以及癌变检测特异度极高,可以避免出现HPV DNA筛查过度情况,减轻伤害<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,以活检诊断为金标准,采用TCT、HPV161845型E6蛋白联合检测Kappa值明显高于TCT、E6蛋白单独检测。说明TCT联合E6蛋白筛查检测结果和病理活检结果的一致性较好,提高了检测灵敏度和特异性。因此,TCT联合E6蛋白筛查对临床预测宫颈癌及癌前病变价值极高,可以为早期诊断宫颈癌以及癌前病变提供可靠依据。

综上所述,TCT与HPV161845型E6蛋白检测联合筛查宫颈癌及癌前病变可以提高检测敏感性、特异性以及检测准确性,联合检测可有效防止宫颈癌及癌前病变漏诊。

#### 参考文献

- [1] 纪翠红,王建东. 子宫颈癌的免疫预防[J]. 中国医药导刊, 2019, 21(8):447-452.
- [2] 黄晓澜,王冬冬,杨清. 阴道炎症与宫颈癌发生的相关性研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(4):119-123.
- [3] 严丹丹,陈奇童,孙雨,等. HPV-DNA检测联合TCT对宫颈癌前病变筛查价值的Meta分析[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(4):67-74.
- [4] HUANG Y, WANG HH, CHENG LH. 高危HPV基因分型PCR检测在宫颈癌及癌前病变早期筛查中的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(4):740-743.
- [5] 李娜. 联合检测TCT与阴道镜在宫颈癌前病变诊断中的价值分析[J]. 河北医学, 2019, 25(12):2071-2075.
- [6] 康红,叶延程,樊平,等. HPV联合TCT检测在宫颈癌筛查中的应用[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(2):110-113.
- [7] 张永臣,虞玲,吴凯华. HPV-DNA联合TCT筛查对宫颈癌的临床价值研究[J]. 癌症进展, 2019, 17(24):128-131.
- [8] Smith JH. Bethesda 2001[J]. Cytopathology, 2002, 13(1):4-10.
- [9] Kurman RJ. World Health Organization classification of tumours of female reproductive organs [M]. Cracangiu ML, Simon HC. Lyon: IARC Press, 2012.
- [10] 吴霞,桑学梅,宋瑞,等. 早期宫颈癌组织中ATG-12表达与HPV16-E6/E7-DNA病毒载量及预后的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(3):235-240.
- [11] Santin AD, Deng W, Frumovitz M, et al. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(1):161-166.
- [12] 任康,申良方,周琴,等. 局部晚期宫颈癌预后因素的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(2):38-43.
- [13] Padash BM, Thomas M, Thatte JV, et al. Inhibition of kinase IKK $\beta$  suppresses cellular abnormalities induced by the human papillomavirus oncoprotein HPV 18E6 [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):1111.
- [14] 侯洁心,高清滢. 人乳头瘤病毒联合阴道镜下宫颈活检在宫颈鳞状上皮内病变诊断中的应用价值分析[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(5):555-558.
- [15] Umnajvitt W, Sangthong J, Loison F, et al. An internal class III PDZ binding motif in HPV16 E6\* protein is required for Dlg degradation activity [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2021, 1865(5):129-850.
- [16] 叶蕾,石海燕,姚晔丽,等. TCT和高危型HPV检测在子宫颈原位腺癌诊断中的临床价值[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(3):212-215.
- [17] 冯姝. 高危型HPV E6/E7mRNA检测在宫颈病变中的作用研究[D]. 天津:天津医科大学, 2013.

(上接第1946页)

- [10] 王宇,周建松,许敏. CD4(+)CD25(+)Foxp3(+)调节性T细胞与肺癌患者预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(1):6.
- [11] 江长风,王珂,姚峰. 立体定向放疗治疗早期NSCLC实施计划中两种不同算法剂量结果的比较[J]. 医学临床研究, 2019, 36(12):2402-2404.
- [12] Chae YK, Bae WH, Kim YS, et al. Association of activated B-cell infiltration in the tumor microenvironment with regulatory T-cell (Treg) infiltration, but not macrophages polarization in immunogenic human cancers [J]. Journal of Clinical Oncology, 2017, 35(15\_suppl):e23174-e23174.
- [13] 吴云波,张维强,魏智民,等. 晚期非小细胞肺癌患者化疗前后淋巴细胞亚群的变化[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(3):389-394.
- [14] 李小雪,王鑫,姚舒洋,等. T淋巴细胞亚群水平在晚期肺癌治疗中的变化及其临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(7):457-459.
- [15] 王锡携. 系统性红斑狼疮患者外周血CD3~、CD16~、CD56~、NK细胞水平变化的临床意义[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(3):288-291+296.
- [16] 胡晓雨,刘超,岳金波. IV期非小细胞肺癌患者外周血Treg细胞与预后相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(9):54-58.
- [17] Turna A, Aktas E, Engin A, et al. P1.04-10 The Importance of Suppressor and Cytotoxic T Lymphocyte Subsets and Cytotoxic Mechanisms in Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2018, 13(10):S528-S529.

## 定量CT椎体骨密度及血清IGF-1、IGFBP-3对骨质疏松的诊断

秦涛<sup>1\*</sup> 王涛<sup>2</sup> 高嘉<sup>1</sup> 宋建峰<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨定量CT椎体骨密度检测联合血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)对骨质疏松的诊断价值。**方法** 选取2019年1月至2021年3月秦皇岛市工人医院就诊的126例骨质疏松患者作为骨质疏松组,选取同期109例非骨质疏松的中老年体检志愿者,分别作为骨量减少组51例和骨量正常组58例。所有受检者均进行定量CT椎体骨密度检测,并检测血清IGF-1、IGFBP-3水平,采用Pearson相关分析其相关性。以双能X线为金标准,进行Kappa一致性分析和ROC曲线分析,评价诊断效能。**结果** 血清IGF-1、IGFBP-3水平:骨质疏松组<骨量减少组<骨量正常组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。定量CT椎体骨密度检测值:骨质疏松组<骨量减少组<骨量正常组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。血清IGF-1、IGFBP-3水平与定量CT椎体骨密度检测值均呈正相关( $r=0.559, r=0.436$ ,均 $P<0.05$ )。定量CT椎体骨密度检测的灵敏度为98.41%,特异度为95.41%,准确率为97.02%,与金标准具有高度一致性( $Kappa=0.940$ )。血清IGF-1、IGFBP-3与定量CT三项联合诊断骨质疏松的灵敏度为100.00%,特异度为70.64%。**结论** 定量CT椎体骨密度检测可作为骨质疏松的主要诊断方法,血清IGF-1、IGFBP-3水平与骨密度具有较好的相关性,可作为骨质疏松的辅助诊断指标。

**[关键词]** 骨质疏松;骨密度;定量CT;胰岛素样生长因子-1;胰岛素样生长因子结合蛋白-3

### Diagnosis of osteoporosis by quantitative CT vertebral bone mineral density and serum IGF-1 and IGFBP-3 levels

QIN Tao<sup>1\*</sup>, WANG Tao<sup>2</sup>, GAO Jia<sup>1</sup>, SONG Jianfeng<sup>1</sup>

(1. Department of Radiology, Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066200;

2. Department of Clinical Laboratory, Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the diagnostic value of CT quantitative detection of vertebral bone mineral density combined with the serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein - 3 (IGFBP - 3) for osteoporosis. **Methods** A total of 126 patients with osteoporosis (osteoporosis group) treated at Qinhuangdao Workers' Hospital were selected from January 2019 to March 2021. 109 middle-aged and elderly volunteers without osteoporosis were selected as the osteopenia group ( $n=51$ ) and the normal bone mass group ( $n=58$ ). All subjects underwent quantitative CT detection of vertebral bone mineral density, and the levels of serum IGF-1 and IGFBP-3 were detected. Pearson correlation analysis was performed. With dual-energy X-ray as the golden standard, Kappa consistency analysis and ROC curve analysis were used to evaluate the diagnostic efficiency. **Results** Serum IGF-1, IGFBP-3 levels: the osteoporosis group < the osteopenia group < the normal bone mass group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Quantitative CT vertebral bone mineral density: the osteoporosis group < the osteopenia group < the normal bone mass group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Serum IGF-1 and

基金项目:秦皇岛市重点研发计划科技支撑项目(201805A032)

作者单位:1.秦皇岛市工人医院放射科,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:秦涛, E-mail:qhshgqt@163.com

IGFBP-3 levels were positively correlated with quantitative CT vertebral bone mineral density ( $r=0.559$ ,  $r=0.436$ ). The sensitivity of quantitative CT vertebral bone density detection is 98.41%, the specificity is 95.41%, and the accuracy is 97.02%, which is highly consistent with the gold standard ( $Kappa=0.940$ ). The sensitivity of the combined diagnosis of osteoporosis by serum IGF-1, IGFBP-3 and quantitative CT was 100.00%, and the specificity was 70.64% ( $AUC=0.853$ ). **Conclusion** Quantitative CT vertebral bone mineral density detection can be used as the main diagnostic method of osteoporosis. Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels have a good correlation with bone mineral density and can be used as auxiliary diagnostic indicators for osteoporosis.

**[KEY WORDS]** Osteoporosis; Bone mineral density; Quantitative CT; Insulin-like growth factor-1; Insulin-like growth factor binding protein-3

骨质疏松是中老年人常见骨病,50岁以上男性患病率约3%~6%,女性患病率约13%~18%,且随年龄增长呈递增趋势<sup>[1-2]</sup>。骨密度测量在骨质疏松的防治中具有重要意义,目前我国已将骨密度检测纳入40岁以上人群的常规体检项目。定量CT椎体骨密度检测是一种三维体积的骨密度测量技术,其相比常规双能X线检查在成像技术上更具优势,是一种新颖的检查方法,已逐渐在临床中开展<sup>[3-4]</sup>。近年来,有基础研究发现骨代谢过程中往往伴随着细胞因子作用,其中胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)与骨形成密切相关<sup>[5]</sup>。但血清IGF-1、IGFBP-3水平与骨质疏松关联尚不明确,能否作为骨质疏松的血清学诊断指标有待进一步研究。本研究将探讨定量CT椎体骨密度检测联合血清IGF-1、IGFBP-3对骨质疏松的诊断价值,以期为临床诊断提供参考,现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年1月至2021年3月秦皇岛市工人医院就诊的126例骨质疏松患者作为骨质疏松组。纳入标准:①符合骨质疏松的诊断标准<sup>[6]</sup>;②年龄 $\geq 40$ 岁。排除标准:①青少年型骨质疏松;②其他骨代谢疾病;③长期服用影响骨代谢的药物;④合并创伤性骨折、关节炎、骨质增生、严重脊柱侧弯等骨关节疾病;⑤血液透析患者;⑥合并心、脑、肺、肝、肾、胃肠、结缔组织疾病。选取同期109例非骨质疏松的中老年体检志愿者作为对照组,分为骨量减少组51例和骨量正常组58例。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,研究对象均签署知情同意书,自愿参与研究。

### 1.2 诊断标准

参考世界卫生组织推荐的骨质疏松T值评分法<sup>[6]</sup>:受检者进行双能X线检查(金标准),检测仪器选用好乐杰Horizon Wi双能骨密度X线测量仪(北京好乐杰医疗器械有限公司),扫描腰椎L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>的骨密度。测量值与健康同性别、同种族成人的峰值比较,T值 $\leq -2.5$ 诊断为骨质疏松; $-2.5 < T$ 值 $< -1.0$ 诊断为骨量减少;T值 $\geq -1.0$ 为骨量正常。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 定量CT椎体骨密度检测

检测仪器为GE optima660 64排螺旋CT扫描仪(美国GE公司),扫描受检者的腰椎L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>的骨密度。扫描参数:层厚5.0 mm,层距2.0 mm,视野250 mm,矩阵512 $\times$ 512,管电压120 kV,管电流200 mA。每个椎体间隙扫描3层,即上一个椎体的下缘、两椎体之间、下一个椎体的上缘,数据重建后计算测量的椎体骨密度。测量3次取平均值。定量CT椎体骨密度检测的诊断标准<sup>[7]</sup>:骨密度 $\geq 120$  mg/cm<sup>3</sup>为正常;80 $<$ 骨密度 $< 120$  mg/cm<sup>3</sup>为骨量减少;骨密度 $\leq 80$  mg/cm<sup>3</sup>为骨质疏松。

#### 1.3.2 血清学指标

采集受检者的外周静脉血5 mL,3 000 r/min离心分离上层血清,-20 $^{\circ}$ C保存待检。血清IGF-1、IGFBP-3均采用双抗体夹心法检测,试剂盒均购自上海信裕生物科技有限公司,检测仪器为BioTek 800TS多功能酶标仪(美国伯腾仪器有限公司)。

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较行方差分析,方差分析的两两比较采用SNK-q检验;计数资料以n(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;相关性分析采用Pearson分析法;绘制ROC曲线,计算ROC曲线下面积

(AUC)与金标准的一致性分析采用 Kappa 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组一般资料比较

3组性别比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。绝经女性的比例、年龄、肥胖的比例、吸烟的比例、糖尿病的比例:骨质疏松组 > 骨量减少组 > 骨量正

常组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 3组血清 IGF-1、IGFBP-3 水平及定量 CT 椎体骨密度检测值比较

血清 IGF-1、IGFBP-3 水平:骨质疏松组 < 骨量减少组 < 骨量正常值,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ );定量 CT 椎体骨密度检测值:骨质疏松组 < 骨量减少组 < 骨量正常组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 3组一般资料比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 1 Comparison of general data among the 3 groups [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	$n$	性别(男/女)	绝经女性	年龄(岁)	肥胖	吸烟	糖尿病
骨质疏松组	126	25/101	42(33.33) <sup>ab</sup>	61.39±5.75 <sup>ab</sup>	36(28.57) <sup>ab</sup>	32(25.40) <sup>ab</sup>	20(15.87) <sup>ab</sup>
骨量减少组	51	10/41	14(27.45)	58.12±6.10 <sup>a</sup>	11(8.73)	9(17.65)	5(9.80)
骨量正常组	58	15/43	9(15.52)	55.21±6.03	5(8.62)	5(8.62)	2(3.45)
$\chi^2/F$ 值		0.968	6.302	22.819	9.186	7.254	6.211
$P$ 值		0.616	0.043	<0.001	0.010	0.027	0.045

注:与骨量正常组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与骨量减少组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表2 3组血清 IGF-1、IGFBP-3 水平及定量 CT 椎体骨密度检测值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum IGF-1, IGFBP-3 levels and quantitative CT measured vertebral bone mineral density among the 3 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	IGF-1 ( $\mu\text{g/mL}$ )	IGFBP-3 ( $\mu\text{g/mL}$ )	定量 CT 椎体骨密度检测值
骨质疏松组	126	85.33±21.36 <sup>ab</sup>	10.02±2.51 <sup>ab</sup>	65.29±7.83 <sup>ab</sup>
骨量减少组	51	109.40±28.08 <sup>a</sup>	11.49±2.87 <sup>a</sup>	102.33±10.54 <sup>a</sup>
骨量正常组	58	125.16±31.77	13.35±3.39	137.26±9.18
$F$ 值		51.454	27.991	1377.131
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与骨量正常组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与骨量减少组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 血清 IGF-1、IGFBP-3 水平与定量 CT 椎体骨密度检测值的相关性分析

血清 IGF-1、IGFBP-3 水平与定量 CT 椎体骨密度检测值均呈正相关 ( $r=0.559, r=0.436$ , 均  $P < 0.05$ )。

### 2.4 定量 CT 椎体骨密度检测与金标准的一致性分析

以双能 X 线为金标准,定量 CT 椎体骨密度检测的灵敏度为 98.41%,特异度为 95.41%,阳性预测值为 96.12%,阴性预测值为 98.11%,准确度为 97.02%。定量 CT 椎体骨密度检测与金标准具有高度一致性 ( $Kappa=0.940$ )。见表3。

### 2.6 各指标诊断骨质疏松的 ROC 曲线分析

血清 IGF-1、IGFBP-3 诊断骨质疏松的灵敏度分别为 73.81%、56.35%,特异度分别为 72.48%、71.56% ( $AUC=0.818, AUC=0.681$ ),截断值分别为

表3 定量 CT 椎体骨密度检测与金标准的一致性分析

Table 3 The consistency between quantitative CT and the golden standard for measurement of vertebral bone mineral density

定量 CT	双能 X 线(金标准)		合计
	骨质疏松	骨量减少/正常	
骨质疏松	124	5	129
骨量减少/正常	2	104	106
合计	126	109	235

100  $\mu\text{g/mL}$ 、11  $\mu\text{g/mL}$ 。血清 IGF-1、IGFBP-3 与定量 CT 三项联合诊断骨质疏松的灵敏度为 100.00%,特异度为 70.64% ( $AUC=0.853$ )。见表4、图1。

表4 ROC 曲线分析结果

Table 4 ROC curve analysis results

指标	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	约登指数
IGF-1	0.818	0.765~0.870	0.738	0.723	0.463
IGFBPv3	0.681	0.613~0.748	0.564	0.716	0.279
定量 CT	0.969	0.943~0.995	0.984	0.954	0.938
三项联合	0.853	0.799~0.907	1.000	0.706	0.706

注:三项联合的诊断标准为定量 CT 诊断为骨质疏松并且满足 IGF-1 或 IGFBP-3 至少有 1 项指标诊断为骨质疏松。

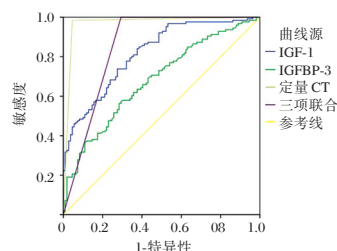


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

### 3 讨论

骨质疏松的病理特征为骨形成减少、骨量和骨密度下降、骨微结构破坏,主要临床症状为脊柱变形、弥散性骨痛、脆性骨折等。目前对骨质疏松危险因素的研究较为明确,多项研究显示,绝经女性、吸烟、日照少、缺钙饮食、内分泌疾病等均会增加骨质疏松的发病风险<sup>[8]</sup>。本研究比较骨质疏松组、骨量减少组、骨量正常组三类人群的一般资料,发现三组在绝经女性、年龄、肥胖、吸烟、糖尿病上比较差异有统计学意义,这与既往研究观点相符<sup>[9]</sup>。

IGF-1、IGFBP-3在调节骨代谢中具有重要作用。IGF-1是一种肝脏分泌合成的生长激素,主要作用是刺激骨细胞的增殖并抑制骨胶原降解,从而促进骨骼生长发育<sup>[10]</sup>。IGFBP-3是IGF-1的一种结合蛋白,调控IGF-1的合成,延长IGF-1在骨代谢作用中的半衰期,还能调节维生素D的代谢,促进钙的吸收利用<sup>[11]</sup>。有研究发现相比青年人群,老年人群的血清IGF-1、IGFBP-3水平明显下降,血清IGF-1、IGFBP-3低水平是骨质疏松的危险因素<sup>[12]</sup>。本研究发现,骨质疏松组的血清IGF-1、IGFBP-3水平均低于骨量减少组和骨量正常组,并且血清IGF-1、IGFBP-3水平与骨密度检测值呈正相关,提示血清IGF-1、IGFBP-3与骨质疏松具有一定关联。这与王俊江等<sup>[13]</sup>研究观点一致,该研究也表示IGFBP3是影响骨代谢的重要因子,与胸腰椎骨质疏松性骨折患者的骨密度相关。进一步分析血清IGF-1、IGFBP-3水平对骨质疏松的诊断效能,发现血清IGF-1、IGFBP-3诊断骨质疏松的灵敏度分别为73.81%、56.35%,特异度分别为72.48%、71.56%,具有辅助诊断价值,可以在一定程度上反映骨代谢情况。

近年来定量CT检测椎体骨密度成为临床研究热点。腰椎椎体骨质分为外层坚硬的皮质骨和内层富有空隙的松质骨,目前研究发现骨质疏松时,骨代谢变化在松质骨中更加明显,相比皮质骨,松质骨的骨量丢失更多;而且松质骨不易受脊柱退行性病变影响,而皮质骨可能伴随骨赘增生,因此测量骨松质能更准确地反映实际的骨密度<sup>[14]</sup>。本研究发现,定量CT椎体骨密度检测的灵敏度为98.41%,特异度为95.41%,准确率为97.02%,与双能X线具有高度一致性,可作为临床

诊断指标。李建兰等<sup>[15]</sup>研究分析定量CT椎体骨密度检测对596例老年女性疼痛性骨质疏松的诊断价值,发现定量CT的诊断符合率为93.62%,与本研究计算的准确率相当,说明定量CT椎体骨密度检测对骨质疏松的诊断效能较高。

综上所述,定量CT椎体骨密度检测可作为骨质疏松的主要诊断方法,血清IGF-1、IGFBP-3水平与骨密度具有较好的相关性,可作为骨质疏松的辅助诊断指标,对指导临床诊断、制定治疗方案具有重要的参考意义。

### 参考文献

- [1] Cheng X, Zhao K, Zha X, et al. Opportunistic screening using low-dose CT and the prevalence of osteoporosis in china: a nationwide, multicenter study [J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(3):427-435.
- [2] Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, et al. Prevalence of vertebral fracture and densitometric osteoporosis in Spanish adult men: the camargo cohort study [J]. *J Bone Miner Metab*, 2018, 36(1):103-110.
- [3] 包洁,邹达,李危石. 椎体CT值评估腰椎退变患者骨密度的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2020, 30(8):745-750.
- [4] Löffler MT, Sollmann N, Mei K, et al. X-ray-based quantitative osteoporosis imaging at the spine [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31(2):233-250.
- [5] Molagoda IMN, Jayasingha JACC, Choi YH, et al. Fermented oyster extract promotes insulin-like growth factor-1-mediated osteogenesis and growth rate [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(9):472-475.
- [6] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(1):3-44.
- [7] 程晓光,王亮,曾强,等. 中国定量CT(QCT)骨质疏松症诊断指南(2018)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(6):733-737.
- [8] Rossi LMM, Copes RM, Dal LC, et al. Factors related with osteoporosis treatment in postmenopausal women [J]. *Medicine*, 2018, 97(28):1152-1154.
- [9] Ala M, Jafari RM, Dehpour AR. Diabetes mellitus and osteoporosis correlation: challenges and hopes [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(9):984-1001.
- [10] Mancini A, Vergani E, Bruno C, et al. Relationships between thyroid hormones, insulin-like growth factor-1 and antioxidant levels in hypothalamic amenorrhea and impact on bone metabolism [J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(5):302-308.

(下转第1959页)

## CHB 并 EBV 感染患者外周血单个核细胞中 TLR4、TLR9 表达及临床意义

杨学文<sup>1\*</sup> 张莉<sup>1</sup> 高峰<sup>1</sup> 严士海<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的 研究慢性乙肝(CHB)合并EB病毒(EBV)感染患者外周血单个核细胞中Toll样受体4(TLR4)、Toll样受体9(TLR9)表达水平及临床意义。方法 选取2017年3月至2020年3月江苏省中医院收治的54例CHB合并EBV感染患者作为研究对象,另选取本院同期收治的25例CHB未合并EBV感染患者作为对照组1,25例仅感染EBV病毒患者作为对照组2。检测所有患者丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、碱性磷酸酶(ALP)水平,采用流式细胞术检测TLR4、TLR9阳性表达情况,采用Spearman分析数据间相关性,采用Kaplan-Meier生存曲线对比两组患者生存情况。结果 研究组患者外周血单个核细胞TLR4、TLR9阳性表达情况显著高于两组对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组患者的血ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、ALP水平均明显高于两组对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );TLR4阳性表达与血ALT、AST、DBIL及ALP水平呈正相关,TLR9阳性表达与血ALT、AST、IBIL及ALP水平呈正相关;TLR4、TLR9高表达患者疾病进展率高于低表达患者,差异有统计学意义( $\chi^2=6.135、5.684, P<0.05$ );TLR4、TLR9高表达患者15个月生存率较低表达患者比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 CHB合并EBV感染患者外周血单个核细胞TLR4、TLR9阳性表达增多,与肝功能损伤加重和疾病进展相关。

**[关键词]** 慢性乙型肝炎; EB病毒; Toll样受体-4; Toll样受体-9

### Expression and clinical significance of TLR4 and TLR9 in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis B combined with EBV infection

YANG Xuewen<sup>1\*</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, GAO Feng<sup>1</sup>, YAN Shihai<sup>2</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China, 210000; 2. Department of Pharmacology, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China, 210000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the expression levels and clinical significance of Toll-like receptor 4 (TLR4) and Toll-like receptor 9 (TLR9) in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis B (CHB) combined with Epstein-Barr virus (EBV) infection. **Methods** 54 CHB patients with EBV infection who were admitted to Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2017 to March 2020 were selected as the research objects, and 25 CHB patients without EBV infection were selected as the control group I, 25 patient with EBV infection were selected as the control group II who admitted to the hospital during the same period. All the patients were tested for alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL), alkaline phosphatase (ALP) levels. Flow cytometry was used to detect the positive expression of TLR4 and TLR9. Spearman was used to analyze the correlation between the data, and the Kaplan-Meier survival curve

作者单位:1. 江苏省中医院检验科,江苏,南京 210000

2. 江苏省中医院药理科,江苏,南京 210000

\*通信作者:杨学文, E-mail: abc1677252810@163.com

was used to compare the survival of the two groups of patients. **Results** The positive expression of TLR4 and TLR9 in peripheral blood mononuclear cells from the study group was significantly higher than that from the control groups ( $P<0.05$ ). The blood ALT, AST, TBIL, DBIL, IBIL, and ALP levels in the study group were significantly higher than those in the control groups ( $P<0.05$ ). The positive expression of TLR4 is positively correlated with blood ALT, AST, DBIL and ALP levels, and the positive expression of TLR9 is positively correlated with blood ALT, AST, IBIL and ALP levels. The disease progression rate of patients with high expression of TLR4 and TLR9 was higher than that of patients with low expression, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=6.135, 5.684, P<0.05$ ). There was no significant difference in the 15-month survival rate of patients with high TLR4 and TLR9 expression compared with patients with low expression ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** The positive expression of TLR4 and TLR9 in peripheral blood mononuclear cells of CHB patients with EBV infection increases, which is related to the aggravation of liver damage and disease progression.

**[KEY WORDS]** Chronic hepatitis B; Epstein-Barr virus; Toll-like receptor-4; Toll-like receptor-9

慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)是由乙肝病毒(Hepatitis B virus, HBV)慢性感染导致的常见消化系统疾病,HBV在肝细胞内复制导致进展,调查表明全球CHB患者超过2亿人,是肝硬化和肝细胞癌的重要诱因之一<sup>[1]</sup>。机体被HBV感染后产生慢性炎症反应,能够促进细胞增殖导致肿瘤的发生,同时增加机体被EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染的风险<sup>[2]</sup>。EBV是一种疱疹病毒,以侵犯人体皮肤及淋巴组织为主,研究发现EBV还能够加重肝脏损伤,促进肿瘤生长和形成<sup>[3]</sup>。Toll样受体(Toll-like receptor, TLRs)在机体固有免疫中发挥重要作用,其中TLR4、TLR9等分子以多种方式调控调节性T细胞(Regulatory T cells, Treg)的功能,维持机体免疫耐受,阻止排异反应的发生<sup>[4]</sup>,与感染、自身免疫性疾病及肿瘤的发生相关<sup>[5]</sup>,研究发现Treg细胞中TLRs表达水平明更高。当前的研究对TLR4、TLR9在CHB合并EBV感染患者外周血单个核细胞中的表达及作用尚不完全明确,本研究TLR4、TLR9对CHB合并EBV感染患者肝功能相关指标及患者预后的关系。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

选取2017年3月至2020年3月江苏省中医院收治的54例CHB合并EBV感染患者作为研究对象,CHB诊断依据《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》<sup>[6]</sup>、EBV感染诊断依据《EB病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识》<sup>[7]</sup>。纳入标准:①患者经检查确诊为CHB合并EBV感染,且持续时间 $\geq 6$ 个月;②初诊患者,未接受抗病毒及免疫抑制剂治疗;③患者状况良好,依从性好,未合并恶性

肿瘤、自身免疫疾病及精神神经疾病;④患者临床资料完整。排除标准:①患者经诊断为甲型肝炎、丙型肝炎等其他疾病;②患者合并恶性肿瘤、重要脏器功能损伤;③患者入院前6个月接受过免疫抑制剂治疗。另选取本院同期收治的25例CHB未合并EBV感染患者作为对照组1,25例仅感染EBV患者作为对照组2。其中,研究组中男性37例、女性17例,平均年龄(48.29 $\pm$ 10.12)岁;对照组1男性16例、女性9例,平均年龄(49.25 $\pm$ 8.13)岁;对照组2男性17例、女性8例,平均年龄(50.34 $\pm$ 9.24)岁。三组患者一般资料均衡可比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究所有患者及家属均签署对研究知情同意书,研究经院伦理委员会审核并通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 HBV与EBV感染的检测方法

患者入院后进行血清学检测,检测指标包括乙肝病毒表面抗原(Hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)、乙肝病毒表面抗体(Hepatitis B virus surface antibody, HBsAb)、乙肝病毒E抗原(HBeAg)、乙肝病毒E抗体(Hepatitis B virus E antigen, HBeAb)、乙肝病毒核心抗体(HBV core antibody, HBcAb)。HBsAg阳性患者即可诊断为HBV患者。通过血常规检查确认患者感染EB病毒的情况。当异型淋巴细胞超过10%、嗜异凝集试验为阳性、抗EB病毒载体VCA-IgM为阳性时,即可确诊为EB病毒感染。

#### 1.2.2 肝功能相关指标检测

采用AU5800全自动生化分析仪系统(美国BECKMAN COULTER公司)检测患者肝功能相关指标水平,包括丙氨酸转氨酶(Alanine amino-



transferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(Total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(Direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(Indirect bilirubin, IBIL)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)。

### 1.2.3 流式细胞术检测外周血单个核细胞 TLR4、TLR9 表达情况

患者入组后次日清晨空腹采集静脉血 5 mL 于肝素抗凝管中,进行计数后加入红细胞裂解液(R1010 红细胞裂解液,北京 Solarbio 科技有限公司)避光静置,1 200 g 离心 10 min 收集沉淀,离心半径 10 cm,加入磷酸盐缓冲液(Phosphate buffer saline, PBS,北京中杉金桥生物公司)洗涤两次,加入 TLR4-PE 抗体和 TLR9-FITC 抗体(英国 Abcam 公司),充分混匀,避光孵育 30 min, PBS 洗涤后采用 Attune NxT 流式细胞仪(美国 Thermo Fisher 公司)检测单个核细胞 TLR4、TLR9 阳性表达情况。

### 1.2.4 患者预后情况

将研究组所有患者根据 TLR4、TLR9 阳性表达率中位数分为高表达组和低表达组,采用电话、微信、门诊等方式进行随访,随访问隔三个月,截至 2021 年 6 月,随访时间共 15 个月,将 CHB 发展为肝硬化及肝细胞癌定义为疾病进展,研究 CHB 合并 EBV 感染患者外周血单个核细胞 TLR4、TLR9 表达情况与疾病进展的关系。将 54 例研究组患者按照 TLR4、TLR9 阳性表达率中位数(47.25%)、(44.82%)分别分为高表达组和低表达组,TLR4 高表达患者发生疾病进展 16 例,低表达患者发生疾病进展 7 例。

### 1.3 统计分析

所有数据使用 SPSS 22.0 统计软件进行分析;符合正态分布的计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间的比较采用方差分析,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,用  $\chi^2$  检验;采用 Spearman 分

析数据间相关性;Kaplan-Meier 生存曲线对比两组患者生存情况;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者外周血单个核细胞 TLR4、TLR9 表达情况

研究组患者外周血单个核细胞 TLR4、TLR9 阳性表达情况明显高于两组对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组患者外周血单个核细胞 TLR4、TLR9 表达情况 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 TLR4 and TLR9 in peripheral blood mononuclear cells of the three groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	TLR4 (%)	TLR9 (%)
研究组	54	58.29±8.77 <sup>ab</sup>	52.94±5.49 <sup>ab</sup>
对照组 1	25	50.34±7.53	44.16±5.13
对照组 2	25	23.13±3.47	18.27±2.05
<i>F</i> 值		12.325	18.723
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与对照组 1 比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组 2 比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 3 组患者肝功能指标比较

研究组患者血 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、ALP 水平均明显高于两组对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 单个核细胞 TLR4、TLR9 水平与肝功能指标的相关性

相关性分析结果显示患者外周血单个核细胞 TLR4 阳性表达与血 TBIL、IBIL 水平无相关性( $P > 0.05$ ),但和血 ALT、AST、DBIL 及 ALP 水平呈正相关( $P < 0.05$ );单个核细胞 TLR9 阳性表达与血 TBIL、DBIL 水平无相关性( $P > 0.05$ ),但和血 ALT、AST、IBIL 及 ALP 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 TLR4、TLR9 表达与患者疾病进展的关系

TLR4、TLR9 高表达患者疾病进展率高于低表达患者,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.135、5.684, P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 3 组患者肝功能相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of related indexes of liver function among three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	DBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	IBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	ALP (U/L)
研究组	54	196.47±40.26 <sup>ab</sup>	198.26±41.33 <sup>ab</sup>	60.39±15.88 <sup>ab</sup>	40.53±9.17 <sup>ab</sup>	25.16±5.22 <sup>ab</sup>	106.53±20.46 <sup>ab</sup>
对照组 1	25	117.32±29.74	108.69±34.16	32.52±10.87	24.28±7.02	13.64±4.03	73.54±16.78
对照组 2	25	65.78±14.32	59.29±12.73	18.24±4.12	25.34±6.75	7.26±1.45	69.81±15.62
<i>F</i> 值		14.077	19.728	14.775	16.539	12.199	12.594
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组 1 比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组 2 比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表3 单个核细胞TLR4、TLR9水平与肝功能指标的相关性

Table 3 Correlation between TLR4 and TLR9 levels of mononuclear cells and liver function indicators

指标	TLR4		TLR9	
	r值	P值	r值	P值
ALT	0.394	0.012	0.411	0.005
AST	0.378	0.014	0.385	0.013
TBIL	0.178	0.366	0.167	0.392
DBIL	0.349	0.032	0.159	0.503
IBIL	0.156	0.527	0.424	0.002
ALP	0.429	0.003	0.674	0.000

表4 TLR4、TLR9表达与患者疾病进展之间的关系

Table 4 Correlation between TLR4 and TLR9 levels and the development of disease

指标	分组	n	肝硬化人数	肝癌人数	总人数	$\chi^2$ 值	P值
TLR4	高表达组	29	12	4	16	6.135	0.013
	低表达组	25	5	2	7		
TLR9	高表达组	24	9	3	12	5.684	0.017
	低表达组	30	4	1	4		

### 2.5 TLR4、TLR9表达与患者预后的关系

采用Kaplan-Meier生存曲线分析患者15个月内进展情况,54例患者存活40例,死亡13例,失访1例,TLR4、TLR9高表达患者15个月生存率较低表达患者比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见图1。

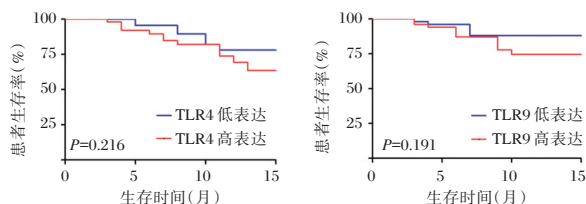


图1 TLR4、TLR9水平与患者预后的关系

Figure 1 The relationship between TLR4, TLR9 levels and patient prognosis

### 3 讨论

EBV是常见的疱疹病毒之一,在人群中的传播感染率超过90%,主要存在与唾液腺组织中可长达数十年之久,目前临床尚无治疗EBV感染的有效方法<sup>[8]</sup>。EBV不仅能够感染人体内上皮细胞,同时对T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞等免疫相关细胞具有感染能力,可导致宿主免疫功能异常的发生,抑制细胞凋亡的同时促进细胞恶性转化,是重要的促癌因素之一<sup>[9]</sup>。相关研究表明EBV对肝细胞并无直接损伤作用,其介导的免疫

反应是导致肝损伤的重要因素之一,合并EBV感染的CHB患者外周血T细胞亚群分布情况改变<sup>[10]</sup>,但其机制尚不完全明确。ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、ALP是实验室检查中反应肝功能的重要指标,其中ALT、AST水平上升反映肝细胞损伤,而TBIL、DBIL、IBIL水平上升反映肝脏胆红素代谢障碍,本研究中结果显示合并EBV感染的CHB患者血ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、ALP水平均明显高于未合并EBV感染的CHB患者,提示EBV能够导致肝功能损伤加重。

TLRs是一种I型跨膜蛋白,主要表达于巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞表面,是连接天然免疫和获得性免疫的重要分子,通过调节Treg细胞活动发挥其作用<sup>[11]</sup>。其中TLR4能够通过直接调控Treg细胞的生长及增殖调节其免疫抑制功能<sup>[12]</sup>,而TLR9的作用尚不完全明确,有研究指出其通过抑制Treg细胞活性促进机体免疫的发生<sup>[13]</sup>。本研究发现合并EBV感染的CHB患者外周血单个核细胞中TLR4、TLR9阳性表达率均升高,提示TLR4、TLR9均促进炎症反应的发生,这与国内学者张钊等人<sup>[14]</sup>的研究结果相符合。崔海霞等人<sup>[15]</sup>的研究发现Toll样受体在免疫性肝炎患儿外周血单个核细胞中表达明显上升,调控免疫性肝炎的发生并与患者预后相关,本研究结果提示TLR4、TLR9可能通过促进机体炎症反应介导了肝细胞损伤,导致肝功能损伤和相关指标水平的上升。

本研究还发现单个核细胞中TLR4、TLR9表达情况与患者疾病进展情况相关,TLR4、TLR9高表达患者进展成为肝硬化及肝细胞癌的人数多于低表达患者。炎症反应是促进肿瘤发生发展的重要因素,TLRs通路激活后能够介导干扰素- $\gamma$ (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )水平升高,促进T淋巴细胞增殖增强机体炎症反应,其中TLR4能够进一步促进IFN- $\gamma$ 的合成和释放<sup>[16]</sup>,而TLR9能够增强胶原蛋白的合成,促进肝脏纤维化过程的进展<sup>[17]</sup>,二者还能够作用于肿瘤微环境,使炎症因子水平上调,发挥抑制细胞凋亡作用的同时促进细胞增殖和生长,最终导致肝硬化的形成和肿瘤的进展<sup>[18]</sup>。最后本研究发现TLR4、TLR9高表达患者15个月生存率较低表达患者相比差异无统计学意义。

综上所述,合并EBV感染的CHB患者外周血单个核细胞中TLR4、TLR9水平阳性表达率较高,其与患者血ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、ALP等

肝功能指标水平相关,且能够促进 CHB 患者病情进展,可能为临床 CHB 的治疗提供相关依据。本研究的不足之处在于样本量较少,且随访时间过短,需要在后续的研究中进一步扩充样本量并延长随访时间,以减少结果存在的偏倚。

## 参考文献

- [1] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4):1560-1599.
- [2] Rao SC, Ashraf I, Mir F, et al. Dual Infection with Hepatitis B and Epstein-Barr Virus Presenting with Severe Jaundice, Coagulopathy, and Hepatitis B Virus Chronicity Outcome[J]. *Am J Case Rep*, 201, 16; 18:170-172.
- [3] 刘璐瑶,孙金娇,王晓川. EB 病毒感染的免疫机制研究进展[J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(3):219-232.
- [4] Rai G, Das S, Ansari MA, et al. TLR-2 expression and dysregulated human Treg/Th17 phenotype in *Aspergillus flavus* infected patients of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. *Microb Cell Fact*, 2020, 25, 19(1):215.
- [5] 冯子芳,杨瑞宾. 白术多糖通过 TLR4 信号通路对结肠癌 CT26 荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫调节的影响[J/OL]. *中成药*: 1-5[2021-11-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210310.1124.004.html>.
- [6] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12):2648-2669.
- [7] 全国儿童 EB 病毒感染协作组,中华实验和临床病毒学杂志编辑委员会. EB 病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2018, 32(1):2-8.
- [8] Higuchi H, Yamakawa N, Imadome KI, et al. Role of exosomes as a proinflammatory mediator in the development of EBV-associated lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 7, 131(23):2552-2567.
- [9] 高荣理,陈垂婉,蔡翠珠,等. EBV 合并 CMV 感染的传染性单核细胞增多症患者 T 细胞免疫状态及炎症指标变化[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(19):2975-2978.
- [10] 杨欢,尹列芬. EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤组织增殖性疾病的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(03):316-320.
- [11] Jia L, Wu R, Han N, et al. *Porphyromonas gingivalis* and *Lactobacillus rhamnosus* GG regulate the Th17/Treg balance in colitis via TLR4 and TLR2[J]. *Clin Transl Immunol*, 2020, 24, 9(11):e1213.
- [12] 李文新,王嘉军. Toll 样受体直接调节 Treg 细胞抑制功能的研究进展[J]. *生命科学*, 2012, 24(1):50-53.
- [13] Dai Q, Wang M, Li Y, et al. Amelioration of CIA by Asarinin Is Associated to a Downregulation of TLR9/NF- $\kappa$ B and Regulation of Th1/Th2/Treg Expression[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 1, 42(7):1172-1178.
- [14] 张钊,王颖,李春双,等. 慢阻肺合并肺部感染病原菌特点及其血清 TLR4、HMGB1 水平变化[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021(9):1348-1352[2021-05-18].
- [15] 刘新华,邓建中,范仲鹏. MG 患者外周血单个核细胞 TNIP1 蛋白、血清 AGR、血浆 PDGF 的变化与其病情程度的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(1):35-38.
- [16] Kang K, Bachu M, Park SH, et al. IFN- $\gamma$  selectively suppresses a subset of TLR4-activated genes and enhancers to potentiate macrophage activation[J]. *Nat Commun*, 2019, 25, 10(1):3320.
- [17] Longo L, Tonin Ferrari J, Rampelotto PH, et al. Gut Dysbiosis and Increased Intestinal Permeability Drive microRNAs, NLRP-3 Inflammasome and Liver Fibrosis in a Nutritional Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Adult Male Sprague Dawley Rats[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2020, 18; 13:351-368.
- [18] 吴铮,王健,张金辉,等. 肝癌肝动脉化疗栓塞介入术后感染影响因素及其血清 PCT 与 CRP 和 IL-8 水平[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(3):409-412.

(上接第 1954 页)

- [11] Dagbri NM, Manousopoulou A, Alokail MS, et al. Sex-specific correlation of IGFBP-2 and IGFBP-3 with vitamin D status in adults with obesity: a cross-sectional serum proteomics study[J]. *Nutr Diabetes*, 2018, 8(1):54-56.
- [12] Böker J, Völzke H, Nauck M, et al. Associations of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 with bone quality in the general adult population[J]. *Clin Endocrinol*, 2018, 88(6):830-837.
- [13] Xiong Z, Cheng M, Zhu P, et al. Association of blood cell counts with the risk of olanzapine- or clozapine-induced dyslipidemia in Chinese schizophrenia patients[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2019, 34(4):e2699.
- [14] Chavassieux P, Chapurlat R, Portero N, et al. Bone-forming and antiresorptive effects of romosozumab in postmenopausal women with osteoporosis: bone histomorphometry and micro-computed tomography analysis after 2 and 12 months of treatment[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(9):1597-1608.
- [15] 李建兰,乔宏宇,林涛. 血清降钙素原水平联合定量 CT 对老年女性疼痛性骨质疏松的诊断价值[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2021, 15(2):189-192.

## 广东惠州地区609例血红蛋白Constant Spring的血液学与基因型分析

官志扬 陈迪娜 钟泽艳 贺海林 陈剑虹\*

**[摘要]** **目的** 分析血红蛋白Constant Spring(Hb CS)基因型和血液学表型的关系。**方法** 使用血细胞分析仪和全自动毛细管电泳仪检测Hb CS携带者的血液学指标。采用悬浮阵列技术检测 $\alpha$ 和 $\beta$ 地中海贫血基因。**结果** 广东惠州地区人群Hb CS发生率为0.798%。Hb CS杂合子在临床上可无症状和血液学表型,但合并其它地贫基因突变时可加重血液学表型。当Hb CS合并--<sup>SEA</sup>时表型最重,表现为Hb H病特征;Hb CS合并 $\beta$ 地贫表现为 $\beta$ 地贫特征,不能电泳出Hb CS波峰;Hb CS-H病合并 $\beta$ 地贫表现为平均红细胞体积(MCV)和平均红细胞血红蛋白含量(MCH)明显降低,不能电泳出Hb H波峰,有时能电泳出Hb CS波峰。**结论** 惠州地区人群Hb CS发生率高,本研究有助于该地区的地贫防控工作。

**[关键词]** 地中海贫血;血红蛋白Constant Spring;血液学;基因型

### Hematology and genotype analysis of 609 cases of hemoglobin Constant Spring carriers in Huizhou, Guangdong

GUAN Zhiyang, CHEN Dina, ZHONG Zeyan, HE Hailin, CHEN Jianhong\*

(Prenatal Diagnosis Center, the First Women and Children's Hospital of Huizhou, Huizhou, Guangdong, China, 516007)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze different genotype-phenotype correlations in the Hb Constant Spring (Hb CS) carriers. **Methods** The hematological parameters of Hb CS carriers were performed by automated blood cell counters and automatic capillary electrophoresis. Suspension array technique was used for the detection of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia. **Results** The incidence of Hb CS was 0.798% in Huizhou area of Guangdong Province. The results showed that heterozygous Hb CS carriers were clinically asymptomatic and had no hematological phenotype. However, the hematological phenotype was aggravated when the Hb CS combined with other thalassemia. The presence of the SEA deletion with Hb CS shows the most severe hematological parameter and leads to Hb CS-H disease. When the Hb CS combined with  $\beta$ -thalassemia, the hematological characteristics of  $\beta$ -thalassemia was presented, with no Hb CS peak on electrophoresis. The levels of mean corpuscular volume (MCV) and mean corpuscular hemoglobin (MCH) were significantly decreased in Hb CS-H combined with  $\beta$ -thalassemia, while the Hb CS peak sometimes can be obtained by electrophoresis but no Hb H peak. **Conclusion** The population from Huizhou area has a high incidence of Hb CS. This study is helpful for the prevention and control of thalassemia in this area.

**[KEY WORDS]** Thalassemia; Hemoglobin Constant Spring; Hematology; Genotype

血红蛋白Constant Spring(hemoglobin Constant Spring, Hb CS)是我国南方地区最常见的非缺失型 $\alpha$ -地中海贫血(以下简称地贫)<sup>[1-2]</sup>。Hb CS

是由于 $\alpha 2$ -珠蛋白基因第142位的终止密码子TAA突变为CAA,从而使生成的 $\alpha$ 链比正常 $\alpha$ 链延长了31个氨基酸,合成了具有172个氨基酸的

基金项目:惠州市科技计划项目(2020Y034)

作者单位:惠州市第一妇幼保健院产前诊断中心,广东,惠州 516007

\*通信作者:陈剑虹, E-mail:1296275774@qq.com

$\alpha$ 链。该延长的 $\alpha$ 链非常不稳定,易降解,从而使 $\alpha$ 链减少,属地中海贫血样变异<sup>[3]</sup>。由于Hb CS合并不同基因型时临床表征轻重不一,可表现为轻型、中间型甚至重型。惠州市位于广东省珠三角地区,常住人口达488万人,是地贫的高发地区之一。本研究通过分析惠州地区609例Hb CS病例,总结其血液学表型和基因型之间的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

收集2014年9月至2019年12月在本院进行地贫基因检测的患者共76 283例(包括在本院就诊和惠州市辖区医院就诊),选取其中明确诊断为Hb CS的609例患者作为研究对象,其中男237例,平均年龄(27.26±8.37)岁,女372例,平均年龄(26.18±7.51)岁。本研究获得本院伦理委员会批准,所有受试者及家属均签署知情同意书。

### 1.2 主要试剂和仪器

日本希森美康公司XN-10血细胞分析仪,法国Sebia公司Capillarys 2 flex piercing全自动毛细管电泳仪,厦门百维信生物公司Lab-Aid 824核酸提取仪,美国ABI公司Veriti Dx PCR扩增仪,美国Luminex公司Luminex Magpix液态悬浮芯片检测仪。血常规及电泳试剂均为仪器配套;DNA提取试剂盒购自厦门致善生物公司;核酸提取仪(DA Smart32型)、全基因组DNA提取试剂盒、地中海贫血( $\alpha/\beta$ 型)基因检测试剂盒均购自中山大学达安基因股份有限公司。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 样本采集

采集待检者的静脉血两管(2 mL/管),一管以乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝,用于血常规分析;一管以酸性柠檬酸葡萄糖(ACD)抗凝,用于血红蛋白电泳分析及DNA提取。

#### 1.3.2 血液学分析

使用血细胞分析仪检测红细胞参数,主要观察指标为血红蛋白(hemoglobin, Hb)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)及平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH);使用全自动毛细管电泳仪分析血红蛋白组分及含量。其中,外院样本的血液学分析在当地县区医院完成。

#### 1.3.3 DNA提取

使用Lab-Aid 824核酸提取仪和DA Smart32

型核酸提取仪,配套使用相应的DNA提取试剂盒提取全血DNA。

### 1.3.4 地贫基因分析

获取的全血DNA采用地中海贫血( $\alpha/\beta$ 型)基因检测试剂盒,使用悬浮阵列技术进行地贫基因分析,具体实验步骤严格按照试剂说明书和仪器操作使用说明书进行操作。对罕见异常血红蛋白样本行 $\alpha$ -或 $\beta$ -珠蛋白基因测序。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用One-Way ANOVA比较。计数资料采用 $n$ 表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Hb CS的人群发生率及基因型构成比

在76 283例样本中检测出Hb CS 609例,人群发生率为0.798%(609/76283)。研究中共检出18种基因型,其中Hb CS杂合子最多,占82.923%,Hb CS-H病次之,占4.269%。见表1。

表1 广东惠州地区人群Hb CS的发生率及构成比  
Table 1 The incidence and constituent ratio of Hb CS in Huizhou area of Guangdong Province

基因型	$n$	发生率(%)	构成比(%)
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^N/\beta^N$	505	0.662	82.923
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{CS}\alpha, \beta^N/\beta^N$	23	0.030	3.777
$-\alpha^{4.2}/\alpha^{CS}\alpha, \beta^N/\beta^N$	8	0.010	1.314
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{WS}\alpha, \beta^N/\beta^N$	3	0.004	0.493
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha, \beta^N/\beta^N$	2	0.003	0.328
$--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha, \beta^N/\beta^N$	26	0.034	4.269
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^{CD41-42}/\beta^N$	16	0.021	2.627
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^{CD17}/\beta^N$	9	0.012	1.478
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	5	0.007	0.821
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^{28}/\beta^N$	2	0.003	0.328
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^{CD71-72}/\beta^N$	1	0.001	0.164
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^E/\beta^N$	1	0.001	0.164
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{CS}\alpha, \beta^{CD41-42}/\beta^N$	2	0.003	0.328
$-^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha, \beta^{CD41-42}/\beta^N$	2	0.003	0.328
$-^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha, \beta^{CD17}/\beta^N$	1	0.001	0.164
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^{CD113}/\beta^N$	1	0.001	0.164
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^{CD56}/\beta^N$	1	0.001	0.164
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{WS}\alpha, \beta^{CD56}/\beta^N$	1	0.001	0.164
合计	609	0.798	100

注: $\beta^{CD113}$ 即为Hb New York;  $\beta^{CD56}$ 即为Hb J-Bangkok。

### 2.2 血液学参数结果

按基因突变类型分为5组,分别为 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 组、 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^+$ 组、Hb CS-H组、 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^0/\beta^N$ 组和 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^+/ \beta^N$ 组,其血液学分析及其它基因型的血液学分析见表2。

经毛细管电泳分析, Hb CS 合并  $\beta$  地贫杂合子样本均未检出 Hb CS 波峰; Hb CS-H 病均检出 Hb CS 波峰, 且同时检出 Hb H 或 Hb Bart's 波峰; 505 例 Hb CS 杂合子样本中只有 161 例检出 Hb

CS 波峰, 检出率为 31.9%, 含量为 0.3%~2.1%; 部分新生儿虽未检出 Hb CS 波峰, 但检出 Hb Bart's 波峰。其它基因型 Hb CS 波峰检出情况及含量见表 2。

表 2 不同类型基因型 Hb CS 样本的血液学参数

Table 2 The hematological parameters of Hb CS samples with different genotypes

基因型	n	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	Hb A <sub>2</sub> (%)	Hb CS(%)	Hb H(%)	Hb X(%)
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$	505	127.66 ± 19.15	81.06 ± 5.92	26.50 ± 2.25	2.23 ± 0.29	0.63 ± 0.19		
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^+$	34	117.94 ± 13.87	74.32 ± 4.58	23.42 ± 2.10	2.02 ± 0.29	0.91 ± 0.23		
Hb CS-H	26	81.65 ± 16.03	71.68 ± 8.58	19.41 ± 2.11	0.88 ± 0.50	2.35 ± 1.17	11.39 ± 5.57	
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^0/\beta^N$	31	110.06 ± 17.80	66.71 ± 4.91	20.81 ± 1.59	4.85 ± 0.47	-		
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^+/ \beta^N$	3	127.67 ± 8.33	78.80 ± 1.91	26.60 ± 0.66	3.89 ± 0.70	-		24.2 <sup>a</sup>
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	2	99, 103	90.1, 83.5	27.2, 25.8	1.4, 1.4	5.1, 5.6		
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{CS}\alpha, \beta^{CD41-42}/\beta^N$	2	142, 110	69.1, 75	21.7, 23.3	4.5, 5	0.4, 0		
$--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha, \beta^{CD41-42}/\beta^N$	2	97, 99	50.1, 53.3	16, 16	2.2, 5.8	-		
$--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha, \beta^{CD17}/\beta^N$	1	98	55.2	14.1	3.1	1.7		
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^{CD113}/\beta^N$	1	115	78.8	24.4	2.9	0.4		38.8 <sup>b</sup>
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^{CD56}/\beta^N$	1	121	84.8	27.9	1.5	0.9		33.1 <sup>c</sup>
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{WS}\alpha, \beta^{CD56}/\beta^N$	1	136	86.7	26.2	0.2	1.7		49.8 <sup>c</sup>

注:<sup>a</sup>为 Hb E 含量, 只有 1 例;<sup>b</sup>为 Hb New York 含量;<sup>c</sup>为 Hb J 含量。

### 2.3 基因型与血液学表型比较分析

因  $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^+/ \beta^N$  组只有 3 例样本, 不具代表性, 故将以上划分的其余 4 组基因型的血液学参数结果进行两两比较, 各组间的 Hb A<sub>2</sub> 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 4 种类型基因型 Hb CS 样本的血液学参数比较分析  
Table 3 Comparative analysis of hematological parameters of Hb CS samples in four different genotypes

组别 1	组别 2	Hb (g/L)	MCV (fL)	MCH (pg)	Hb A <sub>2</sub> (%)
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^+$	0.0207	<0.0001	<0.0001	0.0014
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$	Hb CS-H	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^0/\beta^N$	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^+$	Hb CS-H	<0.0001	0.3270	<0.0001	<0.0001
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^+$	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^0/\beta^N$	0.3329	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Hb CS-H	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^0/\beta^N$	<0.0001	0.0095	0.0799	<0.0001

### 3 讨论

Hb CS 是  $\alpha$  地贫的一种特殊突变类型, 其突变导致合成的 Hb CS 链极不稳定, 易被破坏。Hb CS 杂合子在临床上可无症状, 但当其合并其它不同地贫的基因突变时, 临床表现存在较大差异。Hb CS 纯合子表型各异, 可以无明显血液学变化, 也可以表现为 Hb CS-H 病<sup>[4]</sup>, 甚至可以表现为水肿胎<sup>[5-6]</sup>。

本研究共检出 609 例 Hb CS, 人群发生率为 0.798%, 高于广东省平均水平(0.304%)<sup>[7]</sup>以及广州地区(0.338%)<sup>[8]</sup>、东莞地区(0.319%)<sup>[9]</sup>和肇庆地区(0.169%)<sup>[10]</sup>, 略低于河源地区(0.881%)<sup>[11]</sup>。本研究

共检出 18 种基因型, 各基因型的频率与以往广东地区人群的地贫基因频率的报道基本一致<sup>[7]</sup>。以 Hb CS 杂合子为主, Hb CS 复合的  $\alpha$  地贫以  $--^{SEA}$  为主, Hb CS 合并的  $\beta$  地贫以  $\beta^{CD41-42}$  和  $\beta^{CD17}$  为主。

Hb CS 复合  $\alpha^+$ -地贫表现为轻型地贫, Hb CS-H 病大多数表现为中度贫血, 少数可表现为重度贫血。He 等<sup>[12]</sup>曾报道, Hb CS-H 病的胎儿出现水肿现象, 表明 Hb CS-H 病的临床表现存在个体差异。这可能是 Hb CS-H 病不仅仅受  $\alpha$  珠蛋白基因突变的影响, 还有可能受环境因素的影响。本研究中的两例 Hb CS 纯合子均表现为轻度贫血, MCV 和 MCH 正常或稍降低, 而 Hb CS 异常升高, 均达到 5% 以上, 与陈萍等<sup>[4]</sup>的研究一致。

Hb CS 合并  $\beta$  地贫均表现为轻度贫血, Hb A<sub>2</sub> 均大于 3.5%, 且均未检出 Hb CS 波峰, 呈现出  $\beta$  地贫的血液学特征, 而将  $\alpha$  地贫特征掩盖, 与 Jiang 等<sup>[13]</sup>的研究结果一致。在两例再复合  $\alpha^+$ -地贫时, 一例未能检出 Hb CS 波峰, 一例能检出 Hb CS 波峰, 但 Hb CS 含量很低, 只有 0.4%, 说明突变的  $\alpha$  链和  $\beta$  链得以重新保持相对平衡。有研究报道, Hb CS-H 病合并  $\beta$  地贫表现为中度贫血, 且能检出 Hb Bart's<sup>[14]</sup>。而本研究的三例 Hb CS-H 病合并  $\beta$  地贫均表现为轻度贫血, 未检出 Hb Bart's, 但 MCV 和 MCH 都很低, 说明 Hb CS-H 病合并  $\beta$  地贫可能是 Hb CS-H 病导致  $\alpha$  链合成严重减少, 而  $\beta$  地贫导致  $\beta$  链合成也减少, 缓解了  $\alpha/\beta$  链的严重失

衡,在低水平保持相对平衡,也许正是如此,均未检出Hb H和Hb Bart's。再者,三例的血红蛋白电泳结果中,Hb A<sub>2</sub>数值差异性大,一例<2.5%,一例>3.5%,一例正常且能检出Hb CS波峰,含量为1.7%,表明Hb CS-H病合并β地贫患者存在明显的个体差异性,当突变的α链和β链能得以重新达到相对平衡,则能检出Hb CS波峰。

值得注意,本研究中Hb CS合并Hb New York表现为轻型地贫,而Hb CS合并Hb J-Bangkok以及Hb CS复合α<sup>WS</sup>α合并Hb J-Bangkok均无明显血液学改变。Hb New York和Hb J-Bangkok都是β链上突变形成的异常Hb。据文献报道<sup>[15]</sup>,单纯Hb New York和Hb J-Bangkok的表型正常,但本研究中似乎是Hb J-Bangkok能平衡Hb CS对血液学的影响,而Hb New York无法平衡Hb CS对血液学的影响。但这都是个案,需收集更多的样本进一步研究。Hb CS合并Hb E表现为轻型地贫(Hb121g/L, MCV77.8fL, MCH26.5pg),但在李友琼等<sup>[16]</sup>的研究病例中Hb CS合并Hb E表现为中度贫血,两个病例的血液学表现不一致,分析也许是前人的病例还存在有其他因素造成了贫血的加重。

因血红蛋白电泳能检出Hb CS,故常被用作Hb CS的初步筛查。但本研究中,只有31.9%的Hb CS杂合子能检出Hb CS波峰,远远低于韦媛等<sup>[17]</sup>的研究。主要原因是,本研究大部分样本的地贫筛查数据来自于县级医院,而县级医院从事血红蛋白电泳检测的部分检验者未经进修学习,只会判读常规的血蛋白及一些容易判读的异常血红蛋白(如Hb H和Hb Bart's等),而对于较难判读的异常血红蛋白的结果判读水平欠佳;或者是Hb A<sub>2</sub>降低,检验者认为该结果已经是地贫筛查阳性,常规建议行α地贫基因检测,故将无把握判读的C区域波峰删去;再者是由于毛细管老化,Hb CS含量过低,系统未能自动读数,检验者容易忽略;从而造成很多在C区域的波峰结果漏报。

综上所述,惠州地区是地贫的高发地区之一,Hb CS发生率较高,本研究能在一定程度上补充该地区的流行病学数据。通过对该地区人群行婚前孕前地贫筛查,对筛查阳性者行地贫基因诊断,对夫妻同型地贫基因携带者行产前基因诊断,能有效减少重型地贫患儿的出生,从而减少出生缺陷。当Hb CS合并其它地贫的基因突变时,临床表现有较大差异。本研究通过对Hb CS的血液学表型与基

因型分析,为临床医生提供遗传咨询提供参考,同时有助于完善惠州地区的地贫防控工作。

## 参考文献

- [1] 龙驹. 广西南部地区人群α地中海贫血基因携带情况及热点突变检测范围探讨[J]. 广西医学, 2020, 42(4):457-460.
- [2] 黄烁丹, 邹婕, 庄宇嫦, 等. 广东梅州地区地中海贫血基因突变类型分析[J]. 新医学, 2016, 47(4):261-265.
- [3] 徐湘民. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京:人民军医出版社, 2011, 8-9.
- [4] 陈萍, 龙桂芳, 林伟雄, 等. 广西地区纯合子血红蛋白Constant Spring的研究[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(4):205-208.
- [5] He Y, Zhao Y, Lou JW, et al. Fetal anemia and hydrops fetalis associated with homozygous Hb Constant Spring (HBA2: c.427T>C)[J]. Hemoglobin, 2016, 40(2):1-5.
- [6] Komvilaisak P, Komvilaisak R, Jetsrisuparb A, et al. Fetal anemia causing hydrops fetalis from an alpha-globin variant: homozygous hemoglobin Constant Spring[J]. J Pediatr Hematol/Oncol, 2018, 40(5):405-408.
- [7] 王逾男, 林建昌, 张亮, 等. 悬浮阵列技术在地中海贫血基因诊断中的应用[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2015, 7(4):16-23.
- [8] 冼嘉嘉, 何健淳, 王燕超, 等. 307例非缺失型α-地贫的基因型及血液学特征分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(6):720-723.
- [9] 邵锦欢, 肖翔, 张达秀, 等. 东莞地区珠蛋白生成障碍性贫血筛查及基因谱分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(9):75-76.
- [10] 黄晓佳, 李成德, 梅敏, 等. 肇庆地区人群地中海贫血基因型的分布及其特点[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(8):688-690.
- [11] 曾祥兴, 曾小琼, 陈继鸿, 等. 广东河源客家人群α-地中海贫血基因变异类型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(5):588-591.
- [12] He S, Zheng C, Meng D, et al. Hb H hydrops fetalis syndrome caused by association of the --SEA deletion and Hb Constant Spring (HBA2: c.427T > C) mutation in a Chinese family[J]. Hemoglobin, 2015, 39(3):216-219.
- [13] Jiang F, Xu LL, Chen GL, et al. Hematological Characteristics of Hb Constant Spring (HBA2: c.427T>C) Carriers in Mainland China[J]. Hemoglobin, 2020, 44(2):86-88.
- [14] Huang Y, Lin M, Wu JR, et al. Hb CS-H disease combined with beta-thalassemia-a case report[J]. Blood Cells Mol Dis, 2010, 44(4):215.
- [15] 李育敏, 张水兰, 阙丽娟, 等. 深圳地区异常血红蛋白病的分子特征与表型分析[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(11):873-875.
- [16] 李友琼, 杨挺, 凌显楨, 等. 14例Constant Spring型血红蛋白异常复合β-地中海贫血患者的血液学表型和基因特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(12):1067-1069.
- [17] 韦媛, 李东明, 何升, 等. 广西地区323例血红蛋白Constant Spring基因型与表型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(10):27-29.

## CHF合并肺部感染患者病原菌分布和LDH、CRP及SAA表达

李娟\* 汪宏国 肖丕娟 郑慧

**[摘要]** **目的** 分析慢性心力衰竭(CHF)合并肺部感染患者病原菌分布及乳酸脱氢酶(LDH)、C-反应蛋白(CRP)、淀粉酶蛋白A(SAA)水平表达。**方法** 收集中国人民解放军西部战区总医院2017年12月至2020年12月收治的117例CHF患者,分为感染组( $n=62$ )与非感染组(55例),另选取同期进行体检的48例健康体检者作为对照组。分析CHF合并肺部感染患者病原菌分布情况,比较各组LDH、CRP及SAA水平变化情况,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析上述因子检测对CHF合并肺部感染的诊断价值。**结果** 62例合并肺部感染患者共检出107株病原菌,以革兰阴性菌为主占73.83%,其次为革兰阳性菌(24.30%)、真菌(1.87%)。LDH、CRP及SAA水平:感染组>未感染组>对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC曲线结果显示,LDH、CRP及SAA联合检测诊断CHF合并肺部感染的下曲线面积(AUC)为0.909,明显高于单独诊断( $P<0.05$ )。**结论** CHF合并肺部感染患者病原菌以革兰阴性菌为主,通过检测患者LDH、CRP及SAA水平有利于肺部感染早期诊断。

**[关键词]** 慢性心力衰竭合并肺部感染;病原菌;乳酸脱氢酶;C-反应蛋白;淀粉酶蛋白

### Distribution of pathogenic bacteria and expression levels of LDH, CRP and SAA in patients with chronic heart failure and pulmonary infection

LI Juan\*, WANG Hongguo, XIAO Pijuan, ZHENG Hui

(Cadre Ward, Western Theater General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Chengdu, Sichuan, China, 610083)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the distribution of pathogenic bacteria and expression levels of lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), and amylase protein A (SAA) in patients with chronic heart failure (CHF) and pulmonary infection. **Methods** The clinical data of 117 CHF patients admitted to this hospital from December 2017 to December 2020 were collected and were divided into an infected group ( $n=62$ ) and a non-infected group (55 cases). In addition, 48 healthy patients who had physical examination during the same period were selected as the control group. The distribution of pathogenic bacteria in patients with CHF combined with lung infection was analyzed, and the changes in LDH, CRP and SAA levels in each group were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of the above-mentioned factor detection in the diagnosis of CHF combined with pulmonary infection. **Results** A total of 107 pathogens were detected in 62 patients with pulmonary infection. Gram-negative bacteria accounted for 73.83%, followed by gram-positive bacteria (24.30%) and fungi (1.87%). The levels of LDH, CRP and SAA: the infected group >the uninfected group >the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). ROC curve results showed that the area under curve (AUC) for the combined detection of LDH, CRP and SAA in the diagnosis of CHF combined with pulmonary infection was 0.909, which was significantly higher than that of the single diagnosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The main pathogens of CHF patients with lung infection are gram-negative bacteria. The detection of LDH, CRP and SAA levels in

基金项目:四川省科技厅科技支撑计划(2018SZ0014)

作者单位:中国人民解放军西部战区总医院干部病房,四川,成都 610083

\*通信作者:李娟, E-mail:ljjeey8@163.com



patients is beneficial to the early diagnosis of lung infection.

**[KEY WORDS]** Chronic heart failure combined with lung infection; Pathogenic bacteria; Lactate dehydrogenase; C-reactive protein; Amylase protein

慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病进展的终末阶段,多好发于老年患者<sup>[1]</sup>。部分慢性心力衰竭患者由于伴有肺水肿、肺淤血等,常易诱发肺部感染。既往研究指出,肺部感染会导致肺循环阻力上升,加重心衰病情,对患者预后造成严重不良影响<sup>[2]</sup>。临床常采用抗生素治疗肺部感染患者,但会存在抗生素使用过度、耐药菌产生,同时给患者造成不必要的经济负担。了解慢性心力衰竭合并肺部感染患者病原菌分布情况,对临床治疗方案的选择与制定具有重要意义。有报道指出,乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、淀粉酶蛋白A(Serum amylase A, SAA)等细胞因子在心衰发生、发展中具有重要意义,且肺部感染亦伴随着细胞因子水平的变化<sup>[3-4]</sup>。故在明确患者病原菌分布基础上,掌握其细胞因子水平变化特点,亦是指导临床诊治与预后评估的重要参考。本研究选取 CHF 患者及健康体检者进行 LDH、CRP 及 SAA

表达情况的比较分析,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集中国人民解放军西部战区总医院 2017 年 12 月至 2020 年 12 月收治的 117 例 CHF 患者的临床资料。纳入标准:①均符合慢性心力衰竭的相关诊断标准<sup>[5]</sup>;②临床资料完整无丢失。排除标准:①合并心、肝、肾等重要器官疾病者;②近三个月内存在免疫抑制剂类药物使用史;③合并严重代谢性疾病;④合并其他血液系统疾病、肺癌等。

根据中华医学会呼吸病学分会颁布的肺部感染诊断标准<sup>[6]</sup>及患者肺部 CT、痰培养结果,将 117 例 CHF 患者分为感染组( $n=62$ )与非感染组(55 例)。另选取同期进行体检的 48 例健康体检者作为对照组。各组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者均或家属均签署知情同意书。

表 1 3 组资料比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]  
Table 1 Comparison of 3 groups of data [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

组别	$n$	性别(男/女)	年龄(岁)	平均病程(年)	体质量指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	心功能分级		
						Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
感染组	62	39/23	81.75±13.12	3.53±0.53	22.77±2.68	34(54.84)	20(32.26)	8(12.90)
非感染组	55	34/21	80.57±12.86	3.65±0.47	23.18±3.76	33(60.00)	16(29.09)	6(10.91)
对照组	48	30/18	79.98±11.84		22.54±2.52			
$F/\chi^2$ 值		0.015	0.280	1.289	0.590		0.327	
$P$ 值		0.993	0.754	0.200	0.554		0.849	

## 1.2 方法

### 1.2.1 病原菌检测

在患者晨起后使用生理盐水漱口,并获取第二口痰咳入到无菌杯中,无法自主排痰者可使用吸痰管吸痰,如有气管插管者从管内采集标本。标本采集后使用低倍镜镜检,在一个视野内可观察到白细胞 $>25$ 个,上皮细胞 $<10$ 个则代表标本合格<sup>[7]</sup>。将痰标本依据《全国临床检验操作规程》中相关规定进行细菌分离培养<sup>[8]</sup>:使用三线分离法进行标本接种,接种完毕后置于培养箱中培养 24 h。在 24 h 后观察菌落形态,并进行革兰染色。染后菌体呈紫色为革兰阳性菌,菌体呈伊红色为阴性菌。

### 1.2.2 LDH、CRP 及 SAA 检测

三组受检者均于入组次日清晨空腹抽取 3 mL 外周静脉血,温室静置 30 min,于 4℃离心机进行离心,3 000 r/min 10 min 后留取上层血清,−80℃低温保存待检。采用酶偶联法测定 LDH、CRP 水平(试剂盒购自美国 R&D 公司),采用散射比浊法检测 SAA 水平(采用瑞典雷度公司 CDE68 型全自动分析仪及其配套试剂盒)。具体操作方法严格按照说明书进行。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用方差检验;计数资料采用  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 LDH、

CRP及SAA检测对CHF合并肺部感染的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CHF合并肺部感染者病原菌分布情况

62例合并肺部感染患者共检出107株病原菌,其中革兰阴性菌79株(73.83%),革兰阳性菌26株(24.30%),真菌2株(1.87%)。见表2。

表2 CHF合并肺部感染者病原菌分布情况

Table 2 distribution of pathogens in patients with chronic heart failure complicated with pulmonary infection

病原菌类型	株数	占比(%)
革兰阴性菌	肺炎克雷伯菌	23 21.50
	铜绿假单胞菌	19 17.76
	鲍氏不动杆菌	15 14.02
	大肠埃希菌	11 10.28
	奈瑟菌	6 5.61
	产气肠杆菌	3 2.80
	阴沟肠杆菌	2 1.87
革兰阳性菌	肺炎链球菌	15 14.01
	金黄色葡萄球菌	8 7.48
	表皮葡萄球菌	3 2.80
真菌	白色念珠菌	2 1.87

### 2.2 3组LDH、CRP及SAA水平比较

LDH、CRP及SAA水平:感染组>未感染组>对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 3组LDH、CRP及SAA水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of LDH, CRP and SAA levels among 3 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	LDH(U/L)	CRP(mg/L)	SAA(mg/L)
感染组	62	489.71±58.26	10.12±2.17	22.53±2.93
未感染组	55	327.34±49.65 <sup>a</sup>	5.81±0.87 <sup>a</sup>	9.31±1.02 <sup>a</sup>
对照组	48	167.25±21.25 <sup>ab</sup>	1.13±0.13 <sup>ab</sup>	2.54±0.36 <sup>ab</sup>
F值		10.83	8.84	26.10
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与感染组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与未感染组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 LDH、CRP及SAA检测对CHF合并肺部感染的预测价值

ROC曲线结果显示,LDH、CRP及SAA联合检测诊断CHF合并肺部感染的下曲线面积(AUC)为0.909,明显高于单独诊断( $P<0.05$ )。见表4及图1。

## 3 讨论

CHF合并肺部感染是临床常见的一种危重疾病,会导致患者机体心肌耗氧量增加,导致心脏负荷加重。患者肺部组织实变严重,血供减少,通气不

表4 LDH、CRP及SAA检测对CHF合并肺部感染的预测价值  
Table 4 the predictive value of LDH, CRP and SAA in chronic heart failure complicated with pulmonary infection

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
LDH	0.669	0.522~0.816	0.692	0.722	<0.001
CRP	0.848	0.751~0.946	0.735	0.791	<0.001
SAA	0.746	0.613~0.879	0.722	0.756	<0.001
三者联合	0.909	0.834~0.984	0.886	0.908	<0.001

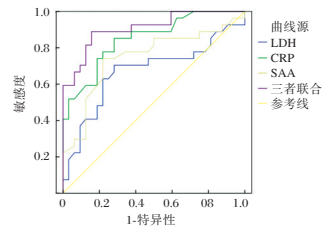


图1 LDH、CRP、SAA单项及联合诊断ROC曲线图

Figure 1 ROC curve diagram of LDH, CRP, SAA single and combined diagnosis

畅,常规的抗菌治疗无法起到理想效果,且会增加细菌耐药性<sup>[9]</sup>。故早期诊断肺部感染对患者尤其重要。影像学是临床上诊断肺部感染常用的手段。相较于影像学检查而言,细菌培养不仅可明确患者病原菌感染种类,还可为目的、有针对性地使用抗生素治疗<sup>[10]</sup>。本研究发现117例CHF患者中有62例患者合并肺部感染,共分离出107株病原菌,其中以革兰阴性菌为主。分析是由于CHF患者本身免疫力低下,长期使用药物进行治疗,导致上呼吸道正常菌群失调,影响呼吸系统抵御能力,这是条件致病菌成为CHF患者主要致病菌的重要因素之一<sup>[11]</sup>。

CHF合并肺部感染患者因二氧化碳滞留、病原菌感染及肺动脉高压等易导致心肌发生变性、水肿及坏死,使得心肌细胞相关酶释放进血液,导致患者血液中相关心肌酶含量升高<sup>[12]</sup>。LDH是临床主要的心肌损伤指标之一,可有效评估心肌损伤严重程度<sup>[13]</sup>。本研究中,感染组LDH水平显著高于非感染组与对照组,提示CHF合并肺部感染患者心肌损伤更严重。心衰患者内皮功能损伤与病原菌感染诱使机体心肌细胞损伤,患者心肌血管扩张导致其体内炎症反应被快速激活<sup>[14]</sup>。CRP是一种非特异炎症的标志物,在机体受到感染或组织损伤时会急剧上升。本研究中,与对照组相比,CHF患者尤其是感染组CRP水平明显上升,与Ahn等<sup>[15]</sup>报道相符。推测其原因可能是由于患者发生肺部感染后机体出现剧烈的炎症反应,导致机体炎症因子大量释放,血清CRP指标水平变化明显<sup>[16-17]</sup>。

SAA是一类多基因编码的蛋白家族,机体在健康状态下血浆内SAA水平含量较低,一旦机体遭受病毒、细菌及支原体等抗原侵入后,肝细胞在5~6 h内会大量分泌SAA,使血液中的SAA水平迅速上升<sup>[18]</sup>。Cho等人<sup>[19]</sup>发现,当患者体内发生肺部感染等严重炎症反应时,SAA释放量可达到正常含量的千倍以上。Ng等人<sup>[20]</sup>研究表明,SAA水平变化可能与CHF合并肺部感染密切相关,在合并肺部感染患者中,SAA水平呈高表达。本研究与上述文献报道相符,提示SAA可为CHF患者病情评估提供参考依据。

预防感染前提需评估患者是否存在感染,应用常规药敏测定时间较长,导致患者错过最佳治疗时期。LDH、CRP及SAA水平检查方便快捷,通过检测上述因子来评估患者肺部感染情况可能较药敏测定更早,有助于患者治疗。本研究中,将LDH、CRP及SAA联合用于判断CHF合并肺部感染诊断AUC>0.7,明显高于单独诊断,表明LDH、CRP及SAA对CHF合并肺部感染有较好的诊断价值,而三者联合可提高诊断敏感性、特异性。

综上所述,CHF合并肺部感染患者病原菌以革兰阴性菌为主,通过检测患者LDH、CRP及SAA水平有利于肺部感染早期诊断。

## 参考文献

- [1] 张婉秋. 老年慢性心衰患者生存质量影响因素及健康需求探讨[D]. 合肥:安徽医科大学, 2020.
- [2] Fisher SA, Doree C, Mathur A, et al. Cochrane Corner: stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure[J]. *Heart*, 2017, 20(1):147-149.
- [3] 党璋, 吴琼, 王娟, 等. s-ChE、PCT、CRP在肺结核合并肺部感染诊断及预后中的应用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(5):786-789.
- [4] Imazu M, Fukuda H, Kanzaki H, et al. Plasma indoxyl sulfate levels predict cardiovascular events in patients with mild chronic heart failure[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):16528.
- [5] 李宏斌, 石珏. 急性左心衰竭合并肺部感染患者血清相关指标检测及其诊断价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(21):54-57.
- [6] Evdokimov V, Kovalenko E, Evdokimova A, et al. P1798 Thrombocytes functional state and rheological characteristics of blood in patients with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Euro Heart J*, 2018, 295(26):S126-S127.
- [7] 邢晓莉, 曾妮, 张节平, 等. 老年心力衰竭患者肺部感染的病原菌分布及对血清降钙素原水平的影响研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(14):2097-2100.
- [8] 徐立彦, 李晨, 王华, 等. 慢性心力衰竭合并肺部感染患者心肌酶谱4项及炎症因子水平变化[J]. *贵阳医学院学报*, 2020, 45(5):611-615.
- [9] 翟虎, 刘迎午, 王禹, 等. 老年心力衰竭合并肺部感染患者病原菌分布及其对炎症因子水平影响研究[J]. *天津医药*, 2018, 46(9):54-57.
- [10] Sada N, Suto S, Suzuki M, et al. Upregulation of lactate dehydrogenase A in a chronic model of temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2020, 61(5):104-108.
- [11] Senihardja J, Pandelaki RF, Setiadi BM, et al. TCTAP C-160 Mechanical Rotation less Thrombectomy in Chronic Total Occlusion Lesion Complicated with Spiral Dissection: Whether We Are in Hurry or Not [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(16):S247-S248.
- [12] Linszen G, Veenis JF, Kleberger A, et al. Medical treatment of octogenarians with chronic heart failure: data from CHECK-HF[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 232(19):264-270.
- [13] Parissis J, Bistola V, Ikonomidis I, et al. Nitroxyl donors for acute heart failure: promising newcomers [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 45(6):1-9.
- [14] Correale M, Leopizzi A, Mallardi A, et al. Switch to direct anticoagulants and improved endothelial function in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation [J]. *Thromb Res*, 2020, 195(1):14236.
- [15] Ahn JM, Hwang SO, Jin SM, et al. Predictive Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for the Diagnosis of Pneumonia in Normothermic Dyspneic Patients with Chronic Heart Failure in the Emergency Department [J]. *J Emerg Med*, 2020, 58(6):105-107.
- [16] Grosman-Rimon L, Hui SG, Freedman D, et al. Biomarkers of Inflammation, Fibrosis, and Acute Kidney Injury in Patients with Heart Failure with and without Left Ventricular Assist Device Implantation [J]. *CardioRenal Med*, 2019, 12(3):108-116.
- [17] Degoricija V, Trbui M, Potonjak I, et al. Author Correction: Acute Heart Failure developed as worsening of Chronic Heart Failure is associated with increased mortality compared to de novo cases [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8403.
- [18] Broekhuizen BD, Sachs AP, Hoes AW, et al. Undetected chronic obstructive pulmonary disease and asthma in people over 50 years with persistent cough [J]. *Br J Gen Pract*, 2010, 60(576):489-494.
- [19] Cho BS, Eom KS, Kim YJ, et al. HLA-matched sibling transplantation with BM and CD34(+)-purified PBSCs in adult patients with high-risk severe aplastic anemia to overcome graft rejection without an increase in GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(10):1497-501.
- [20] Ng PC, Ang IL, Chiu R, et al. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(8):2989-3000.

## 胎儿 Cri-du-chat 综合征的临床和分子特征分析

李星 伦妙栩 胡晶晶 卢建\*

**[摘要]** **目的** 探讨18例产前诊断为 Cri-du-chat 综合征胎儿的临床和分子特征,为 Cri-du-chat 综合征的产前诊断提供参考。**方法** 选取2016年5月至2020年12月在广东省妇幼保健院医学遗传中心进行介入性产前诊断的20800名高危孕妇,其中18例胎儿通过染色体微阵列分析(CMA)和染色体核型分析检出5p缺失,分析其临床资料和分子检测结果。**结果** 18例胎儿5p末端缺失范围在3.7~30.1 Mb之间,其中11例(61.1%)为单纯5p末端缺失,7例(38.9%)伴有其他致病性染色体异常。13例有胎儿超声结果,其中以小脑发育不良最为常见(46.2%)。1例在穿刺术后发生了流产,其他病例在进行遗传咨询后选择了终止妊娠。**结论** 本研究提示胎儿脑部超声异常,尤其以小脑发育异常与5p缺失之间存在显著的相关性,其中5p15.2区域是产前呈现小脑发育不良的关键区域。

**[关键词]** 5p缺失; Cri-du-chat 综合征; 染色体微阵列分析; 产前诊断

### Analysis of clinical and molecular characteristics of prenatal cases of Cri-du-chat syndrome

LI Xing, LUN Miaoxu, HU Jingjing, LU Jian\*

(Medical Genetic Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong, China, 511400)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the clinical and molecular characteristics of 18 fetuses diagnosed with Cri-du-chat syndrome prenatally, and to provide references for the prenatal diagnosis of Cri-du-chat syndrome. **Methods** A total of 20800 high risk pregnant women were enrolled for invasive prenatal diagnosis at the Medical Genetics Center of Guangdong Women and Children Hospital from May 2016 to December 2020, of which 18 cases with 5p deletion detected by chromosome microarray analysis and karyotyping. Clinical data and molecular test results were reviewed for these cases. **Results** The range of 5p terminal deletion in 18 fetuses ranged from 3.7 to 30.1 Mb, of which 11 cases (61.1%) had pure 5p terminal deletion, and 7 cases (38.9%) had other pathogenic chromosomal abnormalities. 13 cases had ultrasound results during pregnancy, of which cerebellar dysplasia was the most common finding (46.2%). One case had a miscarriage after puncture, and other cases chose to terminate pregnancy after genetic counseling. **Conclusion** This study suggests that there is a significant correlation between fetal brain ultrasound abnormalities, especially cerebellar dysplasia and 5p deletion. The 5p15.2 area is the key area for prenatal cerebellar dysplasia.

**[KEY WORDS]** 5p deletion; Cri-du-chat syndrome; Chromosome microarray analysis; Prenatal diagnosis

5号染色体短臂缺失引起的疾病称为 Cri-du-chat 综合征(OMIM #123450)或5p缺失综合征。该综合征的表型谱非常广泛,典型特征包括婴儿

时期特有的猫叫样哭声、发育迟缓、精神运动和智力障碍、低出生体重、婴儿期肌张力低、独特的面部特征、先天性心脏病和行为问题等<sup>[1-6]</sup>。据估计,

基金项目:广东省中医药局科研项目(20211046)

作者单位:广东省妇幼保健院医学遗传中心,广东,广州 511400

\*通信作者:卢建, E-mail:lxjian326@foxmail.com

其患病率为 1:15 000~1:50 000 活产婴儿,男女比例为 0.73<sup>[5-6]</sup>,是最常见的染色体综合征之一。5p 缺失可以是末端或内部缺失,片段范围为 560 kb ~ 40 Mb 不等<sup>[7-8]</sup>。Cri-du-chat 综合征的产前诊断有助于判断胎儿可能的预后,但由于只有少量有关 Cri-du-chat 综合征产前诊断确诊病例的报道,目前文献中尚未提出与 Cri-du-chat 综合征有关的特异性产前超声特征。

本研究通过分析染色体微阵列分析技术 (Chromosomal microarray analysis, CMA) 和染色体核型分析技术检测到的 18 例 5p 缺失胎儿的临床资料,探讨染色体 5p 缺失相关的产前特征,为 Cri-du-chat 综合征的诊断提供参考。

## 1 方法

### 1.1 研究对象

选取 2016 年 5 月至 2020 年 12 月期间在广东省妇幼保健院医学遗传中心就诊的 20 800 名高危孕妇,因胎儿超声结果异常、高龄、母体血清筛查或无创筛查 (Noninvasive prenatal testing, NIPT) 高风险等原因,选择进行侵入性穿刺进行 CMA 检测。其中孕 11~14 周行绒毛穿刺取样术,孕 16 周后行羊膜腔穿刺术或脐血穿刺术。共发现 18 例 5p 缺失病例,对这些病例的临床数据进行分析,包括介入性检测的适应症、超声检查结果、CMA 结果、核型结果和妊娠结局等。研究经院医学伦理委员会批准同意,所有检查均获得患者的知情同意。

### 1.2 染色体核型分析

对采集的羊水或绒毛标本进行原位培养、脐血进行改良同步化法培养,经秋水仙素处理特定时间后,收获细胞,低渗、固定、制片及 G 显带后进行常规染色体核型分析。

### 1.3 CMA 检测

按照试剂生产商的标准方案,采用 QIAamp DNA blood mini 试剂盒 (德国 Qiagen 公司) 提取基因组 DNA。随后 DNA 进行限制性内切酶消化、接头连接、PCR 扩增和纯化、片段化和生物素标记,使用 Affymetrix CytoScan 750K 基因芯片 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司) 进行杂交。应用 ChAs 分析软件 (版本 4.1) 进行结果分析。

## 2 结果

在 18 例高危孕妇胎儿中检出 5p 缺失,孕妇产

前诊断时的平均年龄为 30 岁 (23~43 岁),平均孕周为 23 周 (18~30 周)。18 例胎儿均存在 5p 末端缺失,缺失范围在 3.7~30.1Mb 之间,其中 11 例 (61.1%) 为单纯 5p 末端缺失,7 例 (38.9%) 伴有其他致病性染色体异常。18 例胎儿中有 16 例进行染色体核型分析,其中 15 例结果异常,1 例结果正常。

检出病例中绝大多数 (83.3%) 是由于胎儿超声异常和 (或) NIPT 提示 5p 缺失高风险而最终确诊。13 例有孕期超声结果,其中表型以小脑发育不良最为常见 (7/13)。1 例 (病例 13) 在穿刺术后发生了流产,其他病例在对检测结果进行遗传咨询后,所有父母均选择了终止妊娠。随后,4 例病例进行了亲本染色体核型分析,其中 3 例 (例 3, 7, 12) 证实为新发变异,1 例 (例 14) 由亲本染色体平衡易位引起。见表 1。

## 3 讨论

1963 年,Lejeune 首次在三名患者中发现 Cri-du-chat 综合征<sup>[9]</sup>,该综合征是一种临床可识别的、由 5 号染色体短臂 (5p) 缺失导致的连续基因缺失综合征。典型特征包括婴儿时期特有的像猫叫一样的尖声啼哭、特殊面容、小头畸形及智力障碍等。临床表型谱和疾病的严重程度常因缺失片段的大小和断点的位置而异,通常缺失范围越大,智力障碍的程度越严重,而小片段缺失与较轻的表现相关<sup>[10]</sup>。

迄今为止,已报告的产前 Cri-du-chat 综合征病例不到 50 例<sup>[11-13]</sup>,Cri-du-chat 综合征在胎儿期的具体表现尚不十分清楚。2016 年 5 月至 2020 年 12 月,20 800 名孕妇由于胎儿超声结果异常、高龄、母体血清筛查或无创筛查高风险等原因转诊到广东省妇幼保健院医学遗传中心进行介入性产前诊断。CMA 共检出 18 例 Cri-du-chat 综合征胎儿,检出率为 8.6/10 000 (18/20 800),远高于之前报道的活产中 1/50 000~1/15 000 的患病率<sup>[5-6]</sup>,也高于 Su 和 Peng 等<sup>[11,13]</sup>报道的在胎儿中的检出率 (3.4/100 00 和 4.2/10 000),这可能和近几年 NIPT 的广泛使用有关。本研究的 18 例病例均为末端缺失,其中单纯 5p 末端缺失 11 例 (61.1%),与 Han 等<sup>[14]</sup> (62.5%) 和 peng 等<sup>[11]</sup> (58.3%) 报道比例接近,7 例 (38.9%) 伴有其他致病性的染色体异常。18 例病例中有 16 例同时进行了染色体核型分析,15 例结

表1 18例5p缺失病例的详细临床信息  
Table 1 Detailed clinical information of 18 cases with 5p deletion

序号	孕龄(岁)	孕周(周)	送检指征	CMA结果(GRCh37)	G显带结果	遗传	超声	结局
1	35	18	高龄;NIPT高风险	arr5p15.33p14.1(113,576-28,593,684)x1	46,XN,del(5)(p14)			终止妊娠
2	29	26	超声异常	arr 5p15.33(113,576-4,367,872)x1	46,XN,del(5)(p15.3)		后颅窝池增宽(11 mm)	终止妊娠
3	25	25	NIPT高风险	arr 5p15.33p15.2(113,576-13,309,185)x1	46,XN,del(5)(p15.2)	新发		终止妊娠
4	31	18	超声异常	arr 5p15.33p14.3(113,576-21,123,163)x1 5p14.3p12(21,386,052-45,252,762)x3	46,XN,der(5)del(5)(p14.3p15.3)dup(5)(p14.3p12)		小脑横径小于孕周,胎儿双侧侧脑室扩张声像(左侧10.4 mm,右侧12.3 mm)。	终止妊娠
5	36	20	高龄	arr 5p15.33(113,576-4,475,360)x1 5p15.33p14.1(4,482,234-26,659,155)x3	46,XN,der(5)del(5)(p15.3)dup(5)(p14p15.3)		球拍状胎盘	终止妊娠
6	39	22	超声异常,NIPT高风险	arr 5p15.33p14.1(113,576-25,676,967)x1	46,XN,del(5)(p14)		小脑横径小于孕周	终止妊娠
7	32	22	NIPT高风险	arr 5p15.33p15.2(113,576-10,184,044)x1 22q11.1q11.21(16,888,899-20,304,749)x1	45,XN,der(5)t(5;22)(p15.2;q11.2),-22	新发	胎儿小肠肠管扩张,部分肠管回声增强(2级)	终止妊娠
8	28	28	超声异常	arr 5p15.33p14.1(113,576-27,213,435)x1	46,XN,del(5)(p14.1)		双侧室管膜下囊肿、小脑横径小于孕周;鼻骨未探及	终止妊娠
9	34	26	超声异常	arr 5p15.33p15.1(113,576-17,496,856)x1	46,XN,del(5)(p15.1)		左侧室管膜下囊肿(6×3 mm),单脐动脉,小脑横径小于孕周。	终止妊娠
10	26	28	超声异常	arr 5p15.33p13.3(113,576-30,089,279)x1	46,XN,del(5)(p13)		后颅窝增宽12 mm,小脑径线小于孕周。	终止妊娠
11	37	18	血清学筛查高风险	arr 5p15.33p13.3(113,576-30,231,951)x1	46,XN,del(5)(p13.3)			终止妊娠
12	43	22	高龄	arr 5p15.33p15.31(113,576-7,967,019)x1 5p15.31p14.2(7,968,367-24,325,734)x3	46,XN,der(5)del(5)(p15.3)dup(5)(p14p15.3)	新发	眼外距小(38.4mm),肺动脉狭窄未排。	终止妊娠
13	25	22	超声异常	arr 5p15.33(113,576-3,844,414)x1	46,XN		室间隔缺损(肌部)。腹部“双泡征”声像	术后流产
14	27	20	超声异常	arr 5p15.33p15.31(113,576-7,682,360)x1 10q23.33q26.3(94,112,359-135,426,386)x3	46,XN,der(5)t(5;10)(p15.3;q23)	孕妇本人为易位携带者	NT增厚(5.1 mm)	终止妊娠
15	23	28	超声异常	arr 5p15.33p13.3(113,576-30,108,604)x1	46,XN,del(5)(p13.3)		各径线小于孕周,小脑横径明显小于孕周。胎儿双足形态异常(摇椅足未排)。	终止妊娠
16	31	30	超声异常	arr 5p15.33p13.3(113577_29348753)x1 12p13.33p13.1(173787_14219882)x3			小脑横径小于孕周,双侧室管膜下囊肿声像;左侧侧脑室扩张声像(12.9 mm)	终止妊娠
17	34	18	NIPT高风险	arr 5p15.33p15.31(113,576-9,010,331)x1,(21)x3				终止妊娠
18	23	20	NIPT高风险	arr 5p15.33p15.31(113,576-7,847,301)x1	46,XN,del(5)(p15.3)			终止妊娠

果与CMA结果相符,1例由于缺失片段低于核型分辨率(<5 Mb),核型分析未发现异常。

本研究发现的18例Cri-du-chat综合征胎儿中,有8例超声结果涉及脑部异常,主要包括小脑发育不良、室管膜下囊肿、侧脑室增宽和后颅窝增宽。其中7例提示小脑发育异常的胎儿均涉及完整的5p15.2区带末端缺失(17.5~30.1 Mb),这与Simmons等<sup>[15]</sup>提出的5p15.2缺失是导致脑发育异常的原因相一致,而较小缺失(3.7~10.2 Mb)的病例中,仅病例2存在后颅窝增宽,其他病例未发现脑部异常。因此本研究提示脑部异常可能是Cri-du-chat综合征最常见的产前超声特征,尤其以小脑发育异常最为常见,同时在这些小脑发育异常病例中,染色体缺失范围均包含5p15.2区域,考虑5p15.2区域是产前胎儿呈现小脑发育不良的关键区域。

产前筛查是预防出生缺陷的重要方法。虽然一些Cri-du-chat综合征胎儿,孕妇血清学指标( $\beta$ -HCG,PAPP-A)存在异常(病例11),但这些血清标志物异常与Cri-du-chat综合征之间的关系尚不明确<sup>[13]</sup>。随着检测技术的飞快发展,NIPT技术在广东地区已成为胎儿染色体非整倍体筛查的常规手段,本研究中有6例病例是由于NIPT筛查发现5p缺失高风险,进而由CMA和核型分析最终确诊<sup>[16]</sup>。NIPT方法是一种很有潜力的筛查Cri-du-chat综合征的方法<sup>[17]</sup>,但由于Cri-du-chat综合征在人群中的患病率非常低,临床应用势必受到低阳性预测值的限制。

对Cri-du-chat综合征胎儿再发风险的评估是遗传咨询的重要内容。5p缺失大多为新发突变,其中80%~90%是父系起源,这可能是由于精子形成过程中5号染色体断裂所致<sup>[18-19]</sup>,约15%的5p缺失来自5号染色体和其他染色体之间的平衡易位,不太常见的机制包括嵌合体、倒位或环状染色体<sup>[4]</sup>。明确导致5p缺失的机制对再发风险的评估至关重要,对于新发5p缺失的病例,再发风险可以忽略不计,但应注意父母性腺嵌合体的可能性,这会增加再发风险;但在涉及5p平衡易位家族中,生育5p缺失子代的风险在8.7%到18.8%之间<sup>[4]</sup>。由于检测费用较高,且完全由病人承担,大多数孕妇考虑到胎儿预后不良,一般都决定终止妊娠,而不做进一步的亲本检测,因此多数病例并未评估其遗传情况。在本研究中,病例14的5p缺失是由于

孕妇本人的平衡易位导致,因此遗传咨询对其家庭再次生育至关重要,鉴于其再发风险较高,可考虑通过胚胎植入前遗传学诊断或孕早期介入性产前诊断进行生育干预。

虽然本研究发现胎儿小脑发育异常与5p缺失之间存在高度相关性,并认为5p15.2区域是导致小脑发育不良的关键区域,但本研究亦存在一定的局限性。首先,本研究是一项回顾性研究,而非前瞻性研究,因此,无法确定5p缺失病例在多大比例上可出现胎儿脑部超声异常。其次,相对较小的样本量得出的结论可能会妨碍推广到更广泛的产前人群。最后,由于没有出生病例,缺少产后进一步的评估结果。

综上所述,本研究提供进一步的证据,证明胎儿脑部超声异常是Cri-du-chat综合征最常见的产前发现,特别是存在小脑发育不良时,应将其视为主要的鉴别诊断。当在产前发现胎儿超声存在小脑发育异常、室管膜下囊肿和侧脑室增宽等表现时,临床应怀疑Cri-du-chat综合征可能,同时将CMA和核型分析相结合是准确诊断Cri-du-chat综合征的可靠方法。

## 参考文献

- [1] Nevado J, Bel-Fenellós C, Sandoval-Talamantes AK, et al. Deep Phenotyping and Genetic Characterization of a Cohort of 70 Individuals With 5p Minus Syndrome[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 645595.
- [2] Mainardi PC, Perfumo C, Cali A, et al. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation[J]. *J Med Genet*, 2001, 38(3):151-158.
- [3] Mainardi PC, Pastore G, Castronovo C, et al. The natural history of Cri du Chat Syndrome. A report from the Italian Register[J]. *Eur J Med Genet*, 2006, 49(5):363-383.
- [4] Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1(1):33.
- [5] Niebuhr E. Cytologic observations in 35 individuals with a 5p-karyotype[J]. *Hum Genet*, 1978, 42(2):143-156.
- [6] Niebuhr E. The Cri du Chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features [J]. *Hum Genet*, 1978, 44(3):227-275.
- [7] Elmakky A, Carli D, Lugli L, et al. A three-generation family with terminal microdeletion involving 5p15.33-32 due to a whole-arm 5;15 chromosomal translocation with a steady phenotype of atypical cri du chat syndrome [J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(4):145-150.

(下转第1976页)

## 侧路椎间孔镜髓核摘除术对LDH患者血清PGE2、sTNF-RI水平的影响

李亚伟<sup>1</sup> 秦入结<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨侧路椎间孔镜髓核摘除术(PTED)对腰椎间盘突出症(LDH)患者术后血清前列腺素E2(PGE2)、可溶性肿瘤坏死因子I型受体(sTNF-RI)及炎性细胞因子水平变化的影响。**方法** 选取2016年1月至2021年3月连云港市中医院收治的85例LDH患者为研究对象,根据患者个人意愿分为对照组( $n=40$ )和观察组( $n=45$ ),对照组给予后路椎板间开窗髓核摘除术(FD)治疗,观察组给予PTED治疗,比较两组围术期指标(手术时间、术中出血量、术后下床时间、住院时间)、疼痛程度(VAS)评分、腰椎Oswestry功能障碍指数(ODI)、血清PGE2、sTNF-RI水平及炎性细胞因子[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]水平和并发症发生率。**结果** 观察组手术时间、术后下床时间及住院时间短于对照组,术中出血量少于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。术后两组VAS、ODI评分和血清PGE2、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平均降低,sTNF-RI水平升高( $P<0.05$ );且观察组VAS、ODI评分和血清PGE2、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平低于对照组,sTNF-RI水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** PTED治疗LDH疗效显著,可改善术后疼痛和功能障碍,降低血清PGE2水平和炎性细胞因子水平,提高血清sTNF-RI水平,安全性较高。

**[关键词]** 腰椎间盘突出症;侧路椎间孔镜髓核摘除术;前列腺素E2;可溶性肿瘤坏死因子I型受体;炎性细胞因子

### Effect of lateral foraminal nucleus pulposus excision on serum PGE2 and STNF-RI levels in patients with LDH

LI Yawei<sup>1</sup>, QIN Rujie<sup>2\*</sup>

(1. Department of Orthopedics and Traumatology, Lianyungang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang, Jiangsu, China, 222000; 2. Department of Spinal Surgery, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu, China, 222000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effect of percutaneous transforaminal endoscopic discectomy (PTED) on serum prostaglandin E2 (PGE2), soluble tumor necrosis factor type-I receptor (sTNF-RI) and inflammatory cytokines in patients with lumbar disc herniation (LDH). **Methods** A total of 85 patients with LDH admitted to the hospital were selected as the research subjects from January 2016 to March 2021. According to the patients' willingness, they were divided into the control group ( $n=40$ ) and the observation group ( $n=45$ ). The control group was treated with fenestration discectomy (FD), while the observation group was treated with PTED. The perioperative indexes (operation time, intraoperative blood loss, postoperative ambulation time, hospitalization time), scores of Visual Analogue Scale (VAS), lumbar Oswestry dysfunction index (ODI), levels of serum PGE2, sTNF-RI and inflammatory cytokines [interleukin-

基金项目:江苏省中医药管理局科技项目(JD2018SZXYB03)

作者单位:1. 连云港市中医院骨伤科,江苏,连云港 222000

2. 徐州医科大学附属连云港医院脊柱外科,江苏,连云港 222000

\*通信作者:秦入结, E-mail: chuita77791@163.com



6(IL-6), interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )], and incidence of complications between the two groups were compared. **Results** The operative time, postoperative ambulation time and hospital stay in the observation group were shorter than those in the control group, and the amount of intraoperative blood loss in the observation group was less than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After surgery, VAS and ODI scores, serum PGE2, IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels were decreased, while sTNF-RI level was increased in both groups ( $P<0.05$ ). After surgery, VAS and ODI scores, serum PGE2, IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels in the observation group were lower than those in the control group, while sTNF-RI level was higher than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The incidence of complications in the observation group was lower than that in the control group (5.36% vs 19.64%), the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** PTED has a significant curative effect in the treatment of LDH, which can improve postoperative pain and dysfunction, reduce level of serum PGE2 and inflammatory cytokines, and increase level of serum sTNF-RI with high safety.

**[KEY WORDS]** Lumbar disc herniation; Percutaneous transforaminal endoscopic discectomy; Prostaglandin E2; Soluble tumor necrosis factor type-I receptor; Inflammatory cytokine

腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation, LDH)是临床常见病,表现为腰痛、坐骨神经痛及马尾综合征<sup>[1]</sup>。LDH可伴有感觉、运动和反射改变,严重者可导致肌肉瘫痪<sup>[2]</sup>。临床常采用手术治疗LDH,后路椎板间开窗髓核摘除术(fenestration discectomy, FD)为最广泛术式,具有一定疗效,但手术需剥离椎旁肌肉,易剥离周围韧带和肌肉组织,致使术后脊柱不稳,且并发症较高<sup>[3]</sup>。随着微创技术发展,侧路椎间孔镜髓核摘除术(percutaneous transforaminal endoscopic discectomy, PTED)逐渐用于治疗LDH中,其弥补了传统手术对软组织、骨、关节结构破坏等缺点,保留了脊柱后韧带结构的完整性,有效减少了术后腰椎不稳。然而,关于微创手术是否比开放式手术创伤更小的研究较少<sup>[4-5]</sup>。因此,本研究进一步对比两种术式效果,并观察术后血清前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、可溶性肿瘤坏死因子I型受体(Soluble tumor necrosis factor receptor I, sTNF-RI)及炎性细胞因子变化,旨在为临床提高LDH治疗效果提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年1月至2021年3月连云港市中医院收治的85例LDH患者为研究对象,纳入标准:①均符合《外科学》中诊断<sup>[6]</sup>,并经影像学确诊;②年龄45~75岁,单节段病变;③符合手术适应症。排除标准:①器质性疾病;②合并椎间盘炎及腰椎结核者;③凝血功能障碍者;④严重腰椎骨折、脊柱侧凸及腰椎滑脱者;⑤脊柱肿瘤及多节段LDH者。根据患者个人意愿分为对照组( $n=40$ )和观察组( $n=45$ )。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。本研究经医院医学伦理委员会批准通过,受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

对照组给予FD治疗:俯卧位,硬膜外麻醉,沿后中线切开约5 cm切口,暴露深筋膜。沿着椎板和棘突外侧缘解剖骶棘肌,显露关节突和椎板,取钳咬除椎板开窗,取出黄韧带,向内侧牵拉硬膜囊及神经根,暴露椎间盘组织,切开纤维环和后纵韧带,取出髓核组织。止血,缝合切口。

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

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

组别	$n$	性别		年龄 (岁)	病程 (月)	病变部位			椎间盘突出类型	
		男	女			L <sub>3-4</sub>	L <sub>4-5</sub>	L <sub>5</sub> S <sub>1</sub>	中间型	对侧型
对照组	40	34(85.00)	6(15.00)	52.26 $\pm$ 7.11	29.14 $\pm$ 3.06	8(20.00)	22(55.00)	10(25.00)	16(40.00)	24(60.00)
观察组	45	38(84.44)	7(15.56)	53.04 $\pm$ 7.18	29.33 $\pm$ 3.08	10(22.22)	25(55.56)	10(22.22)	15(33.33)	30(66.67)
$\chi^2/t$ 值		0.005		0.502	0.285	0.120			0.406	
$P$ 值		0.943		0.617	0.777	0.942			0.524	

观察组给予PTED治疗:侧卧位,髌膝关节屈曲,腹部悬空;采用C型臂机X射线机确定穿刺点。标记平行于椎间隙的水平线和关节突背缘;在透视下确定针尖位于椎弓根中心点连线时进针;局部浸润麻醉,X机下插入穿刺针(18G),针尖到达小关节突,插入椎间盘,行椎间盘造影术;取出穿刺针,插入导丝并拆除18G针;在穿刺点切开约9 mm,插入套管针于硬膜外间隙中。置椎间孔镜、扩张器和扩张套管。取出髓核组织,在纤维环的开口位置起皱形成后注入氢化可的松,缝合切口。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 疼痛程度

术前、术后1个月采用视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)评估<sup>[7]</sup>,疼痛最严重为10分,无痛为0分;腰椎功能障碍:术前、术后1个月时采用Oswestry功能障碍指数问卷表(Oswestry Disability Index, ODI)评估腰椎功能障碍<sup>[8]</sup>,总分45分,评分越低腰椎功能越好。

#### 1.3.2 血清PGE2、sTNF-RI及炎性细胞因子水平

术前和术后3 d取空腹静脉血2 mL,3 000 r/min离心10 min,采用酶联免疫吸附法检测PGE2、sTNF-RI、白细胞介素-6(Interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-1β(Interleukin 1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平。

#### 1.3.3 围术期指标和并发症发生率

观察并记录围术期指标(手术、下床及住院时间和术中出血量)及并发症发生率(神经根水肿、椎间隙感染、手术切口感染及脊柱不稳)。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行t检验,计数资料以n(%)表示,行 $\chi^2$ 检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组围术期指标比较

观察组术后手术、下床及住院时间短于对照组,术中出血量少于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表2。

### 2.2 两组VAS、ODI评分比较

术前两组VAS、ODI评分比较差异无统计学意义(P>0.05),术后观察组VAS、ODI评分低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表2 两组围术期指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	术后下床时间 (h)	住院时间 (d)
观察组	45	72.41±6.55	46.18±7.06	45.22±3.51	7.31±2.40
对照组	40	105.69±8.43	95.26±10.77	118.40±5.29	10.97±3.02
t值		20.441	25.107	75.911	6.217
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组VAS、ODI评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	VAS评分		ODI评分	
		术前	术后	术前	术后
观察组	45	6.31±1.35	1.42±0.33	40.60±7.44	24.22±3.04
对照组	40	6.40±1.39	2.86±0.51	40.92±7.38	31.86±5.15
t值		0.303	15.621	0.199	8.438
P值		0.763	<0.001	0.843	<0.001

### 2.3 两组血清PGE2、sTNF-RI水平比较

术前两组血清PGE2、sTNF-RI水平比较差异无统计学意义(P>0.05),术后血清PGE2水平低于对照组,sTNF-RI水平高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表4 两组血清PGE2、sTNF-RI水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum PGE2 and sTNF RI levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PGE2(pg/mL)		sTNF-RI(ng/L)	
		术前	术后	术前	术后
观察组	45	164.26±12.55	106.35±7.15	0.92±0.23	1.86±0.60
对照组	40	163.87±12.50	128.21±10.05	0.95±0.24	1.35±0.41
t值		0.143	11.650	0.588	4.518
P值		0.886	<0.001	0.558	<0.001

### 2.4 两组炎性细胞因子水平比较

术前两组血清IL-6、IL-1β、TNF-α水平比较差异无统计学意义(P>0.05),术后观察组血清IL-6、IL-1β、TNF-α水平低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表5。

### 2.5 两组并发症发生率比较

观察组并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表6。

## 3 讨论

近年来,随着生活方式的改变,LDH发病率呈现上升趋势。据统计,我国LDH发病率为18%<sup>[9]</sup>。35%的LDH患者压迫神经系统,常出

表5 两组炎性细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	IL-6(pg/mL)		IL-1 $\beta$ ( $\mu$ g/mL)		TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/mL)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组	45	133.81 $\pm$ 15.67	84.50 $\pm$ 7.62	0.45 $\pm$ 0.23	0.15 $\pm$ 0.10	1.86 $\pm$ 0.33	1.15 $\pm$ 0.12
对照组	40	132.52 $\pm$ 15.58	94.21 $\pm$ 9.60	0.48 $\pm$ 0.26	0.30 $\pm$ 0.16	1.90 $\pm$ 0.37	1.39 $\pm$ 0.20
t值		0.380	5.191	0.565	5.243	0.527	6.794
P值		0.705	<0.001	0.574	0.011	0.600	<0.001

表6 并发症发生率比较 [n(%)]

Table 6 Comparison of complications [n(%)]

组别	n	神经根水肿	术椎间隙感染	手术切口感染	脊柱不稳	总并发症发生率
观察组	45	2(0.00)	1(1.79)	0(0.00)	0(0.00)	3(6.67)
对照组	40	4(10.00)	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	9(22.50)
$\chi^2$ 值						4.379
P值						0.036

现坐骨神经压迫症状,因此及时有效的治疗至关重要<sup>[10]</sup>。

FD可切除髓核,减压神经根,但易剥离周围肌肉和韧带,破坏椎体结构稳定性,且椎板切除后,椎板切除缺损区易形成纤维瘢痕,加之神经根和硬膜受压导致椎管狭窄,最终导致LDH复发<sup>[11]</sup>。随着微创技术的发展,PTED逐渐用于治疗LDH中,其采取侧后方入路,并使用椎间孔镜,以确保视野和髓核的移除;术中结合双极射频电凝消融止血,可避免术后周围神经根组织纤维化;同时术中使用套管扩张软组织,避免了椎板移除和肌肉韧带的剥离,有利于保持脊柱稳定性。此外,PTED采取局部浸润麻醉方式,可在术中与患者沟通,而庆大霉素和生理盐水可清除残留炎症代谢物,避免椎间盘产物积累<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,观察组术后手术、下床及住院时间短于对照组,术中出血量少于对照组,提示PTED可缩短手术时间,减少术中出血量,促进患者预后。这是由于PTED手术切口较小,可避免对周围组织的损伤,且术野清晰,进而缩短手术时间并减少出血量。同时,研究发现,术后观察组VAS、ODI评分低于对照组,与党靖东等<sup>[13]</sup>研究相符。说明PTED可缓解疼痛程度,改善功能障碍。分析其原因可能为FD创伤较大,且创伤应激程度高,而PTED创伤小,可避免大面积肌肉剥离,有利于缓解疼痛程度,改善功能障碍。

研究证实,炎症是导致疼痛的因素之一<sup>[14]</sup>。因此本研究认为,LDH疼痛症状与炎症有关。巨

噬细胞的浸润和血管生成形成的肉芽组织可加重局部炎症;另外,髓核本身对神经根有炎症作用,会刺激炎症因子,导致炎症因子增加,而IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 为常见炎症因子。IL-6可诱导B细胞分化,促进免疫球蛋白表达和炎症细胞的聚集。IL-1 $\beta$ 可促进血小板生长因子及集落刺激因子表达,参与机体免疫应答及组织修复。TNF- $\alpha$ 具有抗肿瘤及免疫调节能力。研究显示,TNF- $\alpha$ 可促进神经纤维损伤,并加剧神经内膜水肿,最终促使脊神经根损伤<sup>[15]</sup>。本研究显示,术后观察组IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平低于对照组,提示PTED可降低炎症因子水平,这是由于髓核组织摘除后LDH患者疼痛会得到明显改善,局部炎症反应也会降低。研究证实,LDH神经受压、水肿后,炎症因子刺激可加重疼痛<sup>[16]</sup>。PGE2是机体炎症反应的介质,与其特异性受体结合参与炎症及疼痛超敏反应形成,并增加神经末梢对疼痛的敏感性,因此可通过监测其表达反映疼痛变化情况。此外,LDH患者疼痛可刺激机体,致使炎症介质分泌,且神经压迫水肿后可进一步放大疼痛感。而炎症因子是由促炎/抗炎因子失衡导致,sTNF-RI为抗炎因子,当机体发生炎症时可降低其水平分泌<sup>[17]</sup>。本研究发现,术后PGE2低于对照组,sTNF-RI高于对照组,提示PTED可改善疼痛介质分泌和抗炎因子,降低疼痛感受。另外,本研究显示,观察组并发症发生率低于对照组,提示PTED安全性较高,可促进预后。

综上,PTED较FD治疗LDH疗效更佳,可改善功能障碍,降低血清PGE2水平和炎性细胞因子水平,提高血清sTNF-RI水平。

### 参考文献

- [1] Rogerson A, Aidlen J, Jenis LG, et al. Persistent radiculopathy after surgical treatment for lumbar disc herniation: causes and treatment options[J]. Int Orthop, 2019, 43(4): 969-973.
- [2] Demirel A, Yorubulut M, Ergun N, et al. Regression of lum-

- bar disc herniation by physiotherapy. Does non-surgical spinal decompression therapy make a difference? Double-blind randomized controlled trial [J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2017,30(5):1015-1022.
- [3] 付朝华, 蒋雄健, 付兆宗, 等. 经椎板间入路椎间孔镜治疗第5腰椎与第1骶椎椎间盘突出症的长期疗效分析[J]. *中华显微外科杂志*, 2020, 43(3):300-303.
- [4] 钟远鸣, 张翼升, 梁梓扬, 等. 经皮椎间孔镜下髓核摘除术与经椎间孔入路腰椎椎体间融合术治疗极外侧腰椎间盘突出症的临床疗效比较研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(15):1813-1817.
- [5] 胡万钧, 张泰标, 张志伟, 等. 椎间孔镜髓核摘除术治疗单节段腰椎间盘突出症的疗效与安全性[J]. *临床骨科杂志*, 2018, 21(4):433-436.
- [6] 陈孝平, 汪建平. 外科学. 第8版[M]. 人民卫生出版社, 2013:146-148.
- [7] 郑博隆, 郝定均, 杨小彬, 等. 单开门椎板成形术和椎板切除并侧块螺钉内固定术治疗颈椎后纵韧带骨化症的疗效比较[J]. *脊柱外科杂志*, 2018, 16(1):14-21.
- [8] 崔冠宇, 行勇刚, 袁强, 等. 三维导航引导下后外侧入路椎间盘摘除椎间融合术治疗胸椎间盘突出症效果观察[J]. *山东医药*, 2018, 16(1):55-57.
- [9] Zhong M, Liu JT, Jiang H, et al. Incidence of Spontaneous Resorption of Lumbar Disc Herniation: A Meta-Analysis [J]. *Pain Physician*, 2017, 20(1):E45-E52.
- [10] Rogerson A, Aidlen J, Jenis LG, et al. Persistent radiculopathy after surgical treatment for lumbar disc herniation: causes and treatment options [J]. *Int Orthop*, 2019, 43(4):969-973.
- [11] Zhou C, Zhang G, Panchal RR, et al. Unique Complications of Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy and Percutaneous Endoscopic Interlaminar Discectomy [J]. *pain physician*, 2018, 21(1):E105-E112.
- [12] 侯辉宝, 张力人, 李国强, 等. 经皮椎间孔镜下髓核摘除术与小切口椎板间开窗髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症患者的比较研究[J]. *河北医学*, 2019, 25(5):828-834.
- [13] 党靖东. 经皮椎间孔镜髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症疗效及对血清白细胞介素-6 肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平影响研究 [J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(15):52-54.
- [14] 覃加敏, 陆永经, 蔡伦. 疼痛与抑郁共病的炎症机制 [J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(8):893-896.
- [15] 易继涛, 王从平, 贾敏. IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、降钙素原和 C-反应蛋白水平在细菌性脑膜炎早期诊断中的意义 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13(3):122-124.
- [16] Kenichi K, Katsumi H, Yoshihiro M, et al. Effect of cartilaginous endplates on extruded disc resorption in lumbar disc herniation [J]. *Plos One*, 2018, 13(4):e0195946.
- [17] 周健. 侧路椎间孔镜髓核摘除术对腰椎间盘突出症患者术中出血量及术后血清 PGE2 和 sTNF-RI 水平变化的影响 [J]. *国际医药卫生导报*, 2017, 21(14):3350-3354.

(上接第 1971 页)

- [8] Gu H, Jiang JH, Li JY, et al. A familial Cri-du-Chat/5p deletion syndrome resulted from rare maternal complex chromosomal rearrangements (CCRs) and/or possible chromosome 5p chromothripsis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76985.
- [9] Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, et al. 3 Cases of Partial Deletion of the Short Arm of a 5 Chromosome [J]. *C R Hebd Seances Acad Sci*, 1963, 257:3098-3102.
- [10] Villa R, Fergnani VGC, Silipigni R, et al. Structural brain anomalies in Cri-du-Chat syndrome: MRI findings in 14 patients and possible genotype-phenotype correlations [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 28:110-119.
- [11] Peng Y, Pang J, Hu J, et al. Clinical and molecular characterization of 12 prenatal cases of Cri-du-chat syndrome [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(8):e1312.
- [12] Mak ASL, Ma TWL, Chan KYK, et al. Prenatal diagnosis of 5p deletion syndrome: Report of five cases [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(4):923-926.
- [13] Su J, Fu H, Xie B, et al. Prenatal diagnosis of cri-du-chat syndrome by SNP array: report of twelve cases and review of the literature [J]. *Mol Cytogenet*, 2019, 12(1):49.
- [14] Han YJ, Kwak DW. Prenatal diagnosis of 5p deletion syndrome: A case series report [J]. *J Genet Med*, 2017, 14(1):34-37.
- [15] Simmons AD, Goodart SA, Gallardo TD, et al. Five novel genes from the cri-du-chat critical region isolated by direct selection [J]. *Hum Mol Genet*, 1995, 4(2):295-302.
- [16] 侯亚萍, 杨洁霞, 郭芳芳, 等. 广东地区 6668 例孕妇无创 DNA 产前检测结果分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(6):1241-1244.
- [17] Kucharik M, Gnip A, Hyblova M, et al. Non-invasive prenatal testing (NIPT) by low coverage genomic sequencing: Detection limits of screened chromosomal microdeletions [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8):e0238245.
- [18] Eyal O, Berkenstadt M, Reznik-Wolf H, et al. Prenatal diagnosis for de novo mutations: Experience from a tertiary center over a 10-year period [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(4):e00573.
- [19] Campbell IM, Stewart JR, James RA, et al. Parent of origin, mosaicism, and recurrence risk: probabilistic modeling explains the broken symmetry of transmission genetics [J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 95(4):345-359.

## TKTL1 和 WISP-1 在喉癌患者病灶组织中的表达及对预后的影响

魏鑫鑫\* 李晓玲 黄维平 尹中普

**[摘要]** **目的** 探究喉癌患者病灶组织中转酮醇酶样基因 1(TKTL1)和 Wnt1 诱导分泌蛋白 1(WISP-1)的表达水平,分析其与患者预后的关系。**方法** 选取 2016 年 3 月至 2018 年 3 月于本院接受治疗的喉鳞状细胞癌患者 75 例为喉癌组、声带息肉患者 68 例为对照组,比较两组患者 TKTL1 和 WISP-1 的阳性表达率、TKTL1 mRNA 表达量、WISP-1 蛋白表达水平、血清肿瘤标志物和癌细胞增殖活力, Pearson 法分析 TKTL1、WISP-1 表达与血清肿瘤标志物、癌细胞增殖活力指标的相关性, Kaplan-Meier 法分析 TKTL1、WISP-1 表达与患者预后的关系。**结果** 喉癌组的 TKTL1、WISP-1 阳性表达率, TKTL1 mRNA、WISP-1 蛋白、血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)表达水平,组织中增殖基因信号传导及转录激活因子 3(STAT3)、原癌基因 *c-myc* 的 mRNA 表达量均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。TKTL1、WISP-1 的表达量与 CEA、CA199、STAT3 mRNA 和 *c-myc* mRNA 表达均呈明显正相关( $P<0.05$ )。TKTL1、WISP-1 高表达患者的 3 年累计生存率明显高于 TKTL1、WISP-1 低表达患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** TKTL1、WISP-1 在喉癌患者病灶组织中呈高表达状态,可促进癌细胞增殖,影响患者的术后生存时间。

**[关键词]** 喉鳞状细胞癌; 转酮醇酶样基因 1; Wnt1 诱导分泌蛋白 1; 肿瘤标志物

### Expression of TKTL1 and WISP-1 in laryngeal carcinoma tissues and the influence on prognosis

WEI Xinxin\*, LI Xiaoling, HUANFG Weiping, YIN Zhongpu

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the expression levels of transketolase like 1 (TKTL1) and Wnt-induced secreted protein-1 (WISP-1) in laryngeal carcinoma tissues and analyze their relationship with the prognosis. **Methods** Totally 75 patients with laryngeal squamous cell carcinoma who were treated with operation in the hospital were selected as the laryngeal carcinoma group from March 2016 to March 2018, 68 patients with vocal cord polyps were selected as the control group. The positive expression rates of TKTL1 and WISP-1, expression levels of TKTL1 mRNA and WISP-1, Serum tumor markers and proliferating activity of cancer cells in the two groups were compared. Pearson method was used to analyze the correlation of the expression of TKTL1 and WISP-1 with serum tumor markers and proliferating activity of cancer cells. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between the expression of TKTL1 and WISP-1 and patient prognosis. **Results** The positive expression rates of TKTL1 and WISP-1, expression levels of TKTL1 mRNA and WISP-1, levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 199 (CA199), expression levels of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mRNA and proto-oncogene (*c-myc*) in the laryngeal carcinoma group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The expression levels of TKTL1 and WISP-1 were positively correlated with the expression of CEA, CA199,

基金项目:河南省科技攻关项目(16210213135)

作者单位:南阳市中心医院耳鼻咽喉头颈外科,河南,南阳 473000

\*通信作者:魏鑫鑫, E-mail: cuijiangchen@126.com

*STAT3* mRNA and *c-myc* mRNA ( $P<0.05$ ). The 3-year cumulative survival rates of patients with high expression of *TKTL1* and *WISP-1* were significantly higher than those of patients with low expression of *TKTL1* and *WISP-1* ( $P<0.05$ ). **Conclusion** *TKTL1* and *WISP-1* are highly expressed in laryngeal carcinoma tissues, which promotes the proliferation of cancer cells and affects the patients' survival time after surgery.

**[KEY WORDS]** Laryngeal squamous cell carcinoma; Transketolase like gene 1; Wnt1-induced secreted protein 1; Tumor marker

喉癌是临床常见的头颈部恶性肿瘤,以鳞状细胞癌最为多见,晚期多伴有呼吸困难,严重影响患者的生命健康<sup>[1]</sup>。喉鳞状细胞癌的发病机制复杂,其发展过程与癌基因的表达、肿瘤细胞增殖和迁移关系密切,从基因角度对喉鳞状细胞癌的发生发展过程进行深入研究,将有利于临床的诊疗<sup>[2]</sup>。转酮醇酶样基因1(transketolase Like Protein 1, *TKTL1*)是磷酸戊糖(pentose phosphate pathway, PPP)途径的关键调节酶,参与恶性肿瘤细胞的核酸合成过程;Wnt1诱导分泌蛋白1(Wnt1 induced secreted protein-1, *WISP-1*)是Wnt信号通路中药的靶基因之一,与多种恶性肿瘤的进展关系密切<sup>[3-4]</sup>,但目前有关*TKTL1*和*WISP-1*在喉癌中的表达情况研究,报道较少。本研究将分析*TKTL1*和*WISP-1*在喉鳞状细胞癌患者病灶组织中的表达情况,并分析二者对患者预后的影响,以期为临床喉鳞状细胞癌的诊断、患者预后评估提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年3月至2018年3月于本院确诊并接受手术治疗的75例喉鳞状细胞癌患者为喉癌组,其中男68例,女7例,平均年龄( $56.71\pm 8.48$ )岁;肿瘤部位:声门上区19例,声门区46例,声门下区10例;组织分化:中低分化32例,高分化43例;临床分期:I~II期52例,III~IV期23例;淋巴转移18例。纳入标准:①喉癌组患者临床检查符合喉鳞状细胞癌的诊断标准<sup>[5]</sup>,且均经喉镜、影像学及术后组织病理学检查确诊;②患者性别不限,年龄 $\geq 18$ 岁;③既往无喉部手术史患者;④患者或家属知情同意。排除标准:①合并其他恶性肿瘤患者;②术前存在放疗治疗史患者;③合并感染性疾病、重要脏器功能障碍和血液性疾病患者;④接受保守治疗患者。另选取同期确诊的声带息肉患者68例为对照组,男62例,女6例,平均年龄( $55.32\pm 10.51$ )岁。本研究经医院伦理委员会批准。两组患者的

性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 *TKTL1*、*WISP-1*表达检测

采用免疫组化EnVision两步法检测组织*TKTL1*、*WISP-1*阳性表达率。所有抗体、相关试剂购于北京博奥森生物工程有限公司、北京中杉金桥生物有限公司,严格按照相关操作步骤进行检测,双盲法对*TKTL1*、*WISP-1*细胞染色强度、阳性染色细胞数进行评估。其中,*TKTL1*阳性表现为细胞质呈棕黄色颗粒,*WISP-1*阳性表现为细胞呈淡棕色或棕褐色。染色强度评分为:阴性=0分,弱阳性=1分,中等阳性=2分,强阳性=3分;阳性染色细胞数评分为: $\leq 10\%$ (0分), $11\% \sim 30\%$ (1分), $31\% \sim 50\%$ (2分), $>50\%$ (3分)。二者总分 $\geq 3$ 时判断为高表达,总分 $<3$ 分时判断为低表达<sup>[6]</sup>。

#### 1.2.2 *TKTL1*的mRNA表达量和*WISP-1*蛋白表达水平检测

①*TKTL1*的mRNA表达:采用荧光实时定量PCR法检测组织*TKTL1*的mRNA表达量,荧光定量PCR试剂盒(北京华夏远洋科技有限公司)扩增目标基因*TKTL1*,mRNA表达结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算。②*WISP-1*蛋白表达:采用蛋白质印迹法检测组织*WISP-1*蛋白表达水平,BIO-RAD ChemiDoc XRS凝胶成像系统进行分析,获得蛋白表达量。

#### 1.2.3 血清肿瘤标志物检测

取患者术前3d晨起空腹肘静脉血5mL,采用酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原199(Carbohydrate antigen 199, CA199)表达水平。试剂盒购于北京华夏远洋科技有限公司,严格按照试剂盒操作步骤进行检测。

#### 1.2.4 癌细胞增殖活力指标检测

采用荧光实时定量PCR法检测组织中增殖基因信号传导及转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription, *STAT3*)、原癌基因*c-myc*的mRNA表达量,检测方法同1.2.2。

### 1.3 随访

采用电话、门诊复查等方式对患者进行为3年的随访,随访时间截至2021年3月。记录患者的局部复发及死亡情况,统计TKTL1、WISP-1不同表达强度患者3年病死率。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行t检验;计数资料以n(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;相关性分析采用Pearson分析法;生存分析采用Kaplan-Meier分析法;以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者组织中TKTL1、WISP-1阳性表达率比较

喉癌组TKTL1、WISP-1阳性表达率均高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表1、图1。

表1 两组患者组织中TKTL1、WISP-1阳性表达率比较[n(%)]

组别	n	TKTL1		WISP-1	
		+	-	+	-
喉癌组	75	47(62.67)	28(37.33)	55(73.33)	20(26.67)
对照组	68	9(13.24)	59(86.76)	16(23.53)	52(76.47)
$\chi^2$ 值		36.577		35.387	
P值		<0.001		<0.001	

### 2.2 两组患者组织中TKTL1的mRNA表达量和WISP-1蛋白表达水平比较

喉癌组患者的TKTL1 mRNA表达量和WISP-1蛋白表达水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表2。

### 2.3 两组患者血清CEA、CA199表达水平和增殖基因STAT3、c-myc的mRNA表达量比较

喉癌组患者的血清CEA、CA199表达水平明显

表2 两组患者组织中TKTL1的mRNA表达量和WISP-1蛋白表达水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	TKTL1 mRNA	WISP-1 蛋白
喉癌组	75	1.93±0.64	1.58±0.32
对照组	68	0.48±0.09	0.76±0.28
t值		18.512	16.234
P值		<0.001	<0.001

高于对照组,组织中增殖基因STAT3、c-myc的mRNA表达量明显高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组患者血清CEA、CA199表达水平和增殖基因STAT3、c-myc的mRNA表达量比较 $(\bar{x} \pm s)$

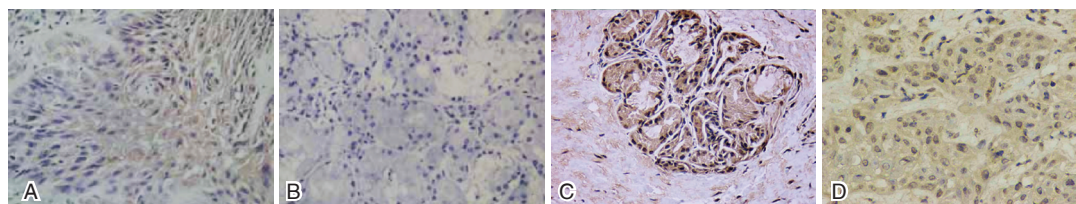
组别	n	CEA (ng/L)	CA199 (ng/L)	STAT3 mRNA	c-myc mRNA
喉癌组	75	9.31±1.86	30.78±9.74	2.28±0.69	1.96±0.48
对照组	68	3.42±1.07	13.58±3.65	0.71±0.22	0.87±0.21
t值		22.898	13.712	17.949	17.282
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 TKTL1、WISP-1与CEA、CA199、STAT3 mRNA和c-myc mRNA表达的相关性分析

患者TKTL1、WISP-1的表达与CEA、CA199、STAT3 mRNA和c-myc mRNA表达均呈明显正相关(P<0.05),见表4。

### 2.5 TKTL1、WISP-1表达对喉癌组患者预后的影响分析

TKTL1高表达患者3年累计生存率为51.16%,明显低于TKTL1低表达患者的75.00%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.396, P=0.036$ )。WISP-1高表达患者的3年累计生存率为55.32%,明显低于WISP-1低表达患者的71.43%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.055, P=0.044$ )。见图2B。



注:A为TKTL1在喉癌组织中的表达;B为TKTL1在息肉组织中的表达;C为WISP-1在喉癌组织中的表达;D为WISP-1在息肉组织中的表达。

图1 TKTL1、WISP-1在喉癌组织和息肉组织中的表达(SP×200)

Figure 1 The expression of TKTL1 and WISP-1 in laryngeal carcinoma and polyp tissues (SP×200)

表4 TKTL1、WISP-1与CEA、CA199、STAT3 mRNA和c-myc mRNA表达的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of TKTL1, WISP-1 and CEA, CA199, STAT3 mRNA and c-myc mRNA expression

指标	TKTL1		WISP-1	
	r值	P值	r值	P值
CEA	0.648	0.003	0.496	0.028
CA199	0.631	0.004	0.437	0.031
STAT3 mRNA	0.523	0.021	0.511	0.015
c-myc mRNA	0.503	0.008	0.520	0.020

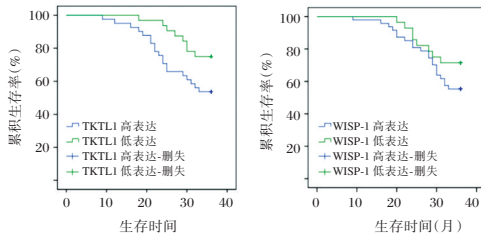


图2 喉癌组患者的总生存曲线

Figure 2 Overall survival of patients in the laryngeal carcinoma group

### 3 讨论

恶性肿瘤细胞的增殖分化与糖代谢密切相关,糖代谢中PPP途径非氧化支路产生的5-磷酸核糖是肿瘤细胞DNA合成的重要原料,而TKTL1可增强PPP通路活性,在促进5-磷酸核糖生成的同时,产生大量乳酸使肿瘤周围组织酸化,为肿瘤细胞的增殖分化提供适宜条件<sup>[7]</sup>。Wnt信号通路异常活化与喉癌的发生发展密切相关,WISP-1作为Wnt通路的靶基因,可激活核因子κB、粘附斑激酶及其信号通路,上调血管内皮生长因子的表达,从而调控肿瘤的侵袭与转移过程<sup>[8]</sup>。

本研究发现,喉癌组的TKTL1、WISP-1阳性表达率均高于对照组,TKTL1 mRNA表达量和WISP-1蛋白表达水平也明显高于对照组,提示TKTL1和WISP-1可能在喉癌的发生发展中具有重要作用。Li等<sup>[9]</sup>研究发现,TKTL1阳性表达率在食管鳞癌中升高,当利用小干扰RNA技术抑制TKTL1表达后,癌细胞的生长受到明显抑制。Wang等<sup>[10]</sup>研究发现,WISP-1是微小RNA-384的直接靶点,当WISP-1表达水平升高时,会解除因微小RNA-384过表达所导致的喉癌肿瘤细胞的抑制状态,从而加速肿瘤细胞增殖。

CEA、CA199是临床常用的肿瘤标志物,可反映恶性肿瘤的侵袭、浸润和转移<sup>[11]</sup>。本研究结果

提示TKTL1、WISP-1的表达水平可能与喉癌肿瘤细胞的活跃程度存在相关性。癌基因STAT3在多种肿瘤组织中异常激活,可通过调控包括c-myc在内下游靶基因和血管内皮生长因子,发挥致癌作用,其表达水平变化可反映恶性肿瘤细胞的增殖情况<sup>[12]</sup>。本研究结果表明TKTL1、WISP-1的表达可能参与了喉癌肿瘤细胞的增殖。沈敏等<sup>[13]</sup>在关于癌基因对喉癌组织细胞增殖活力的影响研究中也发现,STAT3 mRNA、c-myc mRNA在喉癌患者中的表达量明显高于声带息肉患者,并与某些癌基因表达呈正相关,认为癌基因通过影响患者肿瘤细胞的增殖参与喉癌等的发生发展。分析原因可能是:①TKTL1在为喉癌肿瘤细胞提供核酸原料的同时,可显著上调低氧诱导因子-1α的表达水平,从而促进血管新生,以协助肿瘤细胞适应低氧微环境,加速肿瘤细胞的增殖;②WISP-1可在肿瘤细胞中发挥原癌基因的作用,通过调控c-myc和G1/S-特异性周期蛋白-D1的表达及信号通路,参与肿瘤细胞上皮间质转化,促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[14-15]</sup>。本研究还发现,TKTL1、WISP-1高表达患者的3年累计生存率明显高于TKTL1、WISP-1低表达患者,表明TKTL1、WISP-1表达可影响患者的术后生存时间,二者在评估喉癌患者远期生存方面中具有重要的指导意义。

综上所述,TKTL1、WISP-1在喉癌患者病灶组织中呈高表达状态,与肿瘤标志物、促癌基因的表达存在相关性,二者表达水平升高会促进癌细胞增殖,影响患者的术后生存时间。

### 参考文献

- [1] 胡晨,薛继尧,龚洪立,等. 喉鳞状细胞癌局部复发影响因素及预后分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 15(9): 125-129.
- [2] Popov TM, Giragosyan S, Petkova V, et al. Proangiogenic signature in advanced laryngeal carcinoma after microRNA expression profiling[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(7): 5651-5655.
- [3] Ma L, Li H, Lin Y, et al. CircDUSP16 Contributes to Cell Development in Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Regulating miR-497-5p/TKTL1 Axis[J]. J Surg Res, 2021, 260(15): 64-75.
- [4] Deng W, Fernandez A, McLaughlin SL, et al. WNT1-inducible signaling pathway protein 1 (WISP1/CCN4) stimulates melanoma invasion and metastasis by promoting the epithelial-mesenchymal transition[J]. J Biol Chem, 2019, 294(14): 5261-5280.

(下转第1985页)



## 食管鳞状细胞癌 KIF4A、NEK2 和 CDC20 的表达及临床意义

刘艳娇

**[摘要]** **目的** 探究食管鳞状细胞癌(食管鳞癌)驱动蛋白超家族成员 4A(KIF4A)、丝/苏氨酸激酶 NIMA 相关激酶 2(NEK2)、细胞分裂周期蛋白 20(CDC20)的表达及临床意义。**方法** 选取 2016 年 3 月至 2018 年 5 月于邯郸市第一医院进行根治性手术治疗的 91 例食管鳞癌患者,术中取癌组织和癌旁组织(距癌组织 3 cm),采用免疫组化法和实时荧光定量 PCR 法检测不同组织中 KIF4A、NEK2 和 CDC20 的表达,分析三者表达水平与患者临床病理特征及预后的关系。**结果** 癌组织中 KIF4A、NEK2 和 CDC20 mRNA 水平及蛋白表达评分均高于癌旁组织,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。不同临床分期和淋巴结转移情况的 KIF4A 表达比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),不同临床分期、分化程度和淋巴结转移情况的 NEK2 和 CDC20 表达比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。随访 3 年,Kaplan-Meier 生存曲线结果表明,KIF4A、NEK2 和 CDC20 阳性表达者生存时间分别短于 KIF4A、NEK2 和 CDC20 阴性表达者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Cox 回归分析显示,低分化程度、存在淋巴结转移及 CDC20 阳性表达是影响食管鳞癌患者预后生存的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 食管鳞癌患者癌组织中 KIF4A、NEK2 和 CDC20 阳性表达率异常升高,可为食管鳞癌病理状态和预后判定提供参考。

**[关键词]** 食管鳞状细胞癌;驱动蛋白超家族成员 4A;丝/苏氨酸激酶 NIMA 相关激酶 2;细胞分裂周期蛋白 20

### Expressions and clinical significance of KIF4A, NEK2 and CDC20 in esophageal squamous cell carcinoma

LIU Yanjiao

(Department of Oncology Section 2, Handan First Hospital, Handan, Hebei, China, 056002)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the expressions and clinical significance of kinesin family member 4A (KIF4A), NIMA, Never-in-mitosis A-related kinase 2 (NEK2) and cell division cyclin 20 (CDC20) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** A total of 91 patients with ESCC undergoing radical surgery in Handan First Hospital were enrolled from March 2016 to May 2018. The carcinoma tissues and paracarcinoma tissues (3 cm away from carcinoma tissues) were collected during the surgery. The expressions of KIF4A, NEK2 and CDC20 in different tissues were detected by immunohistochemistry and real-time fluorescence quantitative PCR. And their relationship with clinicopathological characteristics and prognosis of ESCC patients was analyzed. **Results** The levels of KIF4A, NEK2 and CDC20 mRNA and proteins in carcinoma tissues were higher than those in para-carcinoma tissues ( $P<0.05$ ). The differences in expression of KIF4A in patients with different clinical staging and lymph node metastasis were statistically significant ( $P<0.05$ ), and differences in expressions of NEK2 and CDC20 in patients with different clinical staging, differentiation degree and lymph node metastasis were statistically significant ( $P<0.05$ ). After 3 years of follow-up, Kaplan-Meier survival curve results showed that the survival time in patients with positive expressions of KIF4A, NEK2 and

基金项目:河北省青年科技课题(20181650)

作者单位:邯郸市第一医院肿瘤二科,河北,邯郸 056002

通信作者:刘艳娇, E-mail: 13373003399@126.com

CDC20 was shorter than that with negative expressions ( $P<0.05$ ). Cox regression analysis showed that the degree of poor differentiation, the presence of lymph node metastasis and the positive expression of CDC20 were independent risk factors affecting the prognosis and survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The positive expression rates of KIF4A, NEK2 and CDC20 in carcinoma tissues is abnormally increased in patients with ESCC, which can provide a reference for determining the pathological state and prognosis of ESCC.

**[KEY WORDS]** Esophageal squamous cell carcinoma; Kinesin family member 4A; NIMA; Never-in-mitosis A-related kinase2; Cell division cyclin 20

食管鳞状细胞癌(食管鳞癌)是常见的上消化道恶性肿瘤,近年来其发病率逐年升高,中国食管癌的防控形势尤其严峻<sup>[1]</sup>。随着分子生物学的不断发展,食管鳞癌的生物学发病机制取得了一定进展,越来越多研究报道与食管鳞癌进展相关的基因和蛋白质<sup>[2]</sup>。笔者团队前期通过分析食管鳞癌的基因芯片数据,发现驱动蛋白超家族成员4A(kinesin family member 4A, *KIF4A*)、丝/苏氨酸激酶 NIMA 相关激酶 2 (never-in-mitosis A-related kinase2, *NEK2*)、细胞分裂周期蛋白 20 (cell division cyclin 20, *CDC20*)、拓扑异构酶 2 (topoisomerase 2, *TOP2A*) 等基因在食管鳞癌中上调表达<sup>[3]</sup>。*KIF4A* 可参与染色体的凝集与分离、纺锤体形成及细胞内大分子运输等过程,研究表明,*KIF4A* 在肺癌<sup>[4]</sup>、乳腺癌<sup>[5]</sup>、结直肠癌<sup>[6]</sup>等多种癌症中表达异常,但缺少食管鳞癌中 *KIF4A* 表达及与临床病理特征的相关研究。*NEK2* 是中心体相蛋白,可参与有丝分裂的调节<sup>[7]</sup>。*CDC20* 是细胞周期蛋白,在细胞有丝分裂中发挥关键作用,可促进染色体 DNA 完成分裂复制和后期复合体/周期体的形成<sup>[8]</sup>。本研究分析食管鳞癌组织中 *KIF4A*、*NEK2* 和 *CDC20* 表达及临床意义,以期对食管鳞癌的临床评估提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月至 2018 年 5 月于邯郸市第一医院进行根治性手术治疗的 91 例食管鳞癌患者,男性 68 例,女性 23 例,平均年龄 ( $58.32\pm 9.65$ ) 岁,临床分期: I 期 11 例、II 期 41 例、III 期 39 例,分化程度: 高分化 14 例、中分化 67 例、低分化 10 例,存在淋巴结转移 43 例。本研究符合赫尔辛基宣言,所有患者及家属均签署知情同意书。

纳入标准: 病理检查确诊为食管鳞癌<sup>[9]</sup>; 年龄 18~80 岁; 接受根治性手术治疗。排除标准: 术前接受放化疗等治疗; 合并其他恶性肿瘤; 合并心肝

肾等重要器官功能障碍; 存在自身免疫系统疾病或全身感染性疾病; 处于妊娠或哺乳期; 精神行为异常者; 不愿意配合随访者。

### 1.2 实时荧光定量 PCR 检测组织中 *KIF4A*、*NEK2* 和 *CDC20* mRNA 水平

术中取患者癌组织和癌旁组织(距癌组织 3 cm), 添加 Trizol 试剂提取 RNA, 选取合格样本使用逆转录聚合酶链反应试剂盒(日本 TaKaRa), 合成 cDNA 模板链, 再通过 SYBR Green PCR Mastermix 试剂(瑞士 Roche)进行实时荧光定量 PCR 扩增。反应条件: 94℃ 预变性 3 min, 94℃ 变性 30 s, 60℃ 退火 30 s, 共 40 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta C_T}$  法, 计算 *KIF4A*、*NEK2*、*CDC20* mRNA 的相对表达水平。

### 1.3 免疫组化法检测组织中 *KIF4A*、*NEK2* 和 *CDC20* 的表达

术中取患者癌组织和癌旁组织(距癌组织 3 cm), 制备石蜡组织切片, 添加二甲苯脱蜡, 使用梯度酒精水化, 置于柠檬酸盐缓冲液中高温修复抗原, 滴加 3% 过氧化氢溶液灭活内源性过氧化物酶, 再添加非免疫血清封闭非特异性位点, 分别与一抗 *KIF4A*、*NEK2*、*CDC20* (美国 Abcam, 1:100 倍稀释比) 4℃ 下反应过夜, 次日经磷酸缓冲液切片后, 滴加生物素标记的二抗(上海碧云天生物技术有限公司), DAB 法显色, 苏木素复染, 光镜下观察染色情况。结果判读采用双盲法, 以出现棕黄色为阳性染色, 染色强度评分与染色范围评分乘积为最终得分, 其中染色强度评分<sup>[10]</sup>: 无染色为 0 分, 弱染色 1 分, 中度染色为 2 分, 强染色为 3 分; 染色范围评分<sup>[10]</sup>: 无阳性细胞为 0 分, 阳性细胞比例 1%~25% 为 1 分, 阳性细胞比例 26%~50% 为 2 分, 阳性细胞比例 51%~75% 为 3 分, 阳性细胞比例 >75% 为 4 分。将最终得分 0~1 记为阴性表达, 2~12 分记为阳性表达。

### 1.4 随访

术后对患者进行 3 年随访, 时间截止至 2021

年5月31日,通过电话和门诊的方式记录患者生存状况,术后第1年随访频率为每个月1次,第2年为每3个月1次,第3年为每半年1次。

### 1.5 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 17.0 分析,计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;采用卡普兰-迈耶曲线(Kaplan-Meier)进行生存分析,生存期限比较采用 Log-rank  $\chi^2$  法

检验;采用 Cox 回归模型分析食管鳞癌患者预后的影响因素,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同组织中 KIF4A、NEK2 和 CDC20 表达的比较

癌组织中 *KIF4A*、*NEK2* 和 *CDC20* mRNA 水平及蛋白表达评分均高于癌旁组织,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1、图1。

表1 不同组织中 KIF4A、NEK2 和 CDC20 表达的比较  $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison on the expressions of KIF4A, NEK2 and CDC20 in different tissues  $(\bar{x} \pm s)$

组织	n	KIF4A		NEK2		食管鳞癌组织	
		mRNA	蛋白评分(分)	mRNA	蛋白评分(分)	mRNA	蛋白评分(分)
癌组织	91	1.83±0.21	5.69±1.21	1.62±0.18	6.14±1.38	2.47±0.26	6.83±1.57
癌旁组织	91	1.00±0.13	2.73±0.66	1.00±0.11	2.98±0.84	1.00±0.14	3.25±0.72
t 值		32.058	20.487	28.037	18.659	47.488	19.772
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

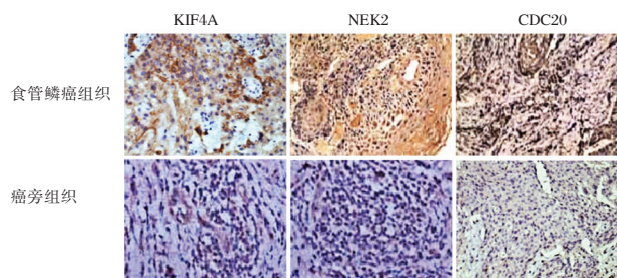


图1 不同组织中 KIF4A、NEK2 和 CDC20 表达情况 (SP, × 200)

Figure 1 Expressions of KIF4A, NEK2 and CDC20 in different tissues (SP, × 200)

### 2.2 食管鳞癌组织中 KIF4A、NEK2 和 CDC20 表达与患者临床病理特征的关系

不同年龄、性别和分化程度食管鳞癌组织中

的 KIF4A 表达比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而不同临床分期和淋巴结转移情况的 KIF4A 表达比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );不同年龄、性别中的 NEK2 和 CDC20 表达比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而不同临床分期、分化程度和淋巴结转移情况的 NEK2 和 CDC20 表达比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 食管鳞癌组织中 KIF4A、NEK2 和 CDC20 表达与患者预后的关系

截止随访时共获取有明确生存状况的患者 91 例,随访成功率为 100%,其中存活 58 例,死亡 33 例。Kaplan-Meier 生存曲线结果表明,KIF4A 阳性表达者 3 年生存率为 54.90%、阴性表达者为 75.00%,NEK2 阳性表达者 3 年生存率为 55.36%、

表2 食管鳞癌组织中 KIF4A、NEK2 和 CDC20 表达与患者临床病理特征的关系  $[n(\%)]$

Table 2 The relationship between KIF4A, NEK2 and CDC20 in esophageal squamous cell carcinoma and clinicopathological characteristics of patients  $[n(\%)]$

临床病理特征	例数	KIF4A 阳性	$\chi^2$ 值	P 值	NEK2 阳性	$\chi^2$ 值	P 值	CDC20 阳性	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	<60	28(54.90)	0.061	0.804	30(58.82)	0.361	0.548	36(70.59)	0.040	0.841
	≥60	23(57.50)			26(65.00)			29(72.50)		
性别	男	39(57.35)	0.187	0.665	42(61.76)	0.006	0.939	48(70.59)	0.093	0.760
	女	12(52.17)			14(60.87)			17(73.91)		
临床分期	I 期	4(36.36)	7.224	0.027	3(27.27)	8.321	0.016	5(45.45)	7.584	0.023
	II 期	19(46.34)			24(58.54)			27(65.85)		
	III 期	28(71.79)			29(74.36)			33(84.62)		
分化程度	高分化	4(28.57)	5.444	0.066	4(28.57)	7.627	0.022	6(42.86)	6.682	0.035
	中分化	40(59.70)			45(67.16)			51(76.12)		
	低分化	7(70.00)			7(70.00)			8(80.00)		
淋巴结转移	有	29(67.44)	4.299	0.038	32(74.42)	5.714	0.017	37(86.05)	8.536	0.003
	无	22(59.70)			24(50.00)			28(58.33)		

阴性表达者为 77.14%，CDC20 阳性表达者 3 年生存率为 56.92%、阴性表达者为 80.77%。KIF4A、NEK2 和 CDC20 阳性表达者生存时间分别短于 KIF4A、NEK2 和 CDC20 阴性表达者，差异有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2=4.601、4.942、4.587, P<0.05$ )。见图 2。

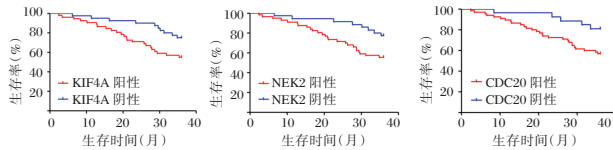


图2 食管鳞癌患者根据 KIF4A、NEK2 和 CDC20 表达分类的生存曲线

Figure 2 Survival curves of patients with esophageal squamous cell carcinoma based on KIF4A, NEK2 and CDC20

#### 2.4 食管鳞癌患者预后的影响因素分析

Cox 回归分析显示,低分化程度、存在淋巴结转移及 CDC20 阳性表达是影响食管鳞癌患者预后存活的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 Cox 分析食管鳞癌患者预后的影响因素

Table 3 Influencing factors of prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma by Cox analysis

变量	危险度	95%CI	P 值
临床分期(Ⅲ期 vs. I~Ⅱ期)	1.737	0.968~3.115	0.065
分化程度(低分化 vs. 中~高分化)	1.697	1.094~2.633	0.019
淋巴结转移(有 vs. 无)	1.728	1.026~2.911	0.040
KIF4A 阳性	1.531	0.878~2.671	0.134
NEK2 阳性	1.559	0.995~2.442	0.053
CDC20 阳性	1.629	1.054~2.517	0.028

### 3 讨论

食管鳞癌的发生发展受多因素、多步骤、多阶段及多基因的综合影响,而细胞周期调控异常、细胞恶性增殖是肿瘤形成、进展的基础前提。驱动蛋白超家族可为有丝分裂、减数分裂及细胞内组分运输提供动力, KIF4A 作为其成员,其表达异常可引起有丝分裂紊乱和非整倍性细胞的生成,这将诱使肿瘤的形成。Jin 等<sup>[11]</sup>研究发现,沉默 KIF4A 表达可抑制卵巢癌细胞活力、菌落形成和迁移能力,并显著诱导细胞凋亡。Yoshiko 等<sup>[12]</sup>检测 KIF4A 在结直肠癌患者中的表达水平,发现 KIF4A 在肿瘤组织中的表达水平高于非肿瘤组织,其表达与淋巴结转移有关;体外细胞实验也发现,敲低 KIF4A 表达后结直肠癌细

胞增殖能力降低。Zhang 等<sup>[13]</sup>通过生物信息学工具发现, KIF4A 在胆管癌组织中表达异常升高,并与患者总生存率显著相关,还可预测患者对靶向免疫治疗的反应。本研究结果显示, KIF4A 在食管鳞癌组织中表达明显高于癌旁组织,提示 KIF4A 可能参与食管鳞癌的发生发展。进一步分析其表达与患者临床病理特征的关系,发现高临床分期、发生淋巴结转移患者 KIF4A 表达分别高于低临床分期、无淋巴结转移者,说明 KIF4A 表达与食管鳞癌的侵袭转移密切相关。Kaplan-Meier 生存分析显示, KIF4A 阳性表达患者术后 3 年总生存率显著低于 KIF4A 阴性表达者。上述结果表明 KIF4A 高表达可能在食管鳞癌的恶性进展中有重要作用, KIF4A 可作为食管鳞癌潜在的生物治疗靶点,这与 Li 等<sup>[14]</sup>研究结果基本相符。

中心体是动物细胞重要的细胞器,是有丝分裂时内部活动的中心,其功能异常将引起染色体分离不均,这也是诱发恶性肿瘤的因素之一。NEK2 主要分布于中心体,在有丝分裂过程中调节双极纺锤体的形成和促进中心体的分离,异常的 NEK2 表达将引起染色体的不稳定性,导致肿瘤的发生。Xing 等<sup>[15]</sup>研究显示,沉默 NEK2 可在体外抑制乳腺癌细胞的增殖,并促进细胞凋亡。CDC20 对于维持细胞有丝分裂的正常进行有关键作用,主要在有丝分裂检查点复合体中协助其催化整合。据报道,下调 CDC20 表达可抑制骨肉瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡,并阻滞细胞周期<sup>[16]</sup>。本研究中发现,食管鳞癌组织内 NEK2 和 CDC20 均呈高表达,且不同临床分期、分化程度和淋巴结转移情况患者的 NEK2 和 CDC20 表达比较差异有统计学意义,表明 NEK2 和 CDC20 表达和食管鳞癌患者病理进展与转移有明显关联,与既往研究结果<sup>[17]</sup>基本相符。预后分析中, NEK2 和 CDC20 阳性表达患者预后情况更差,且 CDC20 阳性表达是食管鳞癌患者预后存活的独立危险因素,说明 NEK2 和 CDC20 异常表达可运用于食管鳞癌患者临床分期、分化程度、淋巴结转移及预后等情况的辅助性参考评估,以提升食管鳞癌的临床诊疗效率。

综上所述,食管鳞癌患者癌组织中 KIF4A、NEK2 和 CDC20 阳性表达率异常升高,可为食管鳞癌病理状态和预后判定提供参考。

## 参考文献

- [1] 周家琛,陈茹,庄贵华等.食管鳞状细胞癌危险因素与潜在分子标志物研究进展[J].中华肿瘤杂志,2021,43(12):1223-1227.
- [2] Ma L, Li H, Lin Y, et al. CircDUSP16 contributes to cell development in esophageal squamous cell carcinoma by regulating miR-497-5p/TKTL1 axis[J]. J Surg Res, 2021, 260:64-75.
- [3] 刘艳娇,关凤英,李小坤,等.关于食管癌亚型食管基底细胞鳞癌的基因芯片数据分析[J].基因组学与应用生物学,2018,37(7):3164-3176.
- [4] Song Y, Tang W, Li H. Identification of KIF4A and its effect on the progression of lung adenocarcinoma based on the bioinformatics analysis [J]. Biosci Rep, 2021, 41 (1) : BSR20203973.
- [5] Zheng G, Zhang C, Zhong C. Identification of potential prognostic biomarkers for breast cancer using WGCNA and PPI integrated techniques [J]. Ann Diagn Pathol, 2021, 50 (6) : 151675.
- [6] 江涛,吴兆映,史沛聪,等. KIF4A 在结直肠癌中的表达及其临床意义[J].南京医科大学学报:自然科学版,2018,38(5):628-632.
- [7] Jian F, Sun Y, Sun Q, et al. NEK2 regulates cellular proliferation and cabergoline sensitivity in pituitary adenomas [J]. J Cancer, 2021, 12(7):2083-2091.
- [8] Wang L, Yang C, Chu M, et al. Cdc20 induces the radioresistance of bladder cancer cells by targeting FoxO1 degradation [J]. Cancer Lett, 2021, 500:172-181.
- [9] 中国抗癌协会食管癌专业委员会.食管癌规范化诊疗指南 [M].北京:中国协和医科大学出版社,2013:6-28.
- [10] Al-Shibli K, Al-Saad S, Donnem T, et al. The prognostic value of intraepithelial and stromal innate immune system cells in non-small cell lung carcinoma [J]. Histopathology, 2012, 55(Suppl 5):301-312.
- [11] Jin W, Ye L. KIF4A knockdown suppresses ovarian cancer cell proliferation and induces apoptosis by downregulating BUB1 expression [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(1):516-526.
- [12] Yoshiko M, Motonobu S, Katsuharu S, et al. Enhanced expression of KIF4A in colorectal cancer is associated with lymph node metastasis [J]. Oncol Lett, 2018, 15(2):2188-2194.
- [13] Zhang DY, Ma SS, Sun WL, et al. KIF4A as a novel prognostic biomarker in cholangiocarcinoma [J]. Medicine, 2021, 100(21):e26130.
- [14] Li Y, Zhu X, Yang M, et al. YAP/TEAD4-induced KIF4A contributes to the progression and worse prognosis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Mol Carcinog, 2021, 60 (7):440-454.
- [15] Xing Z, Zhang M, Wang X, et al. Silencing of Nek2 suppresses the proliferation, migration and invasion and induces apoptosis of breast cancer cells by regulating ERK/MAPK signaling [J]. J Mol Histol, 2021, 52(4):809-821.
- [16] Gao Y, Guo C, Fu S, et al. Downregulation of CDC20 suppressed cell proliferation, induced apoptosis, triggered cell cycle arrest in osteosarcoma cells, and enhanced chemosensitivity to cisplatin [J]. Neoplasma, 2021, 68(2):382-390.
- [17] 牛东生. CDC20, TOP2A, NEK2 在食管鳞癌中的表达及其与临床病理特征及预后的相关性 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(10):1579-1582.
- [5] Saglam O, Shah V, Worsham MJ. Molecular differentiation of early and late stage laryngeal squamous cell carcinoma: An exploratory analysis [J]. Diagn Mol Pathol, 2007, 16(4):218-221.
- [6] Li S, Liu X, Zhou Y, et al. Shared genetic and epigenetic mechanisms between chronic periodontitis and oral squamous cell carcinoma [J]. Oral Oncol, 2018, 86(2):216-224.
- [7] 刘畅浩,林海雪,吴妙芳,李晶,王丽娟.糖代谢异常与 I 期子宫内膜样腺癌临床病理及预后的相关性 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(6):883-891.
- [8] Wang H, Xie Y. BRD7-Mediated miR-3148 Inhibits Progression of Cervical Cancer by Targeting Wnt3a/β-Catenin Pathway [J]. Reprod Sci, 2020, 27(3):877-887.
- [9] Li J, Zhu SC, Li SG, et al. TKTL1 promotes cell proliferation and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Biomed Pharmacother, 2015, 74(4):71-76.
- [10] Wang L, Sun J, Cao H. MicroRNA-384 regulates cell proliferation and apoptosis through directly targeting WISP1 in laryngeal cancer [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3):3018-3026.
- [11] Yang J, Zhou L, Zhang Y, et al. DIAPH1 Is Upregulated and Inhibits Cell Apoptosis through ATR/p53/Caspase-3 Signaling Pathway in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma [J]. Dis Markers, 2019, 14(5):673-638.
- [12] Aigner P, Just V, Stoiber D. STAT3 isoforms: Alternative fates in cancer? [J]. Cytokine, 2019, 118(6):27-34.
- [13] 沈敏,周茂林,姜义道.喉癌组织异黏蛋白、转酮醇酶样基因 1 表达量与肿瘤标志物含量的相关性及对细胞增殖活力的影响 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, 25(6):289-292.
- [14] Wang Y, Yang SH, Hsu PW, et al. Impact of WNT1-inducible signaling pathway protein-1 (WISP-1) genetic polymorphisms and clinical aspects of breast cancer [J]. Medicine, 2019, 98(44):e17854.
- [15] 崔婷婷,闫文锋,石书伟,等. Wnt 诱导分泌蛋白-2 对胃癌细胞增殖、凋亡和迁移的影响及其机制 [J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(3):416-419.

(上接第 1980 页)

## VEGF、BDNF、IL-12与急性脑梗死神经功能康复的关系

梁国聪\* 陈军 潘剑罡 廖志敏 刘宇

**【摘要】目的** 探讨血管内皮生长因子(VEGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、白细胞介素-12(IL-12)与急性脑梗死(ACI)后神经功能康复的关系。**方法** 选取2018年1月至2021年1月期间广东医科大学附属第一医院收治的100例ACI患者为ACI组,并对应年龄和性别匹配选取同期100例进行健康体检者为对照组。根据格拉斯哥预后评分(GOS)将ACI组进行评价分组,比较两组及ACI组治疗后1、3个月血清VEGF、BDNF、IL-12水平;运用受试者工作特征曲线(ROC)评价血清中VEGF、BDNF、IL-12单独及联合预测ACI患者预后临床价值;通过多因素Logistic回归分析ACI患者预后不良的危险因素。**结果** ACI组患者血清中VEGF、BDNF、IL-12水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。100例ACI患者通过GOS评分分为预后良好组(74例)和预后不良组(26例),预后不良组治疗后1、3个月血清VEGF、BDNF、IL-12水平高于预后良好组,GOS评分低于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC结果显示联合预测ACI患者预后的AUC为0.862(95%CI:0.7920~0.9320),其特异度为97.3%、敏感度为92.3%( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示,血清BDNF、IL-12水平均是ACI患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** ACI患者疗后康复期血清VEGF、BDNF、IL-12水平逐渐降低,在评价预估ACI患者神经功能预后不良有较高价值,可为临床治疗ACI提供理论依据。

**【关键词】** 急性脑梗死;神经功能;血管内皮生长因子;脑源性神经营养因子;白细胞介素-12

### Relationship between VEGF, BDNF, IL - 12 and neurological rehabilitation of acute cerebral infarction

LIANG Guocong\*, CHEN Jun, PAN Jiangang, LIAO Zhimin, LIU Yu

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524001)

**【ABSTRACT】 Objective** To explore the relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), interleukin-12 (IL-12) and neurological rehabilitation of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 100 patients with ACI admitted to the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University were enrolled as the ACI group from January 2018 to January 2021, while other 100 healthy controls with matched age and genders during the same period were enrolled as the control group. According to the Glasgow Outcome Score (GOS), the ACI group was evaluated and divided into two groups. The levels of serum VEGF, BDNF and IL-12 between the two groups, and those in the ACI group at 1 month and 3 months after treatment were compared. The clinical value of serum VEGF, BDNF, IL-12 and their combination for predicting the prognosis of ACI patients was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curves. The risk factors of poor prognosis in ACI patients were analyzed by the multivariate Logistic regression analysis. **Results** The serum levels of VEGF, BDNF and IL-12 in the ACI group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). 100 ACI patients were divided into a good prognosis group (74 cases) and a poor prognosis group (26 cases) based on GOS score. The

基金项目:湛江市科技计划项目(NO.2020B01411)

作者单位:广东医科大学附属第一医院神经内科,广东,湛江 524001

\*通信作者:梁国聪, E-mail:lkcong552@163.com

poor prognosis group had higher serum VEGF, BDNF and IL-12 levels than the good prognosis group at 1 and 3 months after treatment. GOS score in good prognosis group was higher, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The GOS score was lower than the good prognosis group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). ROC results showed that the AUC for predicting the prognosis of ACI patients was 0.862 (95% CI: 0.7920~0.9320), with a specificity of 97.3% and a sensitivity of 92.3% ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that serum BDNF and IL-12 levels were independent risk factors for poor prognosis in ACI patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum VEGF, BDNF, and IL-12 in patients with ACI gradually decrease during the recovery period after treatment, which has a high value in evaluating and predicting poor neurological prognosis of patients with ACI and can provide a theoretical basis for clinical treatment of ACI.

**[KEY WORDS]** Acute cerebral infarction; Nerve function; Vascular endothelial growth factor; Brain-derived neurotrophic factor; Interleukin-12

急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)是脑血流中断所致的脑功能后遗症,ACI患者病理机制复杂、可引起神经功能后遗症等多种功能损伤或患者脑死亡甚至患者死亡<sup>[1]</sup>。电子计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)和磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)是急诊诊断ACI的首选方法<sup>[2-3]</sup>。血清检测可床旁简单、快捷地进行抽血,避免患者不必要的搬动,对ACI诊治过程有较好的补充作用<sup>[4]</sup>。

血清生化指标中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可促进血管内皮细胞迁移;脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达是脑部缺血后神经元的自我保护;白细胞介素-12(interleukin 12, IL-12)可促进Th1类细胞因子的产生,导致细胞外环境发生改变,加重梗死面积的缺血或缺氧状态;这些指标与神经功能康复的关系对于ACI的治疗指导、疾病的变化预测和预后评价有重要的研究意义<sup>[5-6]</sup>。本研究将分析VEGF、BDNF、IL-12水平与ACI后神经功能康复程度及预后的相关性,以期为临床ACI的临床诊断及预后提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年1月至2021年1月期间广东医科大附属医院收治的100例ACI患者为研究对象。纳入标准:①均经影像学确诊,且都符合ACI诊断标准<sup>[7]</sup>;②首次发病;③患者入院时病程在24 h以内;④ACI部位集中在大脑半球,未行溶栓治疗。排除标准:①合并凝血异常等血液系统疾病;②合并恶性肿瘤;③合并脑出血疾病及短暂性脑缺血

疾病;④合并严重重要器官功能障碍及脑占位性病损、动脉炎;⑤合并有颅脑损伤及精神疾病史。ACI组男61例、女39例,平均年龄( $61.72 \pm 5.61$ )岁;发病时间( $8.35 \pm 1.39$ )h;格拉斯哥昏迷(glasgow coma scale, GCS)评定平均( $11.06 \pm 1.34$ )分;合并高血压56例,糖尿病44例;病灶部位:颅内多发性梗死68例、前颅内循环梗死21例、后循环梗死11例。另对应年龄和性别匹配选取同期100例进行健康体检者为对照组,其中男59例、女41例,平均年龄( $60.76 \pm 5.38$ )岁。两组受试者性别、年龄等一般资料比较无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

### 1.2 检测方法

采集对照组以及ACI组治疗前、治疗后1个月、治疗后3个月清晨空腹肘静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,离心半径10 cm,取血清冷藏待检验测定。以量子点免疫荧光法测定血清VEGF水平,试剂盒购自重庆新赛亚生物科技有限公司;以酶联免疫吸附法测定血清BDNF、IL-12水平,试剂盒均购自赛默飞世尔科技。由专业人士严格按试剂说明进行操作。

### 1.3 预后评价

根据格拉斯哥预后评分(glasgow outcome scale, GOS)评分<sup>[8]</sup>评价ACI组患者入院治疗后1个月时:评分1~5分,从低至高分别表示死亡、植物人存活、中重度残疾、轻度残疾但可独立生活、恢复良好正常生活,评分越高表示预后越佳。其中ACI组患者按照 $\geq 4$ 分为预后良好; $\leq 3$ 分为预后不良。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,计量资

料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行  $t$  检验;采用 ROC 曲线评价血清中 VEGF、BDNF、IL-12 水平预测 ACI 患者预后的价值;采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良的危险因素。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 VEGF、BDNF、IL-12 水平比较

ACI 组血清 VEGF、BDNF、IL-12 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清 VEGF、BDNF、IL-12 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of serum VEGF, BDNF and IL-12 levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	VEGF(pg/mL)	BDNF(ng/mL)	IL-12(pg/mL)
ACI 组	100	270.04±21.75 <sup>a</sup>	6.09±3.23 <sup>a</sup>	8.53±5.06 <sup>a</sup>
对照组	100	134.76 ±14.32	3.54±1.58	3.76±1.79
$t$ 值		51.949	7.092	8.887
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 ACI 不同预后患者治疗后 1、3 个月血清 VEGF、BDNF、IL-12 水平比较

100 例 ACI 患者预后良好 74 例、预后不良 26 例。预后不良组治疗后 1、3 个月血清 VEGF、BDNF、IL-12 水平显著高于预后良好组,GOS 评分低于预后良好组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 治疗后 1 个月 VEGF、BDNF、IL-12 单独及联合预测 ACI 患者预后的 ROC 分析

ROC 结果显示联合预测 ACI 患者预后的 AUC 为 0.862 (95% CI: 0.7920~0.9320),特异度为 97.3%、敏感度为 92.3% ( $P < 0.05$ )。见表 3、图 1。

### 2.4 ACI 组患者血清 VEGF、BDNF、IL-12 指标相关性

多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 VEGF>257.44 pg/mL 不是 ACI 患者预后不良的独立危险因素 ( $P > 0.05$ ); BDNF>5.22 ng/mL、IL-12>5.81 pg/mL 水平均是 ACI 患者预后不良的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 ACI 组不同预后患者治疗后 1、3 个月血清 VEGF、BDNF、IL-12 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum VEGF, BDNF and IL-12 levels among patients with different prognosis in ACI group at 1 month and 3 months after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	VEGF(pg/mL)		BDNF(ng/mL)		IL-12(pg/mL)		GOS 评分 (分)
		1 个月	3 个月	1 个月	3 个月	1 个月	3 个月	
预后不良组	74	254.08±18.31	209.81±14.85	5.26±1.21	4.17±1.48	7.36±3.14	6.54±2.75	2.17±0.81
预后良好组	26	223.48±10.16	196.23±13.43	3.92±1.24	3.54±1.03	4.32±1.17	3.98±2.18	4.51±0.43
$t$ 值		13.161	4.108	4.827	2.004	4.807	4.292	14.021
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.048	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 血清 VEGF、BDNF、IL-12 水平预测 6 个月预后不良的效能

Table 3 The predictive efficiency of serum VEGF, BDNF and IL-12 levels for poor prognosis at 6 months after treatment

指标	最佳截断值	敏感度	特异度	标准误差	AUC	95%CI	$P$ 值
VEGF	257.44 pg/mL	0.660	0.962	0.051	0.742 <sup>a</sup>	0.641~0.843	<0.001
BDNF	5.22 ng/mL	0.514	0.923	0.052	0.736 <sup>a</sup>	0.634~0.838	<0.001
IL-12	5.81 pg/mL	0.649	0.962	0.042	0.802 <sup>a</sup>	0.719~0.885	<0.001
联合		0.923	0.973	0.036	0.862	0.792~0.932	<0.001

注:联合指标是指 VEGF、BDNF、IL-12;与联合诊断比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

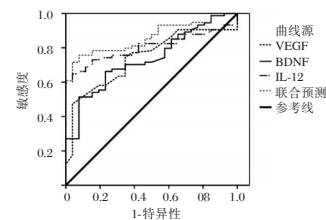


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves

表 4 ACI 患者住院 6 个月内死亡的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate regression analysis of death in ACI patients within 6 months of hospitalization

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95%CI	$P$ 值
VEGF>257.44 pg/mL	0.125	0.267	0.219	1.133	0.671~1.912	0.640
BDNF>5.22 ng/mL	0.694	0.288	5.807	2.002	1.138~3.520	0.016
IL-12>5.81 pg/mL	0.672	0.168	16.000	1.958	1.409~2.722	<0.001

## 3 讨论

ACI 临床表现为局部动脉管腔狭窄或阻塞,阻碍脑供血,从而引起脑组织缺血缺氧坏死;其治疗的关键是重建脑组织损伤区,使梗死区尽快恢复血供,促进血管新生<sup>[9]</sup>。相关研究显示,血清中 VEGF 在重建缺血组织侧枝循环、促进血管内皮细胞增殖等方面发挥了重要作用<sup>[10]</sup>。本研究结果显



示,患者在治疗后 VEGF 水平逐渐降低。ROC 曲线分析显示,ACI 患者血清中 VEGF 单独诊断预测预后不良的 AUC 为 0.736,但回归分析 VEGF 不是 ACI 神经康复的独立危险因素,可能是 VEGF 水平逐渐降低,因此检测更早期水平可能具有更高的评估价值。

血清 BDNF 被认为是维持突触可塑性和神经元存活的关键分子,可通过与酪氨酸激酶受体结合,起到对机体内神经元的保护作用;参与了 ACI 患者神经元修复和突触的重组,对神经功能的恢复亦有重要作用<sup>[11]</sup>。本研究显示预后不良组治疗后 1、3 月血清 BDNF 水平显著高于预后良好组,可能是随着患者病情加重,对 BDNF 生成的刺激作用增强,导致 BDNF 表达显著。有研究表明降低 BDNF 水平,有助于减轻神经功能损伤、发挥神经系统保护作用,BDNF 可能与改善血管内皮功能有关<sup>[12]</sup>。ACI 患者血清 BDNF 单独诊断预测预后不良的 AUC 为 0.742,具有一定的诊断效能,且其水平升高是 ACI 患者神经康复不佳的独立危险因素,提示 BDNF 升高时还需要进一步采取治疗措施,以改善患者预后。

IL-12 是目前所发现的细胞因子中对体内免疫活性细胞诱导调节作用最强且范围最广的一种细胞因子<sup>[13]</sup>,其表达过度,会导致 Th1 细胞的增殖分化,进而导致体内产生细胞毒性作用。本研究结果 ACI 患者在治疗后血清 IL-12 水平会下降,同赵文等<sup>[14]</sup>研究结果相似。说明当血清中 IL-12 升高,会导致细胞外环境发生改变,使得患者脑梗死面积增大、进而导致机体处于缺血或缺氧状态。进一步研究显示,预后不良组患者血清中 IL-12 水平高于预后良好组,提示预后不良患者较之预后良好组机体内的炎症反应较强。ROC 曲线分析显示 IL-12 是 ACI 患者预后不良的独立危险因素,因此监测其水平对于 ACI 患者有一定的预测价值。

上述结果表明 ACI 神经功能康复可能与调节血管生长等相关因子和炎症因子表达有关,与于广石等<sup>[15]</sup>研究结果相似。本组资料分析发现,血清 VEGF、BDNF、IL-12 三种血清指标均有助于预测 ACI 患者预后不良,提示三者可能协同参与了 ACI 患者病理生理过程,联合检测或能提高诊断价值。

综上所述,ACI 患者疗后康复期血清 VEGF、BDNF、IL-12 水平逐渐降低,与神经功能受损程度相关,对患者部分病理过程和预后康复进行评估有一定价值。

## 参考文献

- [1] 张艾嘉,王爽,王萍,等.缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(5):227-240.
- [2] 高天理.不同时间窗急性缺血性脑卒中患者及不同药物在静脉溶栓治疗中的临床应用推荐:2021版《欧洲卒中组织急性缺血性脑卒中静脉溶栓指南》解读[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(7):1-8.
- [3] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2019, 50(12):e344-e418.
- [4] 陈南耀,余丹.联合检测血清 miR-124 与 miR-182 的表达水平对急性脑梗死诊断与预后评估的价值[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(6):502-506.
- [5] 吴正国,王萍.脑心通对急性脑梗死患者神经功能及 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的影响[J].陕西中医,2017,38(3):280-281.
- [6] 胡克诚,朱新庆,孙先义,等.急性脑梗死患者 IL-12 和 HSP70 表达[J].中国老年学杂志,2018,38(19):4861-4863.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [8] 刘强,宋平.GOS 和 ADL 评价不同术式及时间窗治疗高血压脑出血的疗效[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(4):489-491.
- [9] 侯凌波,乔利军,郭建文.灯盏细辛注射液对血瘀型急性脑梗死患者血清 VEGF、MMP-9、EPCs 水平的影响[J].中成药,2015,37(11):2373-2378.
- [10] 丁大朋,李士军.急性心肌梗死患者不同发病时期血清血管内皮生长因子的表达变化[J].国际检验医学杂志,2016,37(1):83-84.
- [11] 李瑞琳,郭一尘.丁苯酞对 ACI 患者血清炎症因子、氧化应激及神经营养因子的影响[J].海南医学院学报,2018,24(1):113-116+120.
- [12] Trombetta IC, DeMoura JR, Alves CR, et al. Serum Levels of BDNF in Cardiovascular Protection and in Response to Exercise[J]. Arq Bras Cardiol, 2020, 115(2):263-269.
- [13] Kallaur AP, Oliveira SR, Simão ANC, et al. Cytokine Profile in Patients with Progressive Multiple Sclerosis and Its Association with Disease Progression and Disability [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(4):2950-2960.
- [14] 赵文,王同单.补阳还五汤加减对高血压合并脑梗死患者的疗效及血流动力学、炎症因子的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(9):86-89.
- [15] 于广石,周小荣.鼠神经生长因子对脑梗死患者 VEGF、BDNF、IGF-1 及血清细胞因子水平的影响[J].中国临床研究,2019,32(3):381-384.

## Acsl4、Topo II $\alpha$ 在浸润性乳腺癌组织中表达与 HER2、PR 及 ER 的关系

李伟\* 尚宏清 王冰涛

**[摘要]** **目的** 探讨 Acsl4、Topo II  $\alpha$  在浸润性乳腺癌组织中的表达与 HER2、PR、ER 的关系。**方法** 收集本院 2019 年 4 月至 2021 年 5 月期间行乳腺癌改良根治术患者的病理标本 126 例作为观察组,另选同期因良性病变手术切除的乳腺组织标本 42 例作为对照组,免疫组化法检测 Acsl4、Topo II  $\alpha$  的表达,并分析其表达与 HER2、PR、ER 的关系。**结果** 观察组的 Acsl4、Topo II  $\alpha$  两者阳性表达显著高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。HER2 阳性的 Acsl4、Topo II  $\alpha$  阳性表达均高于 HER2 阴性,而 PR、ER 阴性的 Acsl4、Topo II  $\alpha$  表达均高于 PR、ER 阳性,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。高分化肿瘤的 Acsl4、Topo II  $\alpha$  阳性表达高于中分化、低分化,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); TNM 分期为 III~IV 期的 Acsl4、Topo II  $\alpha$  阳性表达高于 I~II 期;肿瘤直径  $> 5$  cm 的 Acsl4、Topo II  $\alpha$  阳性表达高于肿瘤直径  $< 2$  cm、肿瘤直径 2~5 cm;淋巴结转移的 Acsl4、Topo II  $\alpha$  阳性表达高于未转移;差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Acsl4、Topo II  $\alpha$  表达与年龄、是否绝经比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** Acsl4、Topo II  $\alpha$  在乳腺癌组织中存在异常表达,两者的阳性表达与乳腺癌患者组织学分级、淋巴结转移、肿瘤直径、及 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性的表达密切相关。

**[关键词]** 长链脂酰辅酶 A 合成酶 4; 拓扑异构酶 II  $\alpha$ ; 浸润性乳腺癌; 免疫组化法

### Association of Acsl4, Topo II $\alpha$ expression and HER2, PR and ER in invasive breast cancer tissues

LI Wei\*, SHANG Hongqing, WANG Bingtao

(Department of Breast Nail Surgery, Beijing haidian hospital, Beijing, China, 100080)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship of Acsl4, Topo II  $\alpha$  expression and HER2, PR, ER in invasive breast cancer tissues. **Methods** Pathological specimens of 126 patients with modified radical breast cancer between April 2019 and May 2021 were collected as observation groups, and 42 breast tissue specimens surgically removed from benign lesions were selected as control groups. Acsl4, Topo II  $\alpha$  expression was detected by immunohistochemistry and the relationship between expression and HER2, PR, ER was analyzed. **Results** The positive expression of both Acsl4 and Topo II  $\alpha$  was significantly higher in the observed group than in the control group; HER2 positive Acsl4, Topo II  $\alpha$  positive expression were higher than HER2 negative. However, Acsl4 and Topo II  $\alpha$  expression negative for PR and ER were higher than positive for PR and ER; The positive expression of Acsl4 and Topo II  $\alpha$  in highly differentiated tumors was higher than in moderately differentiated and poorly differentiated tumors; The positive expression of Acsl4 and Topo II  $\alpha$  with TNM stage was higher than stage I~II; Positive expression of Acsl4 and Topo II  $\alpha$  with a tumor diameter of  $> 5$  cm was higher than the tumor diameter of  $< 2$  cm and 2~5 cm in tumor diameter; The positive expression of Acsl4 and Topo II  $\alpha$  in lymph node metastasis was higher than that of not in metastasis; The differences were all statistically significant ( $P < 0.05$ ). Acsl4, Topo II  $\alpha$  expression and age, and menopause were not significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Aberrant expression of Acsl4, Topo II  $\alpha$  in breast cancer tissues, and positive expres-

基金项目:首都卫生发展科研专项项目(首发 2020-2-7014)

作者单位:北京市海淀医院乳甲外科,北京 100080

\*通信作者:李伟, E-mail:beijingliwei456@163.com

sion of both was closely correlated with histological grade, lymph node metastasis, tumor diameter, and ER negative, PR negative, and HER2 positive expression in breast cancer patients.

**[KEY WORDS]** acyl-coa synthetase long-chain family member 4; Topoisomerase II  $\alpha$ ; Invasive breast cancer; Immunohistochemistry was performed

乳腺癌是一种分子异质性肿瘤,发病机制复杂,由多种基因导致<sup>[1]</sup>。乳腺癌的发病率在我国青年女性群体中逐年上升,给防治带来一定程度的影响,研究乳腺癌的发病机制对于早期防治具有积极意义<sup>[2]</sup>。长链脂酰辅酶A合成酶4(acyl-coa synthetase long-chain family member 4, Acsl4)是脂肪酸代谢的关键酶,能够引发细胞凋亡<sup>[3]</sup>。拓扑异构酶 $\alpha$ (Topoisomerase II  $\alpha$ , Topo II  $\alpha$ )是由TOP II基因进行编码的DNA拓扑异构酶,参与DNA复制和转录的重要进程,其蛋白的过量表达能够反应细胞的增殖<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明,在乳腺癌患者体内存在Topo II  $\alpha$ 异常表达的情况,本研究检测乳腺癌患者体内Acsl4、Topo II  $\alpha$ 的表达情况,并分析其与乳腺癌发生和发展的关系,现将报道如下。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

收集本院2019年4月至2021年5月期间行乳腺癌改良根治术患者的病理标本126例作为观察组。纳入标准:①病理标本、免疫组化结果、临床资料均完整无缺失;②均符合《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南》诊断标准<sup>[6]</sup>,确诊为浸润性小叶癌及浸润性导管癌;③患者术前未接受过相关放疗或新辅助放疗;④治疗前无乳腺癌发病史。排除标准:①合并其他恶性肿瘤患者;②合并癌细胞远处转移及炎性乳腺癌患者;③具有明确的遗传性乳腺癌家族史,为高危乳腺癌并发者;④术前行过放疗及内分泌、分子靶向治疗。观察组平均年龄(46.23 $\pm$ 10.79)岁,其中未绝经56例,绝经70例;TNM分期<sup>[7]</sup>为I~II期69例,III~IV期57例;淋巴结转移52例,未转移74例;肿瘤直径<2 cm 36例,肿瘤直径2~5 cm 50例,肿瘤直径 $\geq$ 5 cm 40例;病理分级高分化42例,中分化54例,低分化30例;HER2阴性37例,HER2阳性89例;PR阴性86例,PR阳性40例;ER阴性87例,ER阳性41例。另取同期因良性病变手术切除的乳腺组织标本42例作为对照组,对照组平均年龄(47.11 $\pm$ 10.75)岁。两组患者均为女性,年龄比较,差异无统计学意义( $P>$

0.05)。本研究所有患者均签订了知情同意书,且本研究经过本院医学伦理委员会批准。

### 1.2 试剂与方法

兔抗人Acsl4单克隆抗体、鼠抗人Topo II  $\alpha$ 单克隆抗体均购于上海梦泽生物科技有限公司,稀释比例均为1:100。所有病理标本经10%福尔马林溶液固定,石蜡包埋,5  $\mu$ m连续切片后,采用免疫组织化学法检测Acsl4和Topo II  $\alpha$ 表达情况,具体操作按照免疫组化试剂盒说明书进行,分别加入一抗、二抗,DAB显色、苏木精复染后,由已知Acsl4、Topo II  $\alpha$ 阳性切片作为阳性对照,PBS代替一抗作为阴性对照,进行光镜下观察。所有切片均由本院2位资深病理医师双盲阅片得出结果。

### 1.3 观察指标

Acsl4、Topo II  $\alpha$ 的染色结果判定<sup>[8-9]</sup>:Acsl4以胞质、胞膜含有棕黄色颗粒的肿瘤细胞计为阳性细胞,根据染色程度不着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别为0分、1分、2分、3分。根据阳性细胞范围无阳性细胞、阳性细胞1%~10%、10%~50%、50%~80%、80%~100%分别为0分、1分、2分、3分、4分。两项的乘积即为Acsl4的染色积分,按其评分,0~4分为阴性,5~12分为阳性。Topo II  $\alpha$ 以细胞核含有棕黄色颗粒的肿瘤细胞计为阳性细胞,根据染色程度不着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别为0分、1分、2分、3分。根据阳性细胞范围阳性细胞 $\leq$ 10%、10%~29%、30%~49%、 $\geq$ 50%分别为0分、1分、2分、3分。两项的乘积即为Topo II  $\alpha$ 的染色积分,按其评分0~3分为阴性,4~9分为阳性。

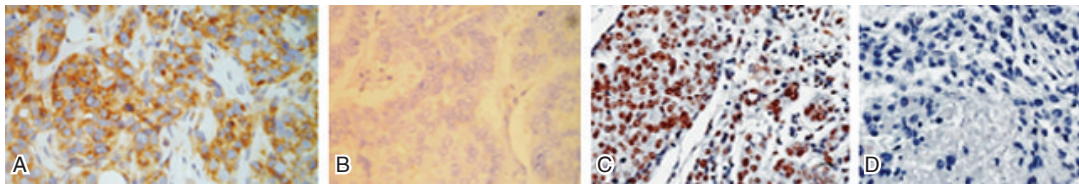
### 1.4 统计学方法

使用SPSS 22.0软件行数据分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行独立样本 $t$ 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组Acsl4、Topo II $\alpha$ 的表达比较

观察组的Acsl4、Topo II  $\alpha$ 两者阳性表达率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图1、表1。



注：A、B 为 Acsl4 在乳腺癌组织中的阳、阴性表达；C、D 为 Topo II α 在乳腺癌组织中的阳、阴性表达。

图1 染色结果(苏木精染色, ×200)

Figure 1 staining results (Hematoxyli compound staining, ×200)

表1 两组 Acsl4、Topo II α 的表达 [n(%)]

Table 1 Expression of Acsl4, Topo II α in both groups [n(%)]

组别	例数	Acsl4 阳性	Acsl4 阴性	Topo II α 阳性	Topo II α 阴性
对照组	42	3(7.14)	39(92.86)	4(9.52)	38(90.48)
观察组	126	61(48.41)	65(51.58)	88(69.84)	38(30.16)
χ <sup>2</sup> 值		22.750		46.261	
P值		<0.001		<0.001	

## 2.2 HER2、PR、ER 中 Acsl4、Topo II α 的表达

HER2 阳性的 Acsl4、Topo II α 阳性表达均高于 HER2 阴性, 而 PR、ER 阴性的 Acsl4、Topo II α 阳性表达均高于 PR、ER 阳性, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表2 HER2、PR、ER 中 Acsl4、Topo II α 的表达 [n(%)]

Table 2 Expression of Acsl4, Topo II α in HER2, PR, ER [n(%)]

项目	n	Acsl4 阳性	Acsl4 阴性	Topo II α 阳性	Topo II α 阴性
HER2 阴性	37	6(16.22)	31(83.78)	9(24.32)	28(75.68)
HER2 阳性	89	55(61.80)	34(38.20)	52(58.43)	37(41.57)
χ <sup>2</sup> 值		21.742		12.170	
P值		<0.001		<0.001	
PR 阴性	86	51(59.30)	35(40.70)	50(58.14)	36(41.86)
PR 阳性	40	10(25.00)	30(75.00)	11(27.50)	29(72.50)
χ <sup>2</sup> 值		12.863		10.262	
P值		<0.001		0.001	
ER 阴性	87	49(56.32)	38(43.68)	50(57.47)	37(42.53)
ER 阳性	41	12(29.27)	29(70.73)	11(26.83)	30(73.17)
χ <sup>2</sup> 值		8.176		10.489	
P值		0.004		0.001	

## 2.3 Acsl4、Topo II α 表达与临床病理的关系

高分化肿瘤的 Acsl4、Topo II α 阳性表达高于中分化、低分化; TNM 分期为 III~IV 期的 Acsl4、Topo II α 阳性表达高于 I~II 期; 肿瘤直径 >5 cm 的 Acsl4、Topo II α 阳性表达高于肿瘤直径 <2cm、肿瘤直径 2~5 cm; 淋巴结转移的 Acsl4、Topo II α 阳性表达高于未转移, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Acsl4、Topo II α 表达与年龄、是否绝经无

关, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

相关研究<sup>[10]</sup>表明, 脂肪酸代谢是参与肿瘤的发生、发展的重要过程, 而 Acsl4 是脂肪酸代谢过程的关键蛋白, 可以活化不饱和长链脂肪酸, 参与合成膜磷脂并且引发细胞铁死亡, 而诱导铁死亡又可有效杀死癌细胞<sup>[11]</sup>, 同时, Acsl4 还能促进细胞不受控制地无限生长增殖, 导致肿瘤浸润转移<sup>[12]</sup>, 因此, 可知 Acsl4 在细胞死亡方面有双重作用, 既能引发细胞铁死亡, 又能促进细胞逃离程序性死亡、发展为癌细胞。Topo II 又称旋转酶, 有两种 α、β 同工酶之分<sup>[13]</sup>。Topo II α 能够 DNA 的复制和转录进程, 具有细胞周期特异性, 在细胞周期前期 Topo II α 含量快速上升, 而在有丝分裂后下降, Topo II α 蛋白阳性提示肿瘤细胞处于增殖状态, 可反映肿瘤细胞的增殖活性<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>指出, Acsl4 与 Topo II α 都能够作为肿瘤的生物标志物, 提示肿瘤的发生和发展过程。

本研究结果提示 Acsl4、Topo II α 的异常表达能够在一定程度上反应乳腺癌的病情发展。Acsl4、Topo II α 在癌症组织学分级较高的组织中的表达阳性率高于分级较低的, 提示 Acsl4、Topo II α 可能在参与乳腺癌细胞的分化进程中具有重要作用, 并且其阳性表达与乳腺癌的恶性程度相关。在淋巴结转移患者体内, Acsl4、Topo II α 阳性表达率高于未发生淋巴结转移患者, 提示作为反映肿瘤细胞增殖活性重要指标的 Acsl4、Topo II α 与乳腺癌转移情况有关。且相关研究<sup>[16]</sup>指出, 淋巴结转移数目是常规用于评价浸润性乳腺癌预后的重要因素, 淋巴结转移组数越多, 乳腺癌分期越晚, 其预后越差。同时, 相关研究还指出, 肿瘤细胞增殖、分裂活动较正常细胞活跃, 核分裂相增多, 因此肿瘤大小与 TNM 分期相关, 肿瘤分化程度越差, 肿瘤体积越大<sup>[17]</sup>。研究结果提示 Topo II α 是

表3 Acsl4、Topo II α 表达与临床病理的关系 [n(%)]  
Table 3 Relationship between Acsl4, Topo II α expression and clinicopathology [n(%)]

临床病理	n	Acsl4 阳性	Acsl4 阴性	Topo II α 阳性	Topo II α 阴性
高分化	42	36(85.71)	6(14.29)	39(92.86)	3(7.14)
中分化	54	17(31.48)	37(68.52)	30(55.56)	24(44.44)
低分化	30	8(26.67)	22(73.33)	19(63.33)	11(36.67)
χ <sup>2</sup> 值		35.278		16.398	
P 值		0.001		0.012	
TNM I~II 期	69	22(31.88)	47(68.12)	42(60.87)	27(39.13)
TNM III~IV 期	57	39(68.42)	18(31.58)	46(80.70)	11(19.30)
χ <sup>2</sup> 值		16.685		5.829	
P 值		<0.001		0.016	
肿瘤直径<2 cm	36	12(33.33)	24(66.67)	20(55.56)	16(44.44)
肿瘤直径 2~5 cm	50	16(32.00)	34(68.00)	29(58.00)	21(42.00)
肿瘤直径>5 cm	40	33(82.50)	7(17.50)	39(97.50)	1(2.50)
χ <sup>2</sup> 值		27.281		21.344	
P 值		<0.001		<0.001	
淋巴结转移	52	38(73.08)	14(26.92)	47(90.38)	5(9.61)
淋巴结未转移	74	23(31.08)	51(68.92)	41(55.41)	33(44.59)
χ <sup>2</sup> 值		21.566		17.740	
P 值		0.002		0.001	
年龄≥45 岁	58	30(51.72)	28(48.28)	39(67.24)	19(32.76)
年龄<45 岁	68	31(45.59)	37(54.41)	49(72.06)	29(42.64)
χ <sup>2</sup> 值		0.472		0.285	
P 值		0.492		0.594	
绝经	56	28(50.00)	28(50.00)	34(60.71)	22(39.29)
未绝经	70	33(47.14)	37(52.86)	54(77.14)	26(37.14)
χ <sup>2</sup> 值		0.102		0.644	
P 值		0.750		0.468	

调控细胞增殖的重要靶基因,而 Acsl4 能够促进细胞无限生长。

HER2 又叫人体表皮生长因子-2,是一种能够激活酶活性,实现跨膜转移的糖蛋白,也是乳腺癌重要的原癌基因之一。癌基因 HER2 的表达能够反弹肿瘤的激活状态,在乳腺癌的发生和转移中起重要的作用,其阳性表达的患者预后较差,肿瘤增殖和侵袭活性较强。有研究<sup>[18]</sup>指出,Topo II α 基因与 HER2 能够共表达,其位于 HER2 基因的下游片段,当 HER2 基因过度表达时,可通过多种途径参与跨膜信号的转导,从而实现 Topo II α 基因的增强表达,因此,HER2 阳性表达患者体内的 Topo II α 表达水平较高,与本研究结果具有一致性。

近来有研究<sup>[19]</sup>表明,雌激素受体 ER 是参与乳腺癌细胞 Acsl4 启动子高活性的转录因子,ER 的表达状态是能够调节 Acsl4 表达,同时 PR 是 ER 活化的产物之一,两者的表达呈正相关<sup>[20]</sup>,ACSL4 的状态能预测乳腺癌细胞的激素受体状态,而下调 ACSL4 的表达可以诱导 ACSL4 阳性细胞系中 ER 的表达,与本研究结果中 PR 阴性、ER 阴性患者体内 ACSL4 阳性表达率高于 PR 阳性、ER 阳性患者

具有一致性。

综上所述,Acsl4、Topo II α 在乳腺癌组织中存在异常表达,两者的阳性表达与乳腺癌患者组织学分级、淋巴结转移、肿瘤直径、及 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性的表达密切相关。由于乳腺癌是一个多基因疾病,故 Acsl4、Topo II α 在乳腺癌中的作用机制还需进一步阐明。

### 参考文献

- [1] 张爱玲,温润耀. 乳腺癌的诊治进展[J]. 当代医学, 2021, 27(34):1-4.
- [2] 滕勇勇,谢水仙,陈美婷,等. 2016 年珠海市恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 华南预防医学, 2020, 46(4):346-350.
- [3] 李忠洪,舒朝辉,廖英勤,等. 短链酰基辅酶 A 脱氢酶在人脐静脉内皮细胞凋亡中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(6):756-761.
- [4] 陈灵,陆冬晨,鲁凯. 新辅助化疗对乳腺癌患者 TOPO II α、P53、PS2 表达的影响[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(4):502-505.
- [5] 刘燕,刘淑真,马昊,等. Her-2 及 Topo- II α 与乳腺癌患者临床病理参数的关系及其在新辅助化疗效果评估中的意义[J]. 中国医药导报, 2018, 15(23):17-21.

(下转第 1998 页)

## ADRB1 基因多态性和 Lp-PLA2 与高血压冠状动脉狭窄程度的关系

毛文星 潘昌 郭雅洁 谢渡江\*

**[摘要]** **目的** 分析高血压患者  $\beta_1$ -肾上腺素能受体(ADRB1)基因多态性及人血浆脂蛋白 A2 (Lp-PLA2)与冠状动脉狭窄程度的关系。**方法** 选取2019年3月至2020年12月期间南京医科大学附属第一医院收治的高血压患者248例,按照冠脉造影检查是否出现冠心病(CHD)分为60例对照组(非冠心病组)和188例观察组(冠心病组),比较两组患者 ADRB1 基因多态性、Lp-PLA2 水平与各项生化指标, Gensini 评分评价冠状动脉狭窄程度,分析 Lp-PLA2 水平与 Gensini 评分的相关性并探讨 Lp-PLA2 水平对高血压患者 CHD 的诊断价值。**结果** 两组的 GLU、TG、TCL、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),观察组的 Lp-PLA2 水平、Gensini 评分高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组的 ADRB1 基因 GG、CC、GC 多态性频率分布比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );随着动脉狭窄程度增加,Lp-PLA2 水平、Gensini 评分升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而 ADRB1 基因多态性的差异无统计学意义( $P>0.05$ );Lp-PLA2 水平与 Gensini 评分呈正相关( $r=0.900, P<0.001$ );Lp-PLA2 水平诊断高血压 CHD 的 AUC 值为 0.967, 95%CI 为 0.947~0.987,约登指数为 0.837,灵敏度 92.00%,特异性 91.7%。**结论** Lp-PLA2 水平能够反映冠状动脉狭窄程度,具有诊断高血压 CHD 的价值,ADRB1 基因多态性与冠状动脉狭窄程度无关联。

**[关键词]** 高血压; ADRB1; 基因多态性; 人血浆脂蛋白 A2; 冠心病

### Association between ADRB1 gene polymorphism and Lp-PLA2 and the degree of hypertensive coronary artery stenosis

MAO Wenxing, PAN Chang, GUO Yajie, XIE Dujiang\*

[Department of Cardiovascular Medicine, Nanjing Hospital (Nanjing First Hospital), Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210006]

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between  $\beta_1$ -adrenergic receptor (ADRB1) gene polymorphism and human plasma lipoprotein A2 (Lp-PLA2) and the degree of coronary artery stenosis in patients with hypertension. **Methods** 248 hypertensive patients admitted to the Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from March 2019 to December 2020 were selected, and divided them into 60 cases of the control group (non-coronary heart disease group) and 188 cases of the observation groups (coronary heart disease). The ADRB1 polymorphism, Lp-PLA2 level and biochemical indicators, Gensini score were compared between the two groups. The correlation of Lp-PLA2 level and Gensini score was evaluated. The diagnostic value of Lp-PLA2 level to CHD in hypertensive patients was explored. **Results** There was no statistically significant difference in the levels of GLU, TG, TCL, and LDL-C between the two groups ( $P>0.05$ ). The Lp-PLA2 level and Gensini score in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the frequency distribution of ADRB1 gene GG, CC, GC polymorphism between the two groups ( $P>0.05$ ).

基金项目:南京市医学科技发展项目(YKK17106)

作者单位:南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)心血管内科,江苏,南京210006

\*通信作者:谢渡江, E-mail: xjdjxjdj@126.com

As the degree of arterial stenosis increased, the level of Lp-PLA2 and Gensini score increased, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), while the difference in *ADRB1* gene polymorphism was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The Lp-PLA2-level was positively correlated with Gensini scores ( $r = 0.900$ ,  $P < 0.001$ ). The AUC value of Lp-PLA2 level in the diagnosis of hypertension CHD was 0.967, 95% CI was 0.947 to 0.987, Youden index was 0.837, the sensitivity was 92.00%, and the specificity was 91.7%. **Conclusion** The level of Lp-PLA2 can reflect the degree of coronary artery stenosis and has the value of diagnosing hypertensive CHD. The *ADRB1* gene polymorphism is not related to the degree of coronary artery stenosis.

**[KEY WORDS]** Hypertension; *ADRB1*; Gene polymorphism; Human plasma lipoprotein A2; Coronary disease

冠心病(Coronary Heart Disease, CHD)全称冠状动脉粥样硬化性心脏病,是指血管腔狭窄闭塞导致心肌细胞缺血缺氧而引发的心脏病。流行病学研究显示<sup>[1]</sup>,CHD在世界各国都具有较高的致死率,在我国的致死率仅次于脑卒中,严重威胁着公共健康安全。文献记载<sup>[2]</sup>,CHD致病因素复杂,可能与脂代谢紊乱相关,同时,高血压、糖尿病、高血脂症等常见心脑血管疾病也影响着CHD的发生。近年来有研究表明,相关调控基因和血脂蛋白异常表达也是CHD致病的危险因素<sup>[3]</sup>。*ADRB1*基因作用于心肌细胞,当信号通路表现出高度活跃会导致心肌细胞凋亡,而Lp-PLA2是参与动脉粥样硬化的中心进程的重要磷脂酶<sup>[4-5]</sup>,目前对于两者与CHD的联合报道较少,本研究通过分析CHD与*ADRB1*基因多态性、Lp-PLA2、各项生化指标的相关性并探讨CHD的危险因素,以期对CHD的早期诊断和临床预后提供参考价值,现将报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年3月至2020年12月期间南京医科大学附属医院收治的高血压患者248例,按照冠脉造影检查是否出现冠心病(CHD)分为60例对照组(非冠心病组)和188例观察组(冠心病组),对照组任意主要冠状动脉分支狭窄程度均 $< 50\%$ ,观察组主要冠状动脉分支狭窄程度 $\geq 50\%$ 。纳入标准:①均符合2017年美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)指南标准<sup>[6]</sup>,血压 $\geq 130/80$  mmHg;②临床资料完整无缺失;③患者知情同意且依从性好,能够配合全程研究。排除标准:①合并严重血液系统、免疫系统、恶性肿瘤及其余重大器官疾病;②急性突发或慢性感染患者;③近期服用过脂代谢抑制药物患者;④哺乳或妊娠期妇女;⑤不耐受冠脉造影检查患者;⑥严重精神障碍或认知异常患者。其中对

照组男31例,女29例,平均年龄( $57.13 \pm 9.23$ )岁,合并糖尿病18例,合并高血脂症13例。观察组男107例,女81例,平均年龄( $57.11 \pm 8.44$ )岁,合并糖尿病54例,合并高血脂症50例。两组一般基线资料(性别、年龄、合并糖尿病、合并高血脂症)均衡可比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经过院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法与检测指标

①采用冠脉造影检查及Gensini评分系统评价两组患者冠状动脉狭窄程度<sup>[7]</sup>:在本院介入导管室进行,由经验丰富的资深心内科介入医师专项检查,根据冠状动脉程度和不同冠状动脉的分支系数进行评估,两者乘积显示各分支狭窄程度,以患者体内各分支评分之和记为Gensini评分,轻度冠状动脉病变 $< 20$ 分,中度冠状动脉病变 $20 \sim 40$ 分,重度冠状动脉病变 $> 40$ 分。②聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性法(PCR-RFLP)法检测*ADRB1*基因多态性<sup>[8]</sup>:采集入组患者空腹静脉血,EDTA-K2抗凝处理,按照DNA试剂盒操作说明书提取DNA产物,并用缓冲液GD、漂洗液PW、无水乙醇提纯,制备引物、配置PCR体系后将目的DNA进行PCR扩增,并且配置酶切体系。将PCR扩增产物和酶切产物上样,电泳30 min,最终产物采用溴乙锭-紫外显色法进行基因鉴定,结果显示,*ADRB1*基因多态可分为GG/CC型纯合子和GC型杂合子。③各项生化指标检测:采集入组患者空腹静脉血,离心静置分层后取上层血清,采用全自动生化检测仪(购自日本东芝公司,型号TBA-2000FR)中检测两组患者血清空腹血糖(Serum Fasting Blood Glucose, GLU)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、Lp-PLA2水平,其中Lp-PLA2水平检测采用免疫比

浊法, GLU、TG、TC、HDL-C、LDL-C水平检测采用普通酶法。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析; 计数资料用  $n(\%)$  表示, 行  $\chi^2$  检验; 正态分布的计量资料用  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用单因素方差分析或  $t$  检验; Hardy-Weinberg 基因平衡定律检验基因型分布; Pearson 法分析 Lp-PLA2 水平与 Gensini 评分的相关性; ROC 曲线分析 Lp-PLA2 水平诊

断 CHD 的效能; 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 Lp-PLA2、Gensini 评分、生化指标比较

两组的 GLU、TG、TCL、LDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 观察组的 Lp-PLA2 水平、Gensini 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 Lp-PLA2、GLU、TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of Lp-PLA2, GLU, TG, TC, HDL-C, LDL-C levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2 (ng/mL)	GLU (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Gensini (分)
对照组	60	180.12±16.98	5.79±1.37	1.17±0.16	5.71±1.26	1.35±0.47	2.98±0.65	13.10±4.16
观察组	188	246.03±34.85	5.88±1.41	1.20±0.15	5.68±1.24	1.28±0.51	3.04±0.59	39.89±19.43
<i>t</i> 值		14.109	0.433	1.325	-0.163	-0.943	0.669	10.592
<i>P</i> 值		<0.001	0.665	0.186	0.871	0.347	0.504	<0.001

### 2.2 两组 ADRB1 基因多态性频率分布

两组的 ADRB1 基因 GG、CC、GC 多态性频率分布比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 ADRB1 基因多态性频率分布 [ $n(\%)$ ]

Table 2 Frequency distribution of polymorphisms in both ADRB1 genes [ $n(\%)$ ]

组别	GG	CC	GC	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
对照组 ( $n=60$ )	实际值 12 (20.00)	20 (33.33)	28 (46.67)	0.352	0.839
	理论值 13 (21.67)	17 (28.33)	30 (50.00)		
观察组 ( $n=188$ )	实际值 48 (25.53)	56 (29.79)	84 (44.68)	1.125	0.570
	理论值 45 (23.90)	49 (26.06)	94 (50.04)		

注: 实际值, 各基因型例数/总例数; 理论值,  $GG+CC+GC=1$ ;  $\chi^2$  值 =  $\sum(\text{实际频数} - \text{理论频数})^2 / \text{理论频数}$ 。

### 2.3 不同动脉狭窄程度的 Lp-PLA2 水平、ADRB1 基因多态性、Gensini 评分比较

随着动脉狭窄程度增加, Lp-PLA2 水平、Gensini 评分升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), ADRB1 基因多态性比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 3 组 Lp-PLA2 水平、ADRB1 基因多态性、Gensini 评分比较 [ $n(\%)$ ]

Table 3 Comparison of for group Lp-PLA2 levels, ADRB1 gene polymorphisms, and Gensini scores [ $n(\%)$ ]

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2 (ng/L)	ADRB1 基因多态性			Gensini (分)
			GG	CC	GC	
轻度冠状动脉病变	52	210.14±20.78	14 (25.49)	16 (31.37)	22 (43.14)	16.27±3.28
中度冠状动脉病变	74	240.78±19.88 <sup>a</sup>	20 (34.32)	22 (32.43)	32 (43.24)	36.19±5.33 <sup>a</sup>
重度冠状动脉病变	62	282.39±20.36 <sup>ab</sup>	14 (25.31)	18 (30.65)	30 (43.55)	64.13±4.96 <sup>ab</sup>
<i>F</i> / $\chi^2$ 值		183.388		0.635		1489.606
<i>P</i> 值		<0.001		0.959		<0.001

注: 与轻度冠状动脉病变相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与中度冠状动脉病变相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 Lp-PLA2 水平、Gensini 评分的相关性

Lp-PLA2 水平 Gensini 评分呈正相关 ( $r = 0.900, P < 0.001$ )。见图 1。

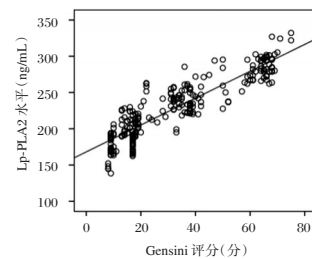


图 1 Lp-PLA2 水平与 Gensini 评分的相关性

Figure 1 Correlation of the Lp-PLA2 levels and the Gensini score

### 2.5 Lp-PLA2 水平对高血压 CHD 的诊断价值

Lp-PLA2 水平诊断高血压 CHD 的 AUC 值为 0.967, 95% CI 为 0.947~0.987, 约登指数为 0.837, 灵敏度 0.920, 特异性 0.917。见图 2。



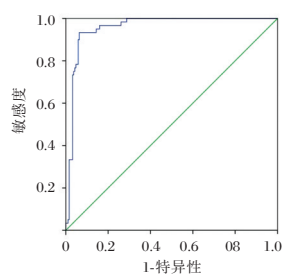


图2 Lp-PLA2水平诊断高血压CHD的ROC曲线

Figure 2 ROC curves for the Lp-PLA2 level diagnosis of hypertensive CHD

### 3 讨论

高血压是最常见的心血管疾病之一,诊断症状为血液在血管中流动时对血管壁造成的压力值高于正常值。高血压伴随着脑卒中、心力衰竭等多种并发症,研究表明,CHD是高血压的并发症之一,当高血压患者体内血压持续上升时,容易对血管造成机械性压力,剧烈的舒张收缩会导致血管内皮细胞受损,引起血小板在受损细胞表皮异常沉积,形成血管内壁的粥样斑块,最终诱发心血管疾病<sup>[9]</sup>,目前临床上对于高血压患者动脉狭窄程度的研究较少,因此对高血压CHD的准确诊断是提高患者预后效能的关键。

CHD是一种存在多基因参与调控进程的疾病,国内外都有相关研究报道,其中便包括*ADRB1*基因。邵梦娇的研究<sup>[10]</sup>发现,*ADRB1*基因具有介导心脏正性肌力的作用,能激活 $\beta$ 肾上腺素的信号通道,激活相关受体蛋白,促使心肌细胞靶通道介导磷酸化,心肌细胞离子通道改变,证实*ADRB1*基因在心血管疾病中具有调控作用。基因多态性又叫做遗传多态性<sup>[11]</sup>,表现为基因突变,人类的基因多态性既来源于基因组中重复序列拷贝数的不同,也来源于单拷贝序列的变异,以及双等位基因的转换或替换,这种现象在生物群体中普遍存在,但研究表明,基因多态性一般表现在非编码序列或不具备调控作用的区域,在相关报道中可以证实。例如,李瑾<sup>[12]</sup>研究*ABCA1*基因69C/T变异与CHD的病情程度相关性,袁托亚<sup>[13]</sup>研究的*CXCL12*和*CXCR4*基因多态性与CHD及动脉狭窄程度的联系,均得出相似结论。而本研究结果显示,*ADRB1*基因多态性与冠状动脉狭窄程度无关联,与郑曦等人研究*ADRB1*基因多态性与CHD病情

程度的关系结果具有相似性,提示*ADRB1*基因多态性对CHD病情调控作用微弱,而负责调控的蛋白信号通路才是*ADRB1*基因参与疾病进程的主要原因。

Lp-PLA2是一种由巨噬细胞和T淋巴细胞分泌的磷脂酶蛋白,具有较强的脂亲和力,能够在血液循环中与脂蛋白结合,增加血液粘稠度,并促进血液中炎性介质水平升高,对血管造成损伤,引起血小板在损伤处沉积聚集形成粥样化斑块,且伴随着动脉粥样化斑块的不稳定,在血管中造成斑块溃散。斑块溃散后容易沿着血液循环的作用弥散,迅速引起血栓形成,阻断血管的血流,最终引发CHD疾病<sup>[14-16]</sup>。本研究结果显示,高血压CHD患者体内Lp-PLA2高于非CHD患者,而随着动脉狭窄程度提高,Lp-PLA2也升高,对Lp-PLA2与Gensini评分进行相关性分析发现,两者呈现正相关的关系,提示Lp-PLA2是造成心血管疾病的重要炎性因子之一,高血压CHD患者体内存在Lp-PLA2过度表达的情况,且随着病情加重,表达上升,通过降血脂药物调节Lp-PLA2水平是控制CHD病情的关键,与刘向阳<sup>[17]</sup>的研究结果一致。

CHD的病情程度可用冠状动脉狭窄程度进行评估,Gensini评分则能够动态化显示血管的狭窄程度,提示CHD病情进展。Gensini评分是冠心病诊断的金标准,在临床上应用较为广泛,经过冠状造影,评分系统评分,能够客观展示冠状动脉情况,但是患者对于冠状造影的不熟悉很容易产生恐惧感等负面情绪,同时其诊断的经济成本相对较高,对高血压CHD的早期诊断带来一定的局限性。本研究结果显示,Lp-PLA2水平诊断高血压CHD的AUC值为0.967,95%CI为0.947~0.987,约登指数为0.837,灵敏度92.00%,特异性91.7%,提示Lp-PLA2水平对高血压CHD诊断具有较好的参考价值。

综上所述,Lp-PLA2水平能够反映冠状动脉狭窄程度,具有诊断高血压患者CHD的价值,且灵敏度、特异性较好,而*ADRB1*基因多态性与冠状动脉狭窄程度无关联。但本研究由于选取的样本较少,可能存在主观上的偏移,仍存在一定局限性,还需要后续进行大样本测试得出更为准确的结论,为高血压患者CHD的诊断提供更为可靠的参考价值。

## 参考文献

- [1] 刘薇拉,刘丹丹. BNP/NT-proBNP 检测在冠心病中的应用研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(22):89-91.
- [2] 杨毅宁. 冠心病新型生物标志物的研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(6):27-29.
- [3] 周明刚,邓学军,罗贵全,等. 血脂及血管内皮指标与冠心病患者疾病程度的相关性分析[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(6):611-613+627.
- [4] 高英英,高琴,徐珊珊,等.  $\beta$ 受体阻滞剂精准干预交感神经兴奋性在高血压患者中的临床应用[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(11):75-79.
- [5] 林婉媚,曾彩云,刘小辉,等. 小而密低密度脂蛋白(sdLDL)联合脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)在动脉粥样硬化中的意义[J]. 药物生物技术, 2019, 26(4):314-316.
- [6] 李越,戴玥,陈振文,等. 基于2017年美国心脏病学会/美国心脏协会指南我国成人高血压患病趋势[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(2):214-216.
- [7] 孙亚召,黄淑田,高旭苗,等. 急性冠脉综合征患者 NLR、MPV 与 Gensini 评分的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(3):158-161.
- [8] 朱晓燕,黄韵璇,黄昌杰,等. 两种白茅根聚合酶链式反应法-限制性片段长度多态性分析鉴别方法的研究[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(18):1486-1490.
- [9] Siddiqui MA, Mittal PK, Little BP, et al. Secondary Hypertension and Complications: Diagnosis and Role of Imaging [J]. Radiographics, 2019, 39(4):180-184.
- [10] 邵梦娇,张玲,商鲁翔,等.  $\beta$ 1 肾上腺素能受体自身抗体表达增强对心房颤动及心房电重构的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2019, 33(2):50-54.
- [11] 侯经远,谢运泉,赵平森,等. 中国南方客家人群乙酰脱氢酶 2 基因多态性与急性心肌梗死的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(3):170-175.
- [12] 卫刚刚,边云飞,李瑾. CYP2C19 基因多态性与老年冠心病患者冠心病分型及冠状动脉病变严重程度的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(7):32-35.
- [13] 袁托亚,张迎军,王悦喜,等. ABCA1 基因 69C/T 变异与冠状动脉狭窄程度的关系[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(2):187-191.
- [14] 刘希奇,李孝庆,姚彦,等. 急性脑梗死患者血清 CXCL16 GDF15 Lp-PLA2 水平变化及临床意义[J]. 河北医学, 2019, 25(3):580-584.
- [15] 姜卫东,沈浩. 清晨高血压患者血清 Lp-PLA2 水平与颈动脉硬化度的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(2):139-141.
- [16] 尹艳霞,尚文俊,郭华,等. 轴突生长抑制因子 A, 核因子-kB p65 对急性高血压脑出血患者病情及预后的评估[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8):78-81+90.
- [17] 刘向阳,唐良秋,范文茂,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 对冠心病患者反构型血压及冠状动脉重度狭窄的诊断价值分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(7):88-92.
- (上接第 1993 页)
- [6] 李健斌,江泽飞. 2021 年中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南更新要点解读[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(24):1835-1838.
- [7] 薛卫成. 介绍乳腺癌 TNM 分期系统(第 7 版)[J]. 诊断病理学杂志, 2010, 17(4):241-244.
- [8] 徐硕,李华. 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 个导的脂质过氧化导致乳腺癌细胞发生铁死亡[J]. 成都医学院学报, 2020, 15(5):8.
- [9] 沙新海,邢广琳,黄强. 补骨脂素对乳腺癌干细胞的毒性作用及 Topo II  $\alpha$  基因 mRNA 和蛋白表达水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(22):2397-2400.
- [10] 朱天悦,夏敏. 脂质微环境影响肿瘤侵袭转移的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(11):2106-2110.
- [11] Chen J, Ding C, Chen Y, et al. ACSL4 promotes hepatocellular carcinoma progression via c-Myc stability mediated by ERK/FBW7/c-Myc axis[J]. Oncogenesis, 2020, 9(4):42.
- [12] 刘永娟,李小静,刘秀萍,等. Acs4 在浸润性乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(12):61-64.
- [13] Sisodiya S, Paul S, Chaudhary H, et al. Exploration of Benzo[b]carbazole-6,11-diones as anticancer agents: Synthesis and studies of hTopoII $\alpha$  inhibition and Apoptotic effects[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2021(1):128274.
- [14] 李斯文,王珊,杨超,等. 神经母细胞瘤中 Yes 相关蛋白 1 的表达及其与药物敏感性关系的研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(6):494-498.
- [15] 张旺清,刘娟. 胃癌组织中 ACSL4 的表达情况及其与预后的相关性[J]. 国际生物医学工程杂志, 2019, 42(6):474-478.
- [16] 陈洁文,李姣,马微妹,等. 早期浸润性乳腺癌腋窝淋巴结转移与术前 MRI 及临床病理特征的相关性分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2020, 31(9):16-21+52.
- [17] 郝小燕,常倩文,张宏旭,等. 乳腺癌组织中 p120 及 CD34 的表达及其相关性研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(7):486-488.
- [18] 陆娟,冯晨露,赵旭林. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者程序性死亡受体配体 1 和免疫组化标志物表达与新辅助化疗疗效的关系[J]. 癌症进展, 2020, 18(20):41-44+48.
- [19] 余腾骅,王智亮,彭美茜,等. 肿瘤相关成纤维细胞中雌激素/GPER/PKA/FGF2 信号轴促进乳腺癌细胞侵袭[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(18):30-37.
- [20] 林兴滔,葛岩,王慧玲,等. 不同保存条件下石蜡切片乳腺癌 PR、ER 和 HER-2 状态的变化[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(2):232-233.

## 血清ADA、TOS、CA153联合检测对肺结核的诊断价值

任淑君<sup>1\*</sup> 赵勇<sup>1</sup> 刘新<sup>1</sup> 王旭<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探究血清腺苷脱氨酶(ADA)、总氧化态(TOS)、糖类抗原153(CA153)联合检测对肺结核的诊断价值。**方法** 选取本院2018年6月至2021年3月76例肺结核患者为肺结核组,选取同期63例非结核呼吸系统疾病患者为对照组。比较两组血清ADA、TOS、CA153水平,分析血清ADA、TOS、CA153水平与肺结核发生的关系及对肺结核的诊断价值,参照《实用结核病学》将患者分为重症组及轻症组,比较两组的血清ADA、TOS、CA153水平,分析各指标联合检测对肺结核严重程度的评估价值。**结果** 肺结核组的血清ADA、TOS、CA153水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。血清ADA $\geq 28.64$  U/L、CA153 $\geq 13.51$  U/mL是影响肺结核发生的危险因素( $P<0.05$ )。血清ADA、TOS、CA153水平联合检测诊断肺结核的AUC为0.827,大于各指标单独检测( $P<0.05$ )。重症组血清ADA、TOS、CA153水平均高于轻症组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。血清ADA、TOS、CA153水平联合检测评估肺结核严重程度的AUC为0.765,大于各指标单独检测( $P<0.05$ )。**结论** 血清ADA、TOS、CA153水平可作为肺结核及病情严重程度诊断评估的依据,且这3个指标联合检测具有较高的诊断价值,更利于临床诊断。

**[关键词]** 肺结核;腺苷脱氨酶;总氧化态;糖类抗原153

### Diagnostic value of combined detection of serum ADA, TOS and CA153 for tuberculosis

REN Shujun<sup>1\*</sup>, ZHAO Yong<sup>1</sup>, LIU Xin<sup>1</sup>, WANG Xu<sup>2</sup>

(1. No.1 Ward, Department of Tuberculosis, Tuberculosis Prevention and Treatment Institute, Shangqiu, Henan, China, 476000; 2. Department of Minimally Invasive Surgery, Henan Chest Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the diagnostic value of serum adenosine deaminase (ADA) combined with total oxidation state (TOS) and carbohydrate antigen 153 (CA153) in tuberculosis. **Methods** A total of 76 patients with tuberculosis in the hospital were enrolled as the tuberculosis group from June 2018 to March 2021, while other 63 patients with non-tuberculous respiratory diseases during the same period were enrolled as the control group. The levels of serum ADA, TOS and CA153 between the two groups were compared. Their relationship with tuberculosis and diagnostic value for tuberculosis were analyzed. The levels of serum ADA, TOS and CA153 between the severe group and mild group were compared. The evaluation value of their combination for tuberculosis severity was analyzed. **Results** The levels of serum ADA, TOS and CA153 in the tuberculosis group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). Serum ADA  $\geq 28.64$  U/L and CA153  $\geq 13.51$  U/mL are risk factors affecting the occurrence of tuberculosis ( $P<0.05$ ). The AUC of serum ADA combined with TOS and CA153 in the diagnosis of tuberculosis (0.827) was greater than that of single indicator ( $P<0.05$ ). The levels of serum ADA, TOS and CA153 in the severe group were higher than those in the mild group ( $P<0.05$ ). The AUC of serum ADA combined with TOS and CA153 in the assessment of

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGI201906215)

作者单位:1. 商丘市结核病防治所结核内科一病区,河南,商丘 476000

2. 河南省胸科医院微创外科,河南,郑州,450000

\*通信作者:任淑君, E-mail: renshujun1976@sina.com

tuberculosis severity was 0.765, which was greater than the detection of single indicator alone ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** The serum ADA, TOS and CA153 levels can be applied as the basis in the diagnostic and evaluation of tuberculosis and the disease severity, and the combined detection of the three indicators has high diagnostic value and is more conducive to clinical diagnosis.

**[KEY WORDS]** Tuberculosis; Adenosine deaminase; Total oxidation state; Carbohydrate antigen 153

肺结核是我国最常见的传染性疾 病之一,是由结核分枝杆菌感染引起的呼吸系统疾病,目前发病率呈上升趋势。结核杆菌可通过淋巴及血液循环侵袭消化道、肾脏等其他组织,形成相应脏器的结核,进而诱发全身性疾病。目前多采用病原学检测、免疫学测定等方法诊断肺结核,但存在一定的局限性<sup>[1]</sup>。相关研究报道,血清标志物检测具有简单、快速等优势,在呼吸道系统疾病的临床诊断中具有重要作用<sup>[2]</sup>。腺苷脱氨酶(Adenosine deaminase, ADA)是嘌呤核苷分解代谢的重要酶类,分布于机体各组织细胞中,已有研究证实其与肺结核的发生发展过程有关。氧化损伤也与感染性疾病存在密切关联,患者在感染结核分枝杆菌后会出现局部炎症反应,导致机体出现病理性氧化应激反应<sup>[3]</sup>。糖类抗原 153(Carbohydrate antigen, CA153)是乳腺癌的特异性标志物之一,近年来有研究显示其血清水平异常与多种肺部疾病相关<sup>[4]</sup>。目前尚无报道明确血清 ADA、总氧化态(Total oxidation state, TOS)、CA153 联合检测在诊断肺结核中的应用价值。本研究旨在探究血清 ADA、TOS、CA153 联合检测对肺结核的诊断价值,为该疾病临床诊断提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

以 2018 年 6 月至 2021 年 3 月本院 76 例肺结核患者为肺结核组。男 51 例,女 25 例;平均(56.69±5.13)岁;平均病程(6.31±1.17)个月。纳入标准:①研究组符合《肺结核诊断标准(WS 288-2017)》<sup>[5]</sup>中关于肺结核的诊断标准;②临床资料完整者。排除标准:①严重心肝肾功 能异常者;②合并其他细菌感染及真菌感染者;③自身免疫性疾病患者;④长期使用免疫抑制剂治疗者;⑤合并肺气肿、肺心病等其他肺部疾病患者;⑥合并恶性肿瘤患者。以同期 63 例非结核呼吸系统疾病患者为对照组,男 43 例,女 20 例;平均(55.80±5.54)岁;疾病类型:支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病。两组性

别、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院医学伦理委员会批准通过,受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**指标检测:**于患者治疗前采集空腹静脉血 3 mL,应用贝克曼库尔特 Allegra 64R 型高速离心机,以 3 000 r/min 的速率进行离心处理。应用日立 7600-020 全自动生化分析仪,采用液体双试剂速率法检测患者 ADA 水平,试剂盒由上海盈公生物技术有限公司提供。采用免疫放射法检测患者 CA153 水平,试剂盒由苏州长光华医生物医学工程有限公司提供。采用二甲酚橙法检测 TOS 水平。

### 1.3 观察指标

①比较肺结核组及对照组的血清 ADA、TOS、CA153 水平,分析血清 ADA、TOS、CA153 水平与肺结核发生的关系及对肺结核的诊断价值。②参照《实用结核病学》<sup>[6]</sup>将肺结核组分为重症组及轻症组,重症肺结核评价标准:3 个肺叶及以上的浸润型肺结核、慢性纤维空洞型肺结核及毁损肺,同时合并低氧血症及呼吸衰竭。比较两组血清 ADA、TOS、CA153 水平,并分析血清 ADA、TOS、CA153 水平对肺结核严重程度的评估价值。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行分析,计数资料以  $n(\%)$  表示, $\chi^2$  检验;计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, $t$  检验;采用多元 logistic 回归分析血清 ADA、TOS、CA153 水平与肺结核发生的关系;采用 ROC 曲线分析血清 ADA、TOS、CA153 水平联合检测对肺结核的诊断价值。 $P < 0.05$  即差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肺结核组及对照组的血清 ADA、TOS、CA153 水平比较

肺结核组的血清 ADA、TOS、CA153 水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表1 肺结核组及对照组的血清ADA、TOS、CA153水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum ADA, TOS and CA153 levels between tuberculosis group and control group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ADA(U/L)	TOS(Umol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq/L)	CA153(U/mL)
肺结核组	76	35.96±5.05	21.53±4.29	17.59±3.11
对照组	63	18.29±3.71	10.28±2.05	9.24±1.72
t值		23.080	19.079	19.027
P值		<0.001	<0.001	<0.001

## 2.2 血清ADA、TOS、CA153水平与肺结核发生的关系

血清ADA≥28.64 U/L、CA153≥13.51 U/mL是影响肺结核发生的危险因素(P<0.05)。见表2。

## 2.3 血清ADA、TOS、CA153水平对肺结核的诊断价值

血清ADA、TOS、CA153水平联合检测诊断肺结核的AUC为0.827,大于各指标单独检测(P<0.05)。见表3、图1。

表2 血清ADA、TOS、CA153水平与肺结核发生的关系

Table 2 The relationship between serum ADA, TOS, CA153 levels and tuberculosis

指标	β值	SE值	wald χ <sup>2</sup> 值	OR值	95%CI	P值
ADA(≥28.64 U/L vs <28.64 U/L)	0.539	0.205	6.913	1.714	1.147~2.562	<0.001
TOS(≥17.15 μmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq/L vs <17.15 μmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq/L)	0.458	0.292	2.460	1.581	0.892~2.802	0.118
CA153(≥13.51 U/mL vs <13.51 U/mL)	0.639	0.317	4.063	1.895	1.018~3.527	<0.001

表3 血清ADA、TOS、CA153水平对肺结核的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of serum ADA, TOS and CA153 levels in tuberculosis

指标	截点值	AUC	SE值	95%CI	敏感度	特异度	P值
ADA	28.64U/L	0.711 <sup>a</sup>	0.044	0.624~0.797	0.421	0.984	<0.001
TOS	17.15 μmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq/L	0.644 <sup>a</sup>	0.046	0.554~0.735	0.276	0.952	<0.001
CA153	13.51 U/mL	0.714 <sup>a</sup>	0.044	0.628~0.799	0.513	0.921	<0.001
联合检查		0.827	0.036	0.757~0.896	0.776	0.925	<0.001

注:与联合检查比较,<sup>a</sup>P<0.05。

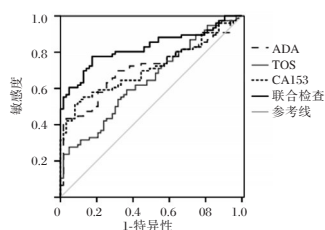


图1 ROC曲线分析  
Figure 1 ROC curves

表4 重症组及轻症组的血清ADA、TOS、CA153水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum ADA, TOS and CA153 levels between severe group and mild group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ADA(U/L)	TOS(μmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq/L)	CA153(U/mL)
重症组	27	38.50±5.16	22.97±3.41	19.02±3.28
轻症组	49	34.56±5.02	20.74±3.15	16.80±3.30
t值		3.243	2.868	2.813
P值		0.002	0.005	0.006

## 2.4 重症组及轻症组的血清ADA、TOS、CA153水平比较

根据肺结核严重程度将肺结核组分为重症组(n=27)及轻症组(n=49),重症组血清ADA、TOS、CA153水平均高于轻症组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表4。

## 2.5 血清ADA、TOS、CA153水平对肺结核严重程度的评估价值

血清ADA、TOS、CA153水平联合检测评估肺结核严重程度的AUC为0.765,大于各指标单独检测(P<0.05)。见表5、图2。

表5 血清ADA、TOS、CA153水平对肺结核严重程度的评估价值

Table 5 Evaluation value of serum ADA, TOS and CA153 levels in tuberculosis severity

指标	截点值	AUC	SE值	95%CI	敏感度	特异度	P值
ADA	36.19U/L	0.627 <sup>a</sup>	0.067	0.497~0.758	0.444	0.796	0.059
TOS	21.30 μmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq/L	0.717 <sup>a</sup>	0.060	0.599~0.835	0.741	0.653	<0.001
CA153	17.52 U/mL	0.593 <sup>a</sup>	0.068	0.459~0.727	0.407	0.796	0.177
联合检查		0.765	0.059	0.648~0.881	0.704	0.816	<0.001

注:与联合检测比较,<sup>a</sup>P<0.05。

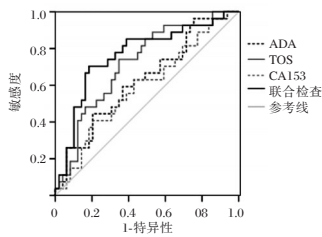


图2 ROC 曲线分析  
Figure 2 ROC curves

### 3 讨论

患者在感染结核分枝杆菌后会引发炎症反应,可刺激巨噬细胞活化增殖,导致机体氧化-抗氧化系统平衡失调,进而诱发氧化应激损伤,导致TOS水平异常。ADA广泛存在于机体各组织中,且在淋巴细胞和组织中含量丰富<sup>[7]</sup>。既往研究指出,ADA是活动性肺结核辅助性T细胞的标志物之一<sup>[8]</sup>。结核与T细胞介导的细胞免疫有关,可促进淋巴细胞中ADA进入血液中,进而表现为血清ADA高水平<sup>[9-10]</sup>。CA153是一种肿瘤标志物,常用于乳腺癌的早期诊断中,当细胞癌变时,维持正常生化功能的糖基转化酶失活,引起细胞表面的糖类结构产生相应变化,使得CA153从组织或癌细胞中分离出来,进而使CA153血清水平升高<sup>[11-13]</sup>。目前对于CA153血清水平与肺结核发生的关系尚存在争议。近年来有学者指出,CA153与结核性疾病的发生存在关联<sup>[14-16]</sup>。但有研究结果显示,血清CA153与结核性疾病的发生无关,与疾病进展相关。故本研究进行了相关分析,结果发现,肺结核组的血清ADA、TOS、CA153水平高于对照组,血清ADA、CA153水平与肺结核发生相关,说明肺结核患者存在血清ADA、TOS、CA153水平升高的现象,且血清ADA、CA153水平升高或可能与肺结核的发生有关。这主要是因为血清ADA、CA153水平升高会导致肺结核患者病理性炎症反应的发生,可能是肺结核发生的机制。另外,本研究发现,血清ADA、TOS、CA153水平联合检测诊断肺结核的AUC大于各指标单独检测,表明血清ADA、TOS、CA153水平联合检测对肺结核具有诊断价值,故可通过检测患者血清ADA、TOS、CA153水平对肺结核进行早期辅助诊断。

不同肺结核严重程度患者的临床表现不一,治疗方法也不尽相同,重症患者除需给予抗结核药物治疗外,还需进行对症治疗,故对肺结核严重程度进行评估对于治疗方案的制定至关重要

要<sup>[17-18]</sup>。本研究证实了各指标联合检测对肺结核具有诊断价值,且发现不同严重程度患者的血清ADA、TOS、CA153水平存在差异,故认为血清指标检测或可用于病情严重程度的评估。经进一步分析发现,ADA、TOS、CA153水平联合检测对病情严重程度具有评估价值,表明血清ADA、TOS、CA153水平或可用于肺结核病情的临床评估。其原因在于,肺结核病情进展,病灶进一步扩大,会影响患者免疫功能,使得T淋巴细胞中的ADA、TOS、CA153进入血液中,继而使ADA、TOS、CA153水平升高。

综上所述,血清ADA、TOS、CA153水平联合检测对肺结核及病情严重具有诊断评估价值,且血清ADA、CA153水平与肺结核发生相关。本研究不足之处在于,纳入样本量较少,无法对不同类型肺结核与血清ADA、TOS、CA153水平的关系进行全面分析,后期将增加样本量以进行进一步分析。

### 参考文献

- [1] Webster I, Goussard P, Gie R, et al. The indications and role of paediatric bronchoscopy in a developing country, with high prevalence of pulmonary tuberculosis and HIV [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(2):159-165.
- [2] Cajuste-Sequeira F, Bueno-Wong JL, Rosas-Carrasco Ó, et al. Tuberculous abscess of the thoracic wall secondary to nodular tuberculosis: Atypical presentation in an older adult [J]. *Gac Med Mex*, 2017, 153(3):401-405.
- [3] De Groote MA, Sterling DG, Hraha T, et al. Discovery and Validation of a Six-Marker Serum Protein Signature for the Diagnosis of Active Pulmonary Tuberculosis [J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(10):3057-3071.
- [4] Tong X, Wan Q, Li Z, et al. Association between the mannose-binding lectin (MBL)-2 gene variants and serum MBL with pulmonary tuberculosis: An update meta-analysis and systematic review [J]. *Microb Pathog*, 2019, 132(7):374-380.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准(WS 288-2017) [J]. *新发传染病电子杂志*, 2018, 3(1):59-61.
- [6] 刘同伦. 实用结核病学 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1987:284-289.
- [7] Sudfeld CR, Mugusi F, Muhihi A, et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation for the prevention of pulmonary tuberculosis and mortality in HIV: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet HIV*, 2020, 7(7):e463-e471.
- [8] 穆丽平, 王菊红, 温建水, 等. 血清腺苷脱氨酶检测联合结核感染T细胞斑点试验对肺结核的诊断价值 [J]. *实用预防医学*, 2018, 25(10):1249-1251.

(下转第2007页)

## 维持性血液透析患者血清铁蛋白与心脏射血功能及预后的关系

王晓云\* 胡浩强 王珍 陈子俊 王肖志

**[摘要]** **目的** 探究维持性血液透析(MHD)患者血清铁蛋白(SF)与心脏射血功能及预后的关系。**方法** 摘选东莞市人民医院肾内科2018年2月至2021年2月收治的150例行血液透析(HD)患者作为研究对象, SF<500 ng/mL患者为低SF组(89例)、SF≥500 ng/mL的患者为高SF组(61例), 选取同期健康体检者作为对照组(69例), 比较三组人口学特征、临床指标、检验指标、心脏射血功能, 行Pearson相关性分析SF与心脏射血功能相关性; 随访半年后比较死亡患者(死亡组15例)与存活患者(存活组135例)SF水平, 行Pearson相关性分析SF与预后相关性。**结果** LVEF、IVST水平比较: 对照组>低SF组>高SF组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); LVEDD、LVESD水平比较: 低SF组>高SF组>对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); LVPWT、LVMI水平比较: 高SF组>低SF组>对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。SF水平与LVEDD、LVPWT、LVMI均呈现显著正相关( $r=0.176$ 、 $r=0.284$ 、 $r=0.581$ ), 与LVEF、IVST呈现显著负相关( $r=-0.383$ 、 $r=-0.345$ ,  $P<0.05$ ); SF水平与半年死亡情况均呈现显著正相关( $r=0.279$ ,  $P<0.05$ )。**结论** MHD患者SF水平是否处于标准值内与其心脏射血功能及预后情况间存在相助相关性, SF水平越高, MHD患者心脏射血功能及预后越差。

**[关键词]** 维持性血液透析; 血清铁蛋白; 心脏射血功能; 预后; 相关性

### Relationship between serum ferritin and cardiac ejection function and prognosis in maintenance hemodialysis patients

WANG Xiaoyun\*, HU Haoqiang, WANG Zhen, CHEN Zijun, WANG Xiaozhi

(Department of Nephrology, Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523059)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship between serum ferritin (SF) and cardiac ejection function and prognosis in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** 150 cases of hemodialysis (HD) patients admitted to our hospital from February 2018 to February 2021 were selected as the research subjects. Patients with SF <500 ng/mL were classified as low SF group (82 cases), SF ≥ 500 ng/mL belong to the high SF group (68 cases). 69 healthy subjects during the same period of physical examination were selected as the control group. The three groups of demographic characteristics, clinical indicators, test indicators, and cardiac ejection function were tested and compared. Pearson correlation analysis was performed to analyze the correlation between SF and cardiac ejection function. After half a year of follow-up, the SF levels of dead patients (15 cases in the death group) and surviving patients (135 cases in the survival group) were compared, and the correlation between SF and prognosis was analyzed by Pearson correlation. **Results** Comparison of LVEF and IVST levels: the control group > the low SF group > the high SF group, the difference is statistically significant ( $P<0.05$ ). Comparison of LVEDD and LVESD levels: the low SF group > the high SF group > the control group, the difference is statistically significant ( $P<0.05$ ). Comparison of LVPWT and LV-

基金项目: 东莞市社会科技发展(一般)项目(201950715001685)

作者单位: 东莞市人民医院肾内科, 广东, 东莞 523059

\*通信作者: 王晓云, E-mail: xiaoyuntougao@126.com

MI levels: the high SF group > the low SF group > the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). SF levels were significantly positively correlated with LVEDD, LVPWT, and LVMI ( $r = 0.176, r = 0.284, r = 0.581$ ), and negatively correlated with LVEF and IVST ( $r = -0.383, r = -0.345$ ). The SF level was significantly positively correlated with half-year deaths ( $r = 0.279, P < 0.05$ ). **Conclusion** Whether the SF level of MHD patients is within the standard value is correlated with the cardiac ejection function and prognosis. The higher the SF level, the worse the cardiac ejection function and prognosis of MHD patients.

**[KEY WORDS]** Maintenance hemodialysis; Serum ferritin; Cardiac ejection function; Prognosis; Correlation

随着现代医学水平及医疗技术的不断提高,肾脏替代治疗、辅助治疗技术水平亦随之快速发展进步,尽管如此,维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者住院率、病死率依旧居高不下<sup>[1]</sup>,而心血管疾病则是导致该现象的主要因素之一<sup>[2]</sup>,该类疾病主要因心脏结构、功能异常等因素引发心室充盈、射血能力下降所致,且可引起机体多器官发生功能性损伤。据研究调查显示<sup>[3]</sup>,全球因慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)等疾病导致须行MHD患者逐年递增,同时各种心血管相关并发症则是影响患者临床治疗预后的主要原因,有相关研究<sup>[4]</sup>指出,大部分血液透析(hemodialysis, HD)患者均伴有各种心血管并发症,其病死率近20%。铁蛋白是机体内铁的主要储存形式,于MHD患者中,血清铁蛋白(serum ferritin, SF)是对患者机体铁存量缺乏及负荷过大的主要评估指标之一<sup>[5]</sup>,铁可通过氧化应激于血管发生作用,而部分MHD患者会因贫血频繁补充铁剂,或将增加并发心血管疾病风险<sup>[6]</sup>。但目前于临床诊断中,因对MHD患者SF水平与心血管疾病间的关联性重视程度不足,致使存在部分病例由于未及时对SF水平检测而造成病情延误的情况,故本研究将探究维持性血液透析患者血清铁蛋白与心脏射血功能及预后的关系,为MHD患者临床早期积极干预、治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取东莞市人民医院2018年2月至2021年2月收治的150例行血液透析并资料完整的患者作为研究对象,其中男97例、女53例,年龄平均( $59.39 \pm 8.93$ )岁,依据KDIGO指南<sup>[7]</sup>缺铁性贫血治疗规定及MHD患者SF水平进行分组,SF < 500 ng/mL的89例MHD患者为低SF组、SF  $\geq 500$  ng/mL的61例MHD患者为高SF组,同时将本院69

名同期健康体检者作为对照组;本研究经本院伦理委员会批准,所有入组人员均知情同意。

纳入标准:①年龄不超过75周岁;②MHD时间规律且病情稳定 $\geq 6$ 个月,透析时间 $\geq 8$  h/周;③血压控制在160/80 mmHg以内;④无明显钠水潴留、脑出血、失衡综合征、心梗等急性严重的并发症,无严重慢性心脏并发症;⑤均仅为上肢动-静脉内瘘;⑥健康对照组均有完整体检资料且无恶性肿瘤、感染病、严重代谢疾病病史。排除标准:①存在风湿性心脏病、房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭等;②近3个月内发生不稳定心绞痛、急性左心衰;③1周内收缩压超过160 mmHg > 3次、血红蛋白值 < 30 g/L;④临床病例资料不全。

### 1.2 方法

①比较三组一般资料:收集血液透析前高SF组、低SF组以及对照组基本人口学特征、临床指标、检验指标水平资料,其中包括年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、透析龄、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、SF、红细胞压积(hematocrit, Hct)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)。透析前血指标水平检测结果作为此次研究观察指标。②比较三组心脏射血功能<sup>[8]</sup>:收集高SF组、低SF组、对照组的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)以及通过公式计算的左室心肌质量指数(left ventricular mass index, LVMI)水平资料并进行观察对比。③比较高SF组、低SF组预后情况:收集高SF组、低SF组MHD患者半年随访资料,以入院治疗



时间为随访起始时间,至半年后或患者死亡为终止时间,两组患者预后情况。④比较不同预后 SF 水平及射血功能,依据 150 例 MHD 患者预后情况进行分组,半年内死亡患者为死亡组,半年内生存患者为存活组,对比其 SF 水平。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计数资料  $n(\%)$  表示,进行  $\chi^2$  检验;计量资料  $(\bar{x} \pm s)$  表示,行  $t$  检验,采用 Pearson 相关性分析 SF 水平与心脏射血功能的关系, Spearman 相关性分析 SF 水平与 MHD 患者死亡事件的关系,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组一般资料比较

3 组年龄、性别差异无统计学意义无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), BMI、HCt 水平比较:对照组 > 低 SF 组 > 高 SF 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Hb 水平比较:对照组 > 高 SF 组 > 低 SF 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); SBP、BUN、SCr、SF 水平比较:高 SF 组 > 低 SF 组 > 对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); DBP 水平水平比较:低 SF 组 > 高 SF 组 > 对照组,差

异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 3组心脏射血功能指标水平比较结果

LVEF、IVST 水平比较:对照组 > 低 SF 组 > 高 SF 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); LVEDD、LVESD 水平比较:低 SF 组 > 高 SF 组 > 对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); LVPWT、LVMI 水平比较:高 SF 组 > 低 SF 组 > 对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 不同预后 MHD 患者 SF 水平比较结果

经半年随访后结果显示,150 例 MHD 患者中,死亡 15 例,存活 135 例,死亡率 10%;依据患者生存情况分组,其中半年死亡患者分为死亡组,半年存活患者为存活组,对比其 SF 水平。死亡组患者 SF 水平 ( $823.99 \pm 270.36$ ) 显著高于存活组 ( $512.07 \pm 170.63$ ),组间比较差异有统计学意义 ( $t = 6.283, P < 0.05$ )。

### 2.4 SF 水平与心脏射血功能相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示, SF 水平与 LVEDD、LVPWT、LVMI 均呈现显著正相关 ( $r = 0.176, r = 0.284, r = 0.581, P < 0.05$ ),与 LVEF、IVST 呈现显著负相关 ( $r = -0.383, r = -0.345, P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 3组一般资料 [ $n(\%), (\bar{x} \pm s)$ ]

Table 1 3 groups of general information [ $n(\%), (\bar{x} \pm s)$ ]

项目	高 SF 组 ( $n=61$ )	低 SF 组 ( $n=89$ )	对照组 ( $n=69$ )	$\chi^2/F/t$ 值	$P$ 值	
年龄 (岁)	59.78±8.81	59.13±9.06	58.23±9.46	0.477	0.621	
性别	男	41(67.21)	56(62.92)	43(62.32)	0.402	0.818
	女	20(32.79)	33(37.08)	26(37.68)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.19±2.78	21.78±1.97	23.24±1.96 <sup>ab</sup>	15.107	<0.001	
透析龄 (月)	51.48±17.12	49.88±15.49		0.595	0.553	
SBP (mmHg)	145.47±18.56	146.13±16.86	116.20±10.31 <sup>ab</sup>	84.903	<0.001	
DBP (mmHg)	84.37±13.24	86.11±12.09	77.15±8.12 <sup>ab</sup>	12.9	<0.001	
BUN (mmol/L)	23.79±5.97	21.88±4.82 <sup>a</sup>	7.12±2.15 <sup>ab</sup>	277.135	<0.001	
SCr ( $\mu\text{mol/L}$ )	842.76±179.53	837.54±211.47	108.49±32.88 <sup>ab</sup>	459.191	<0.001	
SF ( $\mu\text{g/L}$ )	887.37±186.55	307.42±102.37 <sup>a</sup>	132.48±39.78 <sup>ab</sup>	697.918	<0.001	
HCt (%)	21.23±2.74	22.43±2.96 <sup>a</sup>	32.52±7.33 <sup>ab</sup>	118.306	<0.001	
Hb (g/L)	99.86±16.78	84.22±6.01 <sup>a</sup>	107.68±14.64 <sup>ab</sup>	70.672	<0.001	

注:与高 SF 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与低 SF 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 3组心脏射血功能指标水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 3 groups of cardiac ejection function index levels ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LVEF (%)	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	IVST (mm)	LVPWT (mm)	LVMI (g/mm <sup>2</sup> )
高 SF 组	61	59.97±5.13	52.46±7.11	31.77±5.89	9.47±2.11	11.37±1.40	184.33±62.79
低 SF 组	89	64.58±3.51 <sup>a</sup>	57.62±3.18 <sup>a</sup>	33.40±8.47	10.63±1.98 <sup>a</sup>	11.22±2.28 <sup>a</sup>	153.15±42.87 <sup>a</sup>
对照组	69	68.17±8.65 <sup>ab</sup>	45.76±4.03 <sup>ab</sup>	29.83±7.12 <sup>ab</sup>	12.17±2.03 <sup>ab</sup>	9.68±1.72 <sup>ab</sup>	73.53±12.89 <sup>ab</sup>
$F$ 值		30.382	117.445	4.520	29.043	16.968	115.443
$P$ 值		<0.001	<0.001	0.012	<0.001	<0.001	<0.001

注:与高 SF 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与低 SF 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表3 SF水平与心脏射血功能相关性分析

Table 3 Correlation analysis between SF level and cardiac ejection function

		SF	LVEF	LVEDD	LVESD	IVST	LVPWT	LVMI
SF	r值	1	-0.383	0.176	0.106	-0.345	0.284	0.581
	P值		0	0.009	0.116	0	0	0
LVEF	r值	-0.383	1	0.124	0.331	0.644	0.274	-0.062
	P值		0	0.067	0	0	0	0.358
LVEDD	r值	0.176	0.124	1	0.442	0.126	0.573	0.660
	P值		0.009	0.067	0	0.063	0	0
LVESD	r值	0.106	0.331	0.442	1	0.427	0.608	0.383
	P值		0.116	0	0	0	0	0
IVST	r值	-0.345	0.644	0.126	0.427	1	0.376	-0.003
	P值		0	0.063	0	0	0	0.968
LVPWT	r值	0.284	0.274	0.573	0.608	0.376	1	0.526
	P值		0	0	0	0	0	0
LVMI	r值	0.581	-0.062	0.660	0.383	-0.003	0.526	1
	P值		0	0.358	0	0.968	0	

## 2.5 SF水平与预后相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示, SF水平与半年死亡情况均呈现显著正相关( $r=0.279, P<0.05$ )。

## 3 讨论

机体肾脏过滤、重吸收等功能衰竭、丧失从而引发终末期肾脏病(ESRD)<sup>[9]</sup>, 最终导致机体无法将多余水分及代谢物排出, 进而发生尿毒症症状及各种并发症。目前 ESRD 治疗措施主要为肾脏替代法, 包括血液透析、腹膜透析、肾移植。但因肾源匮乏且成本高、风险大, 故透析属 ESRD 患者维系生命首选措施, 其中 MHD 为 ESRD 常用治疗手段。固然血液透析可为 ESRD 患者延长存活时间, 但其对于毒素、代谢物等清除具有局限性, 机体或多或少会存在部分残留, 从而引发各种并发症, 甚至导致死亡<sup>[10]</sup>。因此亟需加强对行 MHD 的 ESRD 患者生存情况进行研究。铁蛋白有蛋白质外壳及其内核构成, 属糖蛋白, 为机体最易动员的铁储备形式<sup>[11]</sup>, 于 MHD 患者中, SF 是评估机体铁存量及指导治疗的主要指标之一。故临床医学中逐渐重视 SF 对慢性贫血、心血管疾病等的影响。

心功能不全是 ESRD 患者心血管疾病主要临床症状, 而心功能一定程度上可反映出机体心脏射血功能水平。本研究结果显示, 对照组 LVEF、IVST 明显高于高 SF 组、低 SF 组, LVEDD、LVPWT、LVMI 明显低于高 SF 组、低 SF 组, LVESD 明显低于低 SF 组, 低 SF 组 LVEF、LVEDD、IVST 明显高于高 SF 组, LVPWT、LVMI 明显低于高 SF 组 ( $P>0.05$ ), Pearson 相关性分析结果显示, SF 水平

与 LVEDD、LVPWT、LVMI 均呈现显著正相关, 与 LVEF、IVST 呈现显著负相关, 提示 MHD 患者 SF 水平与其心脏射血功能间存在显著相关性, 并且 SF 水平越高, 则 MHD 患者心脏射血功能越差; 同时随访半年后 150 例 MHD 患者中死亡组患者 SF 水平显著高于存活组 ( $P>0.05$ ), 并且 SF 水平与半年死亡情况均呈现显著正相关, 提示 MHD 患者 SF 水平与其预后间存在密切相关性, 且 SF 水平越高则 MHD 患者预后越差。究其原因, 机体处于高铁代谢状态下, 铁超载与其心功能不全发病率密切相关, 有研究指出<sup>[12]</sup>, 于 MHD 患者中, 行静脉铁剂可使机体血浆 DNA 氧化、晚期蛋白氧化产物水平上升, 说明铁剂促氧化作用较强。同时于心脏相关类疾病发展中, 氧化应激作用极易使机体心肌细胞中肌联酶蛋白受损, 而肌联酶蛋白在心肌细胞中起塑性、弹性及信号分子作用<sup>[13]</sup>。国外有研究报道显示<sup>[14]</sup>, HD 患者心脏射血功能不全与其死亡事件间存在显著相关性。并且王莉莎等<sup>[15]</sup>指出, 高 SF 水平 MHD 患者中死亡原因多为心力衰竭, 提示 SF 水平达标状态对于 MHD 患者心功能不全、心血管事件发生相关性显著; 该结果与本研究结果相近。

造成 MHD 患者射血功能降低原因较多, 于本研究中, 健康对照组 LVEDD、LVESD 相较于高 SF 组显著降低, 说明高 SF 与左室收缩、舒张功能降低间存在相关性。而心肌纤维化原因在于, 铁超载氧化应激损伤使心肌细胞逐渐凋亡、心肌间质纤维化增加进而对心肌兴奋收缩偶联造成影响, 最终损害心肌收缩、舒张功能<sup>[16]</sup>; 同时心肌细胞铁超载时, 过剩的  $Fe^{2+}$  经 L 型钙通道涌入心肌细胞, 与钙离子发

生竞争,或堆积于窦房结与房室结处使其纤维化,最终使机体心脏收缩、舒张功能受损。

综上所述,MHD患者SF水平是否处于标准值内与其心脏射血功能及预后情况间存在相助相关性,SF水平越高,MHD患者心脏射血功能及预后越差。通过对MHD患者SF水平合理调节,可有效缓解其心脏射血功能改变,进而改善患者预后。

### 参考文献

- [1] 姜国珍,迟志萍,仇方忻.百令胶囊对维持性血液透析患者微炎症状态及营养状况的影响[J].中外医学研究,2020,18(14):10-12.
- [2] Wang H, Liu J, Xie D, et al. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients: A meta-analysis [J]. *Nutrit metab cardiov dis: NMCD*, 2021, 31(2):372-381.
- [3] Abughalia RM, Alrzini MA, Edawib KRZ. Evaluation of Thyroid Hormones Levels in Libyan Patients with Chronic Renal Failure before and after Maintenance Hemodialy [J]. *Open J Appl Sci*, 2021, 11(1):11-20.
- [4] Xu Y, Wang Y, Hu H, et al. Relationship between serum hepcidin levels and cardiovascular disease in patients with maintenance hemodialysis [J]. *Physiol Internat*, 2020, 107(4):491-500.
- [5] 戴珊珊,徐俊,马迎春.不同剂量静脉补铁对维持性血液透析患者炎症反应及氧化应激的影响[J].中国血液净化,2019,18(11):745-749.
- [6] Sato M, Hanafusa N, Tsuchiya K, et al. Impact of Transferrin Saturation on All-Cause Mortality in Patients on Maintenance Hemodialysis[J]. *Blood purificat*, 2019, 48(2):158-166.
- [7] 陈楠,李娅.2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)贫血指南解读[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2014,23(2):168-170.
- [8] 张志华,莫为春,郑风雅,等.超声心动图评价左心室射血分数正常终末期肾病患者左心室重构和功能的价值研究[J].中国全科医学,2020,23(12):1497-1503.
- [9] 石瑞,袁亮,李欢,等.终末期肾脏病透析患者骨密度与冠脉钙化的相关性分析[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(5):646-649+654.
- [10] 林莹莹,汪年松,尹建永,等.血液透析患者血镁水平与死亡的相关分析[J].医学研究杂志,2021,50(3):31-35.
- [11] 吴艳,李永超,钟杰,等.维持性血液透析患者血清铁蛋白及CD4+T CD8+T细胞与腹主动脉钙化评分的关系[J].西部医学,2021,33(1):120-123,129.
- [12] 王爽,毛英丽.维持性血液透析患者左心功能下降的影响因素研究[J].中国社区医师,2021,37(1):58-59.
- [13] 郭雪芬,严国平,许铎龄.心电图QRS波时限联合血清铁蛋白对慢性心力衰竭患者心功能的评价作用[J].山东医药,2020,60(28):81-83.
- [14] Congestive heart failure treated with peritoneal dialysis or hemodialysis: Typical patient profile and outcomes in real-world setting[J]. *Internat J clin pract*, 2021, 75(3):e13727.
- [15] 王莉莎,王丽,谭蓓蓓,等.铁蛋白水平对维持性血液透析患者射血分数长期影响[J].现代预防医学,2019,46(5):892-896.
- [16] 万剑桥,丁家望,朱胜奎,等.铁死亡与心血管疾病[J].生命的化学,2021,41(3):526-534.

(上接第2002页)

- [9] 王尚虎,闵旭红,李源,等.肺结核合并肺癌临床特点及相关检查在诊断中的应用[J].临床肺科杂志,2018,23(3):389-390,395.
- [10] Wu K, Li L, Li S. Circulating microRNA-21 as a biomarker for the detection of various carcinomas: an updated meta-analysis based on 36 studies. [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3):1973-1981.
- [11] Amita G, Grace M, Akshay G, et al. Low Vitamin-D Levels Combined with PKP3-SIGIRR-TMEM16J Host Variants Is Associated with Tuberculosis and Death in HIV-Infected and Exposed Infants[J]. *Plos One*, 2016, 11(2):e0148649.
- [12] Zhou W, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic Value of Galactomannan Antigen Test in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(7):2153-2161.
- [13] 李文红.血清Cys-C、VEGF、CA153联合检测在乳腺癌早期诊断中的临床价值[D].新乡:新乡医学院,2020.
- [14] 刘宁,苏明霞,李雯,等.肺泡灌洗液中T细胞亚群与腺苷脱氨酶活性检测对肺结核与肺癌的鉴别诊断价值[J].中国医药,2016,11(10):1469-1472.
- [15] De Groote MA, Sterling DG, Hraha T, et al. Discovery and Validation of a Six-Marker Serum Protein Signature for the Diagnosis of Active Pulmonary Tuberculosis [J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(10):3057-3071.
- [16] 唐秀云,李春红,黄阳,等.多耐药肺结核患者外周血中CD4细胞、CD8细胞与血清腺苷脱氨酶相关性的研究[J].实用预防医学,2015,22(10):1256-1257.
- [17] Salmanzadeh S, Tavakkol H, Bavieh K, et al. Diagnostic Value of Serum Adenosine Deaminase (ADA) Level for Pulmonary Tuberculosis [J]. *Jundishapur J Microbio*, 2015, 8(3):e21760.
- [18] 尹凤鸣,周友乾,任彬,等.肺结核患儿血清对氧磷酶活性与氧化应激指标的改变及其临床意义[J].检验医学与临床,2016,13(5):625-627.

## 射频消融术后有氧运动对房颤患者 ACE2、Ang II、Ang-(1-7)表达及预后影响

肖丕娟 李娟 李彩文 杨源瑞\*

**[摘要]** **目的** 探究射频消融术后有氧运动对房颤患者血清血管紧张素转换酶2(ACE2)、血管紧张素 II (Ang II)、血管紧张素-1-7(Ang-(1-7))表达及预后的影响。**方法** 选取2017年5月至2019年11月在中国人民解放军西部战区总医院心内科行射频消融术的72例阵发性房颤患者,按数字表随机分为研究组(36例)和对照组(36例)。两组术后均接受基础药物治疗,研究组患者从术后第3 d开始进行有氧运动干预,对照组仅进行有氧运动健康宣教,不进行规律有氧运动,持续1年后观察疗效。比较两组房颤发生、心功能指标、炎症反应指标及血清 ACE2、Ang II、Ang-(1-7)表达情况,并统计术后干预不同时间窦性心律维持率。**结果** 干预1年后,研究组房颤发作次数少于对照组,持续时间短于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组左心室射血分数(LVEF)、6 min 步行试验(6MWT)和血清 ACE2、Ang-(1-7)表达水平均升高,左心房内径(LAD)、舒张末期室间隔厚度(IVST)及血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、Ang II 水平均降低( $P<0.05$ );且研究组各指标均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组窦性心律维持率 83.33%,显著高于对照组的 61.11%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 射频消融术后进行有氧运动有助于尽快改善房颤患者症状,提高患者心功能,减轻机体炎症反应,纠正体内 ACE2、Ang II、Ang-(1-7)表达水平,降低复发率。

**[关键词]** 有氧运动;房颤;血管紧张素转换酶2;血管紧张素 II;血管紧张素-1-7

### Effects of aerobic exercise after radiofrequency ablation on the expression of serum ACE2, Ang II, Ang-(1-7) and prognosis in patients with atrial fibrillation

XIAO Pijuan, LI Juan, LI Caiwen, YANG Yuanrui\*

(Cadre Ward, Western Theater General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Chengdu, Sichuan, China, 610000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effect of aerobic exercise after radiofrequency ablation on the expression and prognosis of serum angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), angiotensin II (Ang II) and angiotensin-1-7 [Ang-(1-7)] in patients with atrial fibrillation. **Methods** From May 2017 to November 2019, 72 patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing radiofrequency ablation in the Department of Cardiology Department, the Western Theater General Hospital of the Chinese people's Liberation Army were divided into the study group (36 cases) and the control group (36 cases) according to the random number table. Both groups received basic drug treatment after operation, the patients in the study group received aerobic exercise intervention from the third day after operation, while the control group only received aerobic exercise health education without regular aerobic exercise, and the curative effect was observed after 1 year. The occurrence of atrial fibrillation, cardiac function index, inflammatory reaction index and the expression of serum ACE2, Ang II and Ang-(1-7) were compared between the two groups, and the maintenance rate of sinus rhythm at different time after intervention was counted. **Results** After one year of intervention, the

基金项目:四川省科技厅科技支撑计划(2018SZ0014)

作者单位:中国人民解放军西部战区总医院干部病房,四川,成都 610000

\*通信作者:杨源瑞, E-mail: xiaopijuan1110@163.com

frequency of atrial fibrillation in the study group was significantly less than that in the control group, and the duration was significantly shorter than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Left ventricular ejection fraction (LVEF), 6-minute walk test (6MWT) and levels of serum ACE2 and Ang-(1-7) increased in both groups, left atrial diameter (LAD), end diastolic inter ventricular septal thickness (IVST) and levels of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and Ang II decreased ( $P < 0.05$ ). The indicators in the study group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The sinus rhythm maintenance rate in the study group was 83.33%, which was significantly higher than that in the control group (61.11%) ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Aerobic exercise after radiofrequency ablation is helpful to improve the symptoms of patients with atrial fibrillation as soon as possible, improve the cardiac function, reduce the inflammatory reaction, correct the expression levels of ACE2, Ang II, Ang-(1-7), and reduce the recurrence rate.

**[KEY WORDS]** Aerobic exercise; Atrial fibrillation; Angiotensin converting enzyme 2; Angiotensin II; Angiotensin-1-7

心房颤动即房颤,其发病率呈攀升趋势,80岁以上老年人患病率高达10%<sup>[1]</sup>。房颤易增加心力衰竭、脑卒中等发病率,已成为危害人们健康的心血管疾病<sup>[2]</sup>。糖尿病、高血压等人群患有房颤的概率较高,此类人群应做好预防,以避免房颤及其并发症对身体的影响<sup>[3]</sup>。临床上多采用射频消融术治疗房颤,但是多种因素会影响其疗效和预后,其中术后应用合理的康复方案是尽快恢复患者心脏功能、改善预后的关键<sup>[4]</sup>。有规律及适当的体育锻炼可有效预防房颤的发生和降低并发症的发生风险。有氧运动是体育锻炼中较为温和的方式,主要以持续时间较长、运动强度较低、节奏性较好为特征。研究显示,行心脏疾病手术的患者术后进行合理的有氧运动有助于改善病情,加速康复<sup>[5]</sup>。欧洲心血管疾病预防临床实践指南将每日30 min以上的有氧运动推荐为有效降低心血管疾病风险方案<sup>[6]</sup>。目前国内还缺乏有氧运动对房颤的系统性研究,故本研究纳入病例进行研究,以期临床推广提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2017年5月至2019年11月中国人民解放军西部战区总医院心内科接洽的72例阵发性房

颤患者,随机分成研究组(36例)与对照组(36例)。纳入标准:①满足欧洲心脏协会规定的有关阵发性房颤<sup>[7]</sup>的诊断标准,并经24 h动态心电图监测确诊患者;②患者心功能分级为I~II级;③入组前3个月内未发生过活动性出血或接受过外科手术患者;④身体指征满足行射频消融术患者。排除标准:①永久性或持续性房颤患者;②瓣膜性房颤患者;③因甲亢、心脏手术等因素引发的可逆性房颤患者;④合并心、脑、肺、肝、肾等脏器重大疾病患者。两组患者临床资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。纳入患者或其家属均知情同意研究内容,研究满足《赫尔辛基宣言》,已通过院伦理委员会的审核。

### 1.2 治疗方法

所有患者术后均给予抗凝、抗血小板聚集等治疗,同时对合并基础疾病的患者给予对症治疗。

对照组:术后仅接受有氧运动健康宣教,不限制或要求其进行规律的有氧运动。

研究组:术后第3 d开始进行有氧运动干预。具体如下:运动形式以慢跑或快走为主,运动期间实时监测心率,尽量保证心率始终在 $0.55 \times (210 - \text{实际年龄}) \sim 0.60 \times (210 - \text{实际年龄})$ 范围内,运动每天1次,每次30 min左右。干预时间持续1年,截

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

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

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	体质指数 (kg/m <sup>2</sup> )	NYHA 心功能分级		病程(年)	合并基础疾病		
					I级	II级		糖尿病	高血压	高血脂症
研究组	36	21/15	67.78±7.33	22.76±3.88	13(36.11)	23(63.89)	4.55±0.56	6(16.67)	19(52.78)	14(38.89)
对照组	36	17/19	68.11±7.56	22.38±4.02	15(41.67)	21(58.33)	4.71±0.68	3(8.33)	17(47.22)	18(50.00)
$t/\chi^2$ 值		0.892	0.188	0.408		0.234	1.090		1.598	
P值		0.345	0.851	0.684		0.629	0.280		0.450	

至2020年11月。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 房颤发生情况

比较两组患者术前和有氧运动干预1年后的房颤发作次数及每次发作持续时间。

#### 1.3.2 心功能指标检测

分别于有氧运动干预前(术后3 d)和干预1年后应用心脏彩超测定患者左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)、左心房内径(left atrial diameter, LAD)和舒张末期室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)等指标;另用6 min步行试验(6 minute walking test, 6MWT)<sup>[8]</sup>进一步评估患者的心功能,行走距离越远,说明心功能恢复越好。

#### 1.3.3 血清指标检测

分别采集患者干预前和干预1年后清晨空腹外周血12 mL,离心分离上层清液,采用酶联免疫吸附试验测定各组患者血清血管紧张素转换酶2(Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)、血管紧张素Ⅱ(Angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)、血管紧张素1-7(Angiotensin(1-7), Ang-(1-7))、超敏C反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor - alpha, TNF-α)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)表达水平。人ACE2试剂盒(货号:ab235649)、人IL-6试剂盒(货号:ab178013)购自深圳海思安生物技术有限公司;人Ang Ⅱ试剂盒(货号:JL12229)购自上海江莱生物科技有限公司;人Ang-(1-7)试剂盒(货号:FY-04028H2)、人TNF-α试剂盒(货号:FY-03218H2)购自上海富雨生物科技有限公司;人hs-CRP试剂盒(货号:EK-H12249)购自上海酶研生物科技有限公司。

#### 1.3.4 窦性心律维持率

比较两组患者术后有氧运动干预6个月、12个月后仍维持窦性心律的人数,并分别计算窦性心律维持率。

### 1.4 统计学

采用SPSS 24.0软件对数据进行统计分析,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 $\chi^2$ 检验。以*P*<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组房颤发生情况比较

术前,两组患者房颤发作次数及每次发作持续时间比较差异无统计学意义(*P*>0.05);术后有氧运动干预1年,研究组房颤发作次数及持续时间均少于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

表2 两组房颤发生情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	<i>n</i>	发作次数(次/周)		持续时间(min/次)	
		术前	干预1年后	术前	干预1年后
研究组	36	8.85±1.43	2.53±0.81 <sup>a</sup>	15.67±2.66	3.15±0.88 <sup>a</sup>
对照组	36	9.23±1.51	4.79±1.11 <sup>a</sup>	15.02±2.32	6.04±1.63 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.096	9.868	1.105	9.361
<i>P</i> 值		0.277	<0.001	0.273	<0.001

注:与干预前同组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

### 2.2 两组心功能指标比较

干预前,两组LVEF、LAD、IVST和6MWT比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);干预1年后,两组LVEF、6MWT均显著增加,LAD、IVST均显著减小(*P*<0.05);且干预1年后研究组LVEF、6MWT明显大于对照组,LAD、IVST明显小于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

### 2.3 两组血清ACE2、Ang Ⅱ、Ang-(1-7)表达水平比较

干预前,两组血清ACE2、Ang Ⅱ、Ang-(1-7)表达水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05);与干预前相比,两组血清ACE2、Ang-(1-7)表达水平均升高,Ang Ⅱ表达水平均降低(*P*<0.05);且干预1年后研究组血清ACE2、Ang-(1-7)水平远高于对照组,Ang Ⅱ水平远低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表4。

表3 两组心功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	<i>n</i>	LVEF(%)		LAD(mm)		IVST(mm)		6MWT(m)	
		干预前	干预1年后	干预前	干预1年后	干预前	干预1年后	干预前	干预1年后
研究组	36	58.67±8.21	68.62±8.66 <sup>a</sup>	39.19±7.66	30.18±6.13 <sup>a</sup>	10.75±1.14	8.67±0.92 <sup>a</sup>	356.78±20.46	420.13±28.79 <sup>a</sup>
对照组	36	59.13±7.90	64.45±8.41 <sup>a</sup>	38.73±8.32	33.42±6.42 <sup>a</sup>	10.62±1.32	9.24±1.21 <sup>a</sup>	362.45±21.33	397.26±25.66 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.242	2.076	0.244	2.190	0.447	2.250	1.151	3.558
<i>P</i> 值		0.809	0.042	0.808	0.032	0.656	0.028	0.254	0.001

注:与干预前同组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

表4 两组血清ACE2、Ang II、Ang-(1-7)表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum ACE2, ang II and Ang-(1-7) expression levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ACE2 (ng/mL)		Ang II (pg/mL)		Ang-(1-7) (pg/mL)	
		干预前	干预1年后	干预前	干预1年后	干预前	干预1年后
研究组	36	13.24±2.33	30.76±5.63 <sup>a</sup>	134.26±18.46	87.65±13.24 <sup>a</sup>	10.88±1.96	19.11±2.67 <sup>a</sup>
对照组	36	13.52±2.51	24.89±4.77 <sup>a</sup>	132.75±19.21	99.21±15.37 <sup>a</sup>	11.35±2.23	16.02±2.44 <sup>a</sup>
t值		0.491	4.773	0.340	3.419	0.950	5.200
P值		0.625	<0.001	0.735	0.001	0.345	<0.001

注:<sup>a</sup>表示与干预前同组比较,P<0.05。

## 2.4 两组炎症反应指标比较

干预前,两组血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6炎症因子水平比较差异无统计学意义(P>0.05);与干预前相比,两组血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平均

降低明显(P<0.05);且研究组干预1年后血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表5 两组炎症反应指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of inflammatory reaction indexes between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	hs-CRP (mg/L)		TNF- $\alpha$ (ng/L)		IL-6 (ng/L)	
		干预前	干预1年后	干预前	干预1年后	干预前	干预1年后
研究组	36	8.24±1.33	3.79±0.94 <sup>a</sup>	28.67±5.23	16.43±3.74 <sup>a</sup>	17.68±2.55	10.45±2.31 <sup>a</sup>
对照组	36	7.86±1.41	5.12±1.26 <sup>a</sup>	28.24±5.44	20.13±4.01 <sup>a</sup>	16.95±2.71	13.28±2.46 <sup>a</sup>
t值		1.176	5.076	0.342	4.049	1.177	5.032
P值		0.243	<0.001	0.733	<0.001	0.243	<0.001

注:<sup>a</sup>表示与干预前同组比较,P<0.05。

## 2.5 两组术后干预不同时间窦性心律维持人数比较

干预6个月后,研究组与对照组窦性心律维持率比较差异无统计学意义(P>0.05);干预12个月后,研究组窦性心律维持率明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表6。

表6 两组术后干预不同时间窦性心律维持人数比较 [n(%)]

Table 6 Comparison of the number of sinus rhythm maintainers in the two groups at different time after intervention [n(%)]

组别	n	干预6个月	干预12个月
研究组	36	32(88.89)	30(83.33)
对照组	36	26(72.22)	22(61.11)
$\chi^2$ 值		3.192	4.431
P值		0.074	0.035

## 3 讨论

房颤是一种慢性心律失常性心脏疾病,发病机制较为复杂,其发病率与年龄呈正相关关系,致残率、致死率较高,阵发性房颤是其临床上常见的类型之一<sup>[9]</sup>。临床上多采用除颤仪治疗、外科手术、药物、射频消融手术等方案进行治疗,但是与其它疾病相比,阵发性房颤患者复发风险

高,易并发呼吸困难、长期心悸眩晕等疾病,从而严重影响患者的生存质量<sup>[10]</sup>。故寻求一种预防房颤复发且有助于术后康复的方案已成为临床研究重点。

有氧运动是一种低强度的运动方式,可以有效提高人们血液循环和心肺耐力,提高人类健康水平,增强体质,尤其是增强心血管系统功能。研究表明,人们进行适当的锻炼和有氧运动可以有效降低糖尿病、高血脂、高血压等心血管疾病的发病率,此外还可增强血管内皮功能,改善炎症反应<sup>[11]</sup>。本研究发现,进行有氧运动干预1年后,研究组患者房颤发作次数及持续时间均远少于对照组,说明有氧运动可明显减少房颤发作次数,减少持续时间,有助于患者康复。倪焯等<sup>[12]</sup>研究报道,与对照组相比,经皮冠状动脉介入术后接受有氧运动的患者,LVEF和6MWT改善更明显。本研究进一步比较心功能指标发现,两组LVEF、6MWT均显著增加,LAD、IVST均显著减小,且经有氧运动干预后,研究组患者LVEF、6MWT明显大于对照组,LAD、IVST明显小于对照组,与倪焯等<sup>[12]</sup>研究类似,提示有氧运动有助于阵发性房颤患者术后心功能恢复,改善预后。

肾素-血管紧张素系统与许多心血管疾病有关, Ang II 参与细胞增生和增加成纤维细胞胶原含量, 是纤维化的一个强有力的启动子, 可诱发区域传导阻滞, 减缓心房传导, 进而引起房颤发生和复发<sup>[13]</sup>。ACE2 可以分解 Ang II 为 Ang-(1-7), 是 ACE 的同系物, 研究表明 Ang-(1-7) 具有心脏保护作用, 且 Ang-(1-7) 可逆转心肌纤维化和心肌肥厚, 限制心房和心室性心律失常<sup>[14-15]</sup>。王玉华等<sup>[16]</sup> 报道, 有氧运动康复训练的慢性心力衰竭患者血清 Ang II 表达水平低于对照组, 更有助于改善患者的血管内皮功能。本研究发现, 与干预前相比, 两组血清 ACE2、Ang-(1-7) 表达水平均升高, Ang II 表达水平均降低, 且进行有氧运动干预后, 研究组患者血清 ACE2、Ang-(1-7) 表达水平明显高于对照组, Ang II 表达水平明显低于对照组, 与王玉华等<sup>[16]</sup> 研究相似, 提示有氧运动可能通过升高房颤患者血清 ACE2、Ang-(1-7) 水平, 拮抗 Ang II, 从而起到对房颤心肌细胞的保护作用。Ang II 可使炎症因子释放增多, 如 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等, 而炎症因子水平增高可使淋巴细胞趋化与黏附, 进而造成心房细胞炎症, 直接引起膜电位波动, 形成触发活动, 36.11 改善炎症反应可有效缓解房颤症状<sup>[17]</sup>。本研究发现, 与干预前相比, 两组血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均降低明显, 且研究组血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均显著低于对照组, 提示术后行有氧运动可有效改善患者炎症水平, 有助于患者术后恢复。

综上所述, 射频消融术后进行有氧运动有助于尽快改善房颤患者症状, 提高患者心功能, 减轻机体炎症反应, 纠正体内 ACE2、Ang II、Ang-(1-7) 表达水平, 降低复发率, 值得在临床上推广。

## 参考文献

- [1] Pfirman KS, Dawson DJ, Gaba D. Man in his 70s with fatigue, dyspnoea and recurrent atrial fibrillation [J]. *Heart*, 2020, 106(20):1572-1619.
- [2] Michałek M, Tabiś A, Noszczyk-Nowak A. Serum Total Antioxidant Capacity and Enzymatic Defence of Dogs with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation: A Preliminary Study [J]. *J Vet Res*, 2020, 64(3):439-444.
- [3] 赵永, 刘飞, 杨晓蕾, 等. 糖尿病及降糖药对心房颤动影响的研究进展 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2021, 25(6):545-547.
- [4] 徐海霞, 陆齐, 黄荫浩, 等. 阵发性心房颤动患者射频消融术后复发的预测因素分析 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 20(12):883-885.
- [5] Santos C, Rodrigues F, Santos J, et al. Pulmonary rehabilitation in copd: effect of 2 aerobic exercise intensities on subject-centered outcomes -- a randomized controlled trial [J]. *Respir Care*, 2015, 60(11):1603-1609.
- [6] Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(19):2375-2414.
- [7] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21):2719-2747.
- [8] 李长青, 冯玉宝, 苏平. 6min 步行试验对于心力衰竭患者的意义 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2018, 27(1):101-103.
- [9] 郭岐龙, 商鲁翔, 汤宝鹏. 女性心房颤动的流行病学, 危险因素, 临床特征与治疗 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2019, 23(4):358-361.
- [10] Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes [J]. *Circ Res*, 2017, 120(9):1501-1517.
- [11] Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, et al. Physical activity and incidence of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(2):467-476.
- [12] 倪焯, 李媛媛. 心脏有氧运动康复对经皮冠状动脉介入术后患者心肺功能的影响 [J]. *甘肃科学学报*, 2019, 31(5):58-62.
- [13] Lu YY, Wu WS, Lin YK, et al. Angiotensin 1-7 modulates electrophysiological characteristics and calcium homeostasis in pulmonary veins cardiomyocytes via mas/pi3k/enos signaling pathway [J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(1):1-9.
- [14] Santos RA, Ferreira AJ, Nadu AP, et al. Expression of an angiotensin-(1-7)-producing fusion protein produces cardioprotective effects in rats [J]. *Physiol Genom*, 2004, 17(3):292-299.
- [15] Wang X, Li G. Angiotensin-(1-7) prevent atrial tachycardia induced sodium channel remodeling [J]. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2014, 37(10):1349-1356.
- [16] 王玉华, 佟士骅, 居海宁, 等. 有氧康复运动对慢性心力衰竭患者心室重构及血管内皮功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(11):2118-2121.
- [17] 杨飞飞, 李卿慧. 缙沙坦联合阿替洛尔治疗老年持续性心房颤动的临床疗效及对 IL-6、Ang II、血管内皮功能的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(24):3686-3688.



## TGF- $\beta$ 、BMP-2 及 miR-672-5p 与激素性股骨头坏死的关系分析

徐丹 杨静华 朱世华 徐绍勇 张萍\*

**【摘要】** 目的 探究转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、骨形态发生蛋白-2(BMP-2)及 miR-672-5p 水平与激素性股骨头坏死(SANFH)的关系。方法 分析2018年6月至2021年1月期间于南方医科大学南方医院行各项检查的77例疑似SANFH受检者临床资料,根据临床诊断结果分为确诊组52例与未确诊组25例,比较两组TGF- $\beta$ 、BMP-2、miR-672-5p表达水平,分析上述指标对SANFH的诊断效能。根据股骨头坏死程度分期将确诊组分为轻中度组32例与重度组20例,比较两组TGF- $\beta$ 、BMP-2、miR-672-5p水平,分析上述指标对股骨头坏死程度的评估效能。结果 确诊组TGF- $\beta$ 、BMP-2水平低于未确诊组,miR-672-5p水平高于未确诊组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TGF- $\beta$ 、BMP-2、miR-672-5p诊断SANFH的曲线AUC为0.858、0.918、0.904,诊断效能良好( $P<0.05$ )。重度组TGF- $\beta$ 、BMP-2水平低于轻中度组,miR-672-5p水平高于轻中度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TGF- $\beta$ 、BMP-2、miR-672-5p评估股骨头坏死程度的曲线AUC为0.769、0.826、0.775,诊断效能良好( $P<0.05$ )。结论 TGF- $\beta$ 、BMP-2、miR-672-5p表达水平与SANFH患者股骨头坏死程度具有显著相关性,用于SANFH诊断、病情程度评估均可表现出良好效能。

**【关键词】** 激素性股骨头坏死; 转化生长因子- $\beta$ ; 骨形态发生蛋白-2; miR-672-5p; 股骨头坏死分期

### Relationship between TGF- $\beta$ , BMP-2, miR-672-5p and steroid-induced avascular necrosis of the femoral head

XU Dan, YANG Jinghua, ZHU Shihua, XU Shaoyong, ZHANG Ping\*

(Department of Traumatology and Orthopedics, Trauma Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510515)

**【ABSTRACT】** **Objective** To explore the relationship between the levels of transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ ), bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) and miR-672-5p and steroid-induced avascular necrosis of the femoral head (SANFH). **Methods** The clinical data of 77 subjects with suspected SANFH who underwent various examinations in Nanfang Hospital, Southern Medical University from June 2018 to January 2021 were analyzed. According to the clinical diagnostic results, the patients were divided into 52 cases in the confirmed group and 25 cases in the undiagnosed group. The expression levels of TGF- $\beta$ , BMP-2 and miR-672-5p were compared between the two groups, and the diagnostic efficiency of the above indicators on SANFH were analyzed. According to the femoral head necrosis degree, the patients in the confirmed group were classified as the mild-to-moderate group (32 cases) and the severe group (20 cases), and the levels of TGF- $\beta$ , BMP-2 and miR-672-5p were compared, and the evaluated efficiency of the above indicators on degree of the femoral head necrosis was analyzed. **Results** The levels of TGF- $\beta$  and BMP-2 in the confirmed group were lower than those in the undiagnosed group while the level of miR-672-5p was higher than that in the undiagnosed group ( $P<0.05$ ). The AUC values under curves of the above indicators in diagnosing SANFH were 0.858, 0.918 and 0.904, with good diagnostic efficiency ( $P<0.05$ ). The levels of TGF- $\beta$  and BMP-2 in the severe group were

基金项目:广东省省级科技计划项目(2018A1414040035)

作者单位:南方医科大学南方医院创伤中心创伤骨科,广东,广州 510515

\*通信作者:张萍, E-mail:1606863154@qq.com

lower than those in the mild-to-moderate group while the level of miR-672-5p was higher than that in the mild-to-moderate group ( $P<0.05$ ). The curve AUC of TGF- $\beta$ , BMP-2, miR-672-5p to assess the degree of femoral head necrosis was 0.769, 0.826, 0.775, and the diagnostic efficiency was good ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of TGF- $\beta$ , BMP-2 and miR-672-5p are significantly correlated with the degree of femoral head necrosis in patients with SANFH, and they can be used for SANFH diagnosis and disease evaluation.

**[KEY WORDS]** Steroid-induced avascular necrosis of the femoral head; Transforming growth factor- $\beta$ ; Bone morphogenetic protein-2; miR-672-5p; Femoral head necrosis staging

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)作为一类常见骨关节疾患,亦属于股骨头负重区病理演变过程,患者在应力状态下可持续发生坏死骨骨小梁的结构损伤及不完善修复,并引发其他病理改变<sup>[1-2]</sup>。ONFH主要可分为创伤与非创伤性两类,其中非创伤类以激素性股骨头坏死(steroid-induced avascular necrosis of femoral head, SANFH)较为常见,SANFH发病主要与患者长期应用激素造成脂肪栓塞、骨微血管阻塞风险明显上升有关<sup>[3-4]</sup>。SANFH早期及时治疗可取得良好效果,因该阶段股骨头坏死范围较小,患者功能障碍程度较轻,确诊后及时停止激素应用并配合功能锻炼可有效阻止病情恶化<sup>[5-6]</sup>,故及时诊断SANFH、评估病情极为必要。近年来相关研究指出,在SANFH患者或模型大鼠中可见转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)及miR-672-5p表达水平的异常改变<sup>[7]</sup>,本次研究将进一步探究上述指标与SANFH的关系,现将所得成果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

分析2018年6月至2021年1月期间于南方医科大学南方医院行各项检查的77例疑似SANFH受检者临床资料,根据临床诊断结果分为确诊组52例与未确诊组25例,根据SANFH患者国际骨循环学会(association research circulation osseous, ARCO)股骨头坏死程度分期<sup>[8]</sup>分为轻中度组(ARCO分期属0~II期者)32例与重度组(ARCO分期属III~IV期者)20例。纳入标准:①存在激素近期2周以上激素应用史,且于本院接受本次研究相关检查;②受检者年龄在18~75岁之间;③确诊患者均符合《成人股骨头坏死临床诊疗指南(2016)》中SANFH相关诊断标准<sup>[9]</sup>。排除标准:①存在长期酗酒史;②存在恶性肿瘤者;③临床

资料保存不完整者。受检者一般资料:男64例,女13例,平均年龄(51.68 $\pm$ 8.63)岁。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

### 1.2 检测方法

收集受检者空腹外周静脉血8 mL,3 000 r/min离心10 min,离心半径8 cm,分离血清。采用上海研生实业有限公司的TGF- $\beta$  ELISA检测试剂盒测定TGF- $\beta$ 水平,采用泉州市睿信生物科技有限公司的人BMP-2 ELISA试剂盒测定BMP-2水平。采用苏州阿尔法生物实验器材有限公司的NEST耐思RNA提取试剂盒提取血清总RNA,采用上海康朗生物科技有限公司的逆转录荧光定量PCR试剂盒实施逆转录及PCR扩增,反转录引物序列为5'-CTCGCTTCGGCAGCACAAACGCTTCACGAATTGCGT-3',扩增引物序列为:正向5'-TGAGGTTGTGT ACTGTGTGTTGCAGGGTCCGAGGT-3',反向5'-GTGCAOGGTOOGAGGTCTCGCTTOGGCAGCACA-3',反应过程中以Gapdh作为内参,在95 $^{\circ}$ C下初始变性10 min,在95 $^{\circ}$ C下变性10 s,在55 $^{\circ}$ C下退火30 s,行30个循环,在72 $^{\circ}$ C下扩增35 s,行30个循环,随后采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 相对定量法确定miR-672-5p表达水平。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件分析数据,计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用独立样本 $t$ 检验进行组间比较,计量资料与等级资料的相关性评估采用Spearman相关性模型,预测效能采用ROC曲线分析评估。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 确诊组与未确诊组TGF- $\beta$ 、BMP-2、miR-672-5p表达水平比较

确诊组TGF- $\beta$ 、BMP-2水平低于未确诊组,miR-672-5p水平高于未确诊组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 确诊组与未确诊组 TGF-β、BMP-2、miR-672-5p 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of expression levels of TGF-β, BMP-2 and miR-672-5p between confirmed group and undiagnosed group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TGF-β (ng/mL)	BMP-2 (pg/mL)	miR-672-5p
确诊组	52	43.65±9.25	116.05±17.26	2.62±1.03
未确诊组	25	60.52±12.36	145.26±13.29	1.41±0.43
t 值		6.699	7.456	5.627
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

## 2.2 TGF-β、BMP-2、miR-672-5p 诊断 SANFH 的效能分析

TGF-β、BMP-2、miR-672-5p 诊断 SANFH 的曲线 AUC 分别为 0.858、0.918、0.904，诊断效能良好 ( $P<0.05$ )。见表 2、图 1。

表2 ROC 曲线参数

Table 2 ROC curve parameters

指标	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值	P 值
TGF-β	0.858	0.759~0.927	84.00	80.77	49.37 ng/mL	<0.001
BMP-2	0.918	0.832~0.968	80.00	88.46	135.65 pg/mL	<0.001
miR-672-5p	0.904	0.816~0.959	96.00	69.23	2.02	<0.001

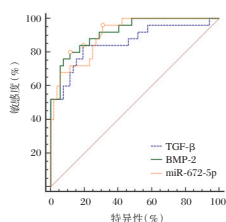


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves

## 2.3 轻中度组与重度组 TGF-β、BMP-2、miR-672-5p 表达水平比较

重度组 TGF-β、BMP-2 水平低于轻中度组，miR-672-5p 水平高于轻中度组，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表3 轻中度组与重度组 TGF-β、BMP-2、miR-672-5p 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of expression levels of TGF-β, BMP-2 and miR-672-5p between mild-to-moderate group and severe group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TGF-β (ng/mL)	BMP-2 (pg/mL)	miR-672-5p
重度组	20	36.39±6.26	102.34±14.26	3.40±1.01
轻中度组	32	48.19±7.25	124.63±12.03	2.14±0.71
t 值		6.007	6.051	5.864
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

## 2.4 TGF-β、BMP-2、miR-672-5p 与 SANFH 患者股骨头坏死程度的相关性分析

Spearman 分析显示，TGF-β、BMP-2 表达水平与 SANFH 患者股骨头坏死程度呈显著负相关 ( $r$  值=-0.685、-0.662,  $P<0.05$ )，miR-672-5p 表达水平与 SANFH 患者股骨头坏死程度呈显著正相关 ( $r$  值=0.739,  $P<0.05$ )。

## 2.5 TGF-β、BMP-2、miR-672-5p 评估 SANFH 患者股骨头坏死程度的效能分析

TGF-β、BMP-2、miR-672-5p 评估 SANFH 患者股骨头坏死程度的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.769、0.826、0.775，诊断效能良好 ( $P<0.05$ )。见表 4、图 2。

表4 ROC 曲线参数

Table 4 ROC curve parameters

指标	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值	P 值
TGF-β	0.769	0.631~0.874	87.50	60.00	37.88ng/mL	<0.001
BMP-2	0.826	0.695~0.917	81.25	80.00	113.05pg/mL	<0.001
miR-672-5p	0.775	0.638~0.879	59.38	85.00	2.22	<0.001

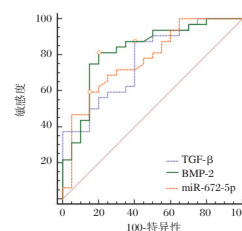


图2 ROC 曲线

Figure 2 ROC curves

## 3 讨论

TGF-β 在骨组织、软骨基质及血小板中均含量丰富，参与细胞生长、分化的调节，亦可促进骨生长及创伤修复<sup>[10-11]</sup>。TGF-β 在骨组织创伤后其局部表达水平上升，通过对成骨细胞增殖的诱导促进骨痂生长，同时抑制破骨细胞成熟，属于骨组织重要调节因子；慢性股骨头坏死过程患者骨组织自我修复能力不足，TGF-β 表达水平明显降低<sup>[12]</sup>。BMP-2 作为一组高度保守的功能蛋白，其亦属于 TGF-β 家族，可通过对 DNA 合成、细胞复制的刺激促使间充质细胞向成骨细胞分化，属于诱导机体骨形成的重要因子。贺鹏等<sup>[13]</sup> 研究指出，在机体发生骨组织损伤后，BMP-2 表达水平可反映机体骨组织再生能力。本次结果提示

SANFH患者自身骨生成能力较为低下,且随着病变程度的加重其骨生成能力愈发低下。ROC曲线证实,TGF- $\beta$ 、BMP-2诊断SANFH的曲线AUC分别为0.858、0.918,评估患者股骨头坏死程度的曲线AUC分别为0.769、0.826,提示TGF- $\beta$ 、BMP-2对SANFH诊断、程度评估表现出良好效能。分析其原因在于SANFH患者因长期使用激素导致血液粘度异常改变,从而引起血液循环状态变差,末梢循环状态改变尤为明显,使骨组织再生修复能力下降,而随着患者关节功能的持续变差,其肌肉萎缩、骨质脱钙现象可进一步加重,导致TGF- $\beta$ 、BMP-2表达受到抑制,使SANFH患者血管、骨组织再生修复能力进一步下降。

激素应用可引发股骨头坏死的观点自上世纪五十年代已提出,但SANFH详细发病机制目前仍未有定论。Meng等学者<sup>[14]</sup>认为SANFH与局部微血栓形成、自身免疫紊乱、脂肪代谢异常、骨内局部高压、骨细胞凋亡等诸多原因有关,其中细胞凋亡属于机体细胞终末结局重要表现形式,凋亡过程可经外在或内源性信号激活启动,并在部分基因的调控作用下引发细胞程序性死亡。miRNA作为机体中内生小RNA,可参与多种细胞增殖、分化及凋亡过程,调节细胞生理功能,在机体生长发育及疾病发生发展中表现出重要调控作用。研究显示,在接受激素干预的SANFH大鼠模型中可见miR-672-5p表达水平的异常上升,认为miR-672-5p表达情况与SANFH模型激素用量有关<sup>[15]</sup>。ROC曲线分析证实,miR-672-5p诊断SANFH的曲线AUC为0.872,评估股骨头坏死程度的AUC为0.775,提示miR-672-5p在SANFH诊断及病变程度评估中均可表现出良好效能。分析其原因在于SANFH患者疾病形成过程中存在激素长时间过量应用,机体骨细胞凋亡程序启动频繁,造成骨组织活性成分减少,miR-672-5p表达水平上升;而激素用量直接关系血液循环状态改变及骨细胞凋亡程序启动,可上调miR-672-5p表达,同时加剧SANFH病变程度。

综上所述,SANFH患者病情程度与TGF- $\beta$ 、BMP-2、miR-672-5p表达水平密切相关,后者可协助临床SANFH诊断、病情评估,具有较高临床参考价值。

## 参考文献

- [1] 窦志刚,王功磊,庞寅田,等. 股骨颈骨折内固定术后股骨头坏死与血清骨代谢及血管活性因子的关系及危险因素探究[J]. 中国骨伤, 2021, 34(3): 215-219.
- [2] 李时斌,赖渝,周毅,等. 激素性股骨头坏死发病机制及相关信号通路的靶点效应[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(6): 935-941.
- [3] Ye J, Wei D, Peng L, et al. Ginsenoside Rb1 prevents steroid-induced avascular necrosis of the femoral head through the bone morphogenetic protein-2 and vascular endothelial growth factor pathway[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(4): 3175-3181.
- [4] Zhan J, Yan Z, Zhao M, et al. Allicin inhibits osteoblast apoptosis and steroid-induced necrosis of femoral head progression by activating the PI3K/AKT pathway [J]. Food Funct, 2020, 11(9): 7830-7841.
- [5] Li B, Qin K, Wang B, et al. Crocin promotes osteogenesis differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2020, 56(8): 680-688.
- [6] 乔仁秋,李树山,殷力. 基于经典Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路探讨激素性股骨头坏死骨髓间充质干细胞成骨成脂分化机制[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(7): 1206-1209.
- [7] 燕勇. 仙灵骨葆治疗激素性股骨头坏死的疗效及对血清VEGF、TGF- $\beta$ 1、PINP、BGP及骨密度的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(4): 500-502.
- [8] 秦迪,陈霄,魏聪聪,等. 国际骨循环研究会《非创伤性股骨头坏死病因学分类标准(2019)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(12): 1365-1367.
- [9] 中国医师协会骨科医师分会显微修复工作委员会,中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组,中华医学会骨科分会显微修复学组. 成人股骨头坏死临床诊疗指南(2016)[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(15): 945-954.
- [10] Peng P, Nie Z, Sun F, et al. Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the ROS/JNK/c-Jun pathway [J]. FEBS Open Bio, 2021, 11(1): 312-321.
- [11] 王宗江. PDGF-BB联合TGF- $\beta$ 1在骨折修复中的表达及其作用机制的研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [12] 胡彦婷,汪瑜,熊德建,等. 阿托伐他汀联合葛根素对激素性股骨头缺血性坏死的作用机制研究[J]. 安徽医药, 2020, 24(6): 1070-1074.
- [13] 贺鹏,管孟芹,夏羿,等. 全髋关节置换术植入牛松质骨复合物治疗股骨头坏死的疗效及对bFGF、OPG与BMP-2影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(2): 187-189.
- [14] Meng CY, Xue F, Zhao ZQ, et al. Influence of MicroRNA-141 on Inhibition of the Proliferation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Steroid-Induced Osteonecrosis via SOX11[J]. Orthop Surg, 2020, 12(1): 277-285.
- [15] 翟沛,李鹏飞,梁正辉,等. 长效、中效、短效3种激素影响miR-672-5p在大鼠成骨细胞的差异表达[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(5): 809-814.

## NLR、HMGB1、PCT在预测新生儿败血症预后的临床价值

杨春光 刘海红 王凤东 刘军\*

**[摘要]** **目的** 探讨粒细胞/淋巴细胞(NLR)、高迁移率族蛋白1(HMGB1)、降钙素原(PCT)在预测新生儿败血症预后的临床价值。**方法** 收集承德市妇幼保健院2016年9月至2021年3月收治的281例新生儿败血症一般临床资料(败血症组),另选取103例同期住院的非败血症的一般感染患儿纳入对照组,比较两组NLR、HMGB1、PCT水平。依据预后情况将败血症患儿纳入预后良好组与预后不良组,并探讨NLR、HMGB1、PCT在新生儿败血症预后中的预测效能。**结果** 败血症组NLR、HMGB1、PCT水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。281例新生儿败血症中有245例预后良好(预后良好组)、36例预后不良(预后不良组)。NLR、HMGB1、PCT是影响新生儿败血症预后的独立危险因素( $P<0.05$ )。联合NLR、HMGB1、PCT预测新生儿败血症患儿不良预后AUC为0.921,显著高于单一指标预测效能( $P<0.05$ )。**结论** NLR、HMGB1、PCT是影响新生儿败血症预后的独立危险因素,联合以上指标对预测新生儿败血症不良预后具有重要价值。

**[关键词]** 粒细胞/淋巴细胞;高迁移率族蛋白1;降钙素原;新生儿;败血症

### Clinical prognostic value of NLR, HMGB1 and PCT in neonatal sepsis

YANG Chunguang, LIU Haihong, WANG Fengdong, LIU Jun\*

(Chengde Maternal and Child Health Care Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinical prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), high mobility group box 1 (HMGB1) and procalcitonin (PCT) in neonatal sepsis. **Methods** The general clinical data of 281 cases of neonatal sepsis (sepsis group) admitted to Chengde Maternal and Child Health Care Hospital were collected from September 2016 to March 2021. Meanwhile, 103 neonates with common infection but not sepsis were selected as the control group. The levels of NLR, HMGB1 and PCT were compared between the two groups. According to the prognosis, the children with sepsis were divided into the good prognosis group ( $n=245$ ) and the poor prognosis group ( $n=36$ ). The prognostic efficiencies of NLR, HMGB1 and PCT for neonatal sepsis was discussed. **Results** The levels of NLR, HMGB1 and PCT in the sepsis group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). NLR, HMGB1, and PCT were independent risk factors affecting the prognosis of neonatal sepsis ( $P<0.05$ ). The AUC of joint prediction with NLR, HMGB1 and PCT was 0.921, which was significantly higher than that of single indicator prediction ( $P<0.05$ ). **Conclusion** NLR, HMGB1 and PCT are independent risk factors affecting the prognosis of neonatal sepsis, and the combination of the above indicators has important value in predicting the poor prognosis of neonatal sepsis.

**[KEY WORDS]** Neutrophil-to-lymphocyte ratio; High mobility group box 1; Procalcitonin; Neonate; Sepsis

基金项目:承德市科学技术研究与发展计划课题(202006A008)

作者单位:承德市妇幼保健院,河北,承德 067000

\*通信作者:刘军, E-mail:chdliujun@163.com

新生儿败血症是新生儿期真菌或细菌侵入血液中生长繁殖,生成毒素导致全身感染,为新生儿常见感染性疾病。新生儿免疫系统尚未发育成熟,病情呈爆发性进展,明显增加多脏器功能障碍及死亡率<sup>[1]</sup>。新生儿败血症早期症状较为隐匿,血培养为诊断金标准,但所需时间较长,且血培养也会受到抗生素影响,影响临床治疗及预后<sup>[2]</sup>。降钙素原(procalcitonin, PCT)是严重细菌感染的重要指标,亦为败血症的诊断标志物,临床常根据PCT指标变化情况指导疾病诊断、用药<sup>[3]</sup>。高迁移率族蛋白1(high mobility group box, HMGB1)为存在于上皮细胞、内皮细胞及免疫细胞中的DNA结合蛋白,参与基因转录、复制,在烧伤、创伤、感染刺激下, HMGB1会发生乙酰化转移至细胞浆,促进炎症因子释放,加重病情<sup>[4]</sup>。粒细胞/淋巴细胞(Neutrophil To Lymphocyte Ratio, NLR)与免疫性疾病活动性有关<sup>[5]</sup>。当前已有研究提出PCT、HMGB1在新生儿败血症早期诊断中具有一定价值<sup>[6]</sup>,但较少研究分析PCT、HMGB1、NLR对新生儿败血症

预后的预测价值。本研究探讨PCT、HMGB1、NLR对其预后的预测价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集承德市妇幼保健院2016年9月至2021年3月收治的281例新生儿败血症一般临床资料(败血症组)。纳入标准:符合新生儿败血症诊断标准<sup>[7]</sup>,具有临床表现且具备以下任一条:非特异性检查(白细胞计数、不成熟中性粒细胞、血小板计数、C反应蛋白、降钙素原)在2条以上显示阳性;血标本病原菌抗原或者DNA检测呈阳性;脑脊液检查显示为化脓性脑膜炎改变。排除标准:①合并先天性代谢异常者;②严重先天畸形;③围产期应用抗菌药物治疗者。另选取103例体同期住院的非败血症的一般感染患儿纳入对照组,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。本研究经医院医学伦理委员会批准通过,受试者监护人均签署知情同意书。

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(h)	早产儿	足月儿
		男	女			
败血症组	281	149(53.02)	132(46.98)	35.49±3.21	42(14.95)	239(85.05)
对照组	103	55(53.40)	48(46.60)	35.48±3.26	16(15.53)	87(84.47)
$\chi^2/t$ 值			0.004	0.017		0.020
P值			0.948	0.986		0.887

### 1.2 治疗方法

败血症组患儿给予注射用美罗培南(山东罗欣药业股份有限公司生产,国药准字H20163391, 0.25 g)+静注人免疫球蛋白[中科生物制药股份有限公司生产,国药准字S20023043, (pH4) 2.5 g/瓶(5%, 50 mL)],美罗培南20 mg/(kg·次), 3次/天,治疗5天。免疫球蛋白500 mg/(kg·次)共1次。

### 1.3 检测方法

抽取受试者静脉血5 mL于抗凝管中,3 000 r/min下离心,半径为19 cm, 15 min离心,采用日本Sysmex公司提供的血细胞分析仪(型号:sysmex XN9000)计算NLR,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测HMGB1、PCT水平。试剂盒均由上海颖心实验室设备有限公司提供,严格按照试剂盒说明书操作。

### 1.4 预后

预后良好:好转且无后遗症遗留;预后不良:死亡、脑积水、视网膜病变、支气管肺发育不良。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件处理数据,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,行t检验;计数资料以n(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;多因素分析采用Logistic回归分析,绘制受试者工作曲线(ROC)得到曲线下面积(AUC),以评价NLR、HMGB1、PCT在新生儿败血症预后中的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组NLR、HMGB1、PCT水平比较

败血症组患儿NLR、HMGB1、PCT水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组NLR、HMGB1、PCT水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of NLR, HMGB1 and PCT levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NLR	HMGB1 (ng/mL)	PCT (μg/L)
败血症组	281	2.65±0.31	7.52±1.17	12.56±1.57
对照组	103	1.25±0.13	3.53±0.46	0.65±0.09
t值		44.396	33.647	89.790
P值		<0.001	<0.001	<0.001

## 2.2 不同预后败血症患儿基线资料比较

281例新生儿败血症根据不同预后结果分为预后良好组245例及预后不良组36例。两组性别、体重、胎龄、发病日期比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),但两组抗生素使用时间、呼吸机使用率、NLR、HMGB1、PCT、WBC、CRP比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表3。

表3 不同预后败血症患儿基线资料及治疗前相关血清指标比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 3 Comparison of baseline data and related serum indexes before treatment between sepsis neonates with different prognosis [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	预后不良组 (n=36)	预后良好组 (n=245)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别(男/女)	17/19	115/130	0.001	0.975
体重(g)	3256±341	3265±354	0.143	0.886
胎龄(周)	38.51±1.19	38.53±1.21	0.093	0.926
发病日期(d)	1.02±0.08	1.03±0.07	0.785	0.433
抗生素使用时间(d)	4.06±1.03	9.33±1.01	29.160	<0.001
呼吸机使用率(%)	12(33.33)	36(14.69)	7.699	0.006
NLR	4.15±0.41	2.43±0.25	35.013	<0.001
HMGB1 (ng/mL)	10.31±1.17	7.11±1.09	16.293	<0.001
PCT (μg/L)	16.17±1.22	12.03±1.33	17.615	<0.001
WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	14.69±1.56	8.25±2.11	17.608	<0.001
CRP (mg/L)	35.26±4.59	12.52±5.37	24.136	<0.001

## 2.3 影响败血症患儿预后的相关因素分析

NLR、HMGB1、PCT是影响败血症患儿预后的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。见表4。

表4 影响败血症患儿预后的相关因素分析

Table 4 Analysis of related prognostic factors of neonatal sepsis

自变量	β值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95%CI	P值
NLR	0.321	0.128	6.289	1.379	1.073~1.772	0.013
HMGB1	0.294	0.136	4.673	1.342	1.028~1.752	0.031
PCT	0.314	0.145	4.689	1.369	1.030~1.819	0.031
抗生素使用时间	0.359	0.187	3.686	1.432	0.993~2.066	0.056
呼吸机使用率	0.326	0.191	2.913	1.385	0.953~2.014	0.089
WBC	0.308	0.164	3.527	1.361	0.987~1.877	0.061
CRP	0.361	0.214	2.846	1.435	0.943~2.182	0.093

## 2.4 治疗前NLR、HMGB1、PCT水平对预后预测价值

联合NLR、HMGB1、PCT预测败血症患儿不良预后AUC为0.921,显著高于单一指标预测价值 ( $P<0.05$ )。见表5、图1。

表5 治疗前NLR、HMGB1、PCT水平对预后预测价值

Table 5 Prognostic value of NLR, HMGB1 and PCT levels before treatment

因子	AUC	敏感度(%)	特异性(%)	截断点
NLR	0.838	88.89	85.31	3.00
HMGB1	0.799	75.00	84.49	8.52 ng/mL
PCT	0.823	75.00	84.49	13.91 μg/L
联合	0.921	80.56	94.29	

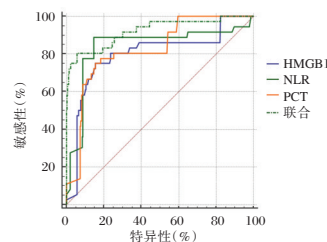


图1 NLR、HMGB1、PCT水平对预后预测价值

Figure 1 Prognostic value of NLR, HMGB1 and PCT levels

## 3 讨论

新生儿败血症临床表现复杂,超低体重及极低体重患儿早期症状并不明显,极易导致漏诊、误诊,增加临床治疗难度<sup>[8]</sup>。传统血培养技术存在诸多不足,因此寻找科学有效的手段实现早期病情确诊及预后评估是临床研究重点。为评估败血症患儿预后,需选择简单有效的预测指标<sup>[9]</sup>。NLR为早期炎性感染测定指标,在部分肿瘤预后预测中具有一定应用价值;HMGB1参与败血症的病理进展;PCT为常规感染指标。本研究探讨此三项指标对败血症患儿预后的预测价值,旨在为改善预后提供客观依据。

本研究发现败血症组患儿NLR、HMGB1、PCT水平均显著高于对照组,提示以上指标可为新生儿败血症早期鉴别诊断提供有效依据。NLR为中性粒细胞与淋巴细胞比值,中性粒细胞在机体早期感染中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。NLR是监测机体感染病原体的敏感性指标,在机体感染后呈升高趋势,且与疾病严重程度相关<sup>[11]</sup>。HMGB1定位于细胞质及细胞核中,通过与RAGE及TLR4受体结合,参与免疫反应、炎症反应及细胞生物学行为多种病理过程<sup>[12]</sup>。PCT为免疫调节蛋白,在正常情况下含量较

低,而内毒素及炎症因子诱导细菌感染后,机体中PCT则在2~6 h快速升高,在12~48 h内出现峰值,较常规炎症指标更能早期反映机体炎症水平,且随着疾病的发展,PCT浓度呈升高趋势<sup>[13]</sup>。

张瑾等<sup>[14]</sup>研究显示,新生儿败血症中死亡组PCT明显高于存活组,PCT在新生儿败血症的病情严重程度及预后中具有较高价值。陈洁等<sup>[15]</sup>研究显示,NLR在预测脓毒症患者预后状况中具有重要价值。邓永红等<sup>[16]</sup>研究提出,新生儿败血症者HMGB1明显高于非败血症者,HMGB1与新生儿败血症的发生密切相关。以上研究均提示NLR、HMGB1、PCT在新生儿败血症中具有一定研究意义。本研究亦发现NLR、HMGB1、PCT是影响败血症患儿预后的独立危险因素,提示以上指标与新生儿败血症预后密切相关。研究显示,在感染性疾病中NLR呈明显升高趋势,在败血症患者中,NLR检测敏感度明显高于中性粒细胞,被认为是能快速反映机体炎症及免疫状态的指标<sup>[17]</sup>。败血症患儿免疫功能明显紊乱,会激活中性粒细胞,损伤机体各个器官、细胞,诱发多器官功能失衡;淋巴细胞的降低则会影响机体特异性免疫反应,加重感染,而中性粒细胞与淋巴细胞比值NLR随之升高,加重疾病进展<sup>[18]</sup>。HMGB1可与机体中相关受体结合,激活血管内皮细胞或免疫细胞,产生炎性细胞因子,加重机体炎症反应,进一步加重感染风险<sup>[19]</sup>。PCT为败血症诊断标志性指标,其含量与细菌内毒素、炎性细胞因子密切相关,在机体被致病菌感染、器官衰竭或出现脓毒症时,可从组织释放,在体内具有较强的稳定性,且半衰期长,可作为预测败血症预后的有效指标<sup>[20]</sup>。因此针对NLR、HMGB1、PCT水平升高者应给予针对性干预,改善新生儿预后。另外本研究中还发现,联合NLR、HMGB1、PCT预测败血症患儿效能显著高于单一指标,提示临床可通过联合监测以上指标以提高整体效能。

综上所述,NLR、HMGB1、PCT在新生儿败血症预后预测中体现出较高价值,值得在临床推广应用。

#### 参考文献

[1] Bai YL, Hu BL, Wen HC, et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide value for patients with sepsis: A meta-analysis[J]. J Crit Care, 2018, 48(40): 145-152.

[2] Sampath V, Mulrooney N, Patel AL, et al. A Potential Role for the NOD1 Variant (rs6958571) in Gram-Positive Blood Stream Infection in ELBW Infants[J]. Neonatology, 2017, 112(4): 354-358.

[3] 王宁, 刘利胜. 降钙素原与中性粒细胞和淋巴细胞计数比值对肿瘤患者细菌感染预测价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(8): 71-74.

[4] 陈洁, 周小洁, 王晓蓉, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值预测脓毒症患者预后的价值研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(5): 533-537.

[5] Zhou H, Li Y, Gui H, et al. Antagonism of Integrin CD11b Affords Protection against Endotoxin Shock and Polymicrobial Sepsis via Attenuation of HMGB1 Nucleocytoplasmic Translocation and Extracellular Release[J]. J Immunol, 2018, 200(5): 1771-1780.

[6] 宋莹, 李世朋, 焦伟伟, 等. 血清HMGB1、TGFβ1及GP73检测对脓毒症并发肝损伤预后的评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(6): 457-461.

[7] 李伟, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 252.

[8] Yang H, Liu H, Zeng Q, et al. Inhibition of HMGB1/RAGE-mediated endocytosis by HMGB1 antagonist box A, anti-HMGB1 antibodies, and cholinergic agonists suppresses inflammation[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 13.

[9] Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 302-314.

[10] 徐玉秀, 张成伟, 鹿勇, 等. 血常规参数, 血浆D-二聚体在败血症诊断及预后应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(1): 64-68.

[11] Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, et al. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns[J]. Pediatr Res, 2017, 81(2): 329-334.

[12] Qiu P, Wang L, Ni J, et al. Associations between HMGB1 gene polymorphisms and susceptibility and clinical outcomes in Chinese Han sepsis patients[J]. Gene, 2019, 687(1): 23-29.

[13] Shao WX, Yu DJ, Zhang WY, et al. Clinical Significance of IL-6 in the Diagnosis of Sepsis and Discriminating Sepsis Induced by Gram-Negative Bacteria[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(8): 1.

[14] 张瑾, 曲东, 任晓旭, 等. 降钙素原对新生儿败血症病情及预后的评估[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(16): 1267-1272.

[15] 陈洁, 周小洁, 王晓蓉, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值预测脓毒症患者预后的价值研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(5): 533-537.

[16] 邓永红, 王璟, 王晓莉, 等. 外周血HMGB1、sTLR4表达与亚临床绒毛膜羊膜炎相关胎膜早破及早发型败血症的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(12): 33-38.



## 血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 对晚期肺腺癌贝伐珠单抗联合化疗疗效及预后的预测价值

王浩杰<sup>1\*</sup> 陈晓蛟<sup>2</sup> 刘源源<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨血清碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、低氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、白细胞介素6(IL-6)对贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期肺腺癌(LUAD)疗效及预后的预测价值。**方法** 选取2017年1月至2019年6月南京市胸科医院及南京医科大学附属江宁医院收治的晚期LUAD患者80例,予以贝伐珠单抗联合化疗治疗,应用ELISA方法测定治疗前血清bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6水平,根据治疗效果将患者分为非缓解患者(A组)、缓解患者(B组),分析血清bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6水平与患者临床疗效及预后的关系。**结果** A组血清bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6水平明显高于B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic回归分析提示血清bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6水平是影响治疗效果的独立因素( $P<0.05$ )。根据ROC曲线分析,血清bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6预测疗效的曲线下面积(AUC)分别为0.822、0.844、0.833,三者联合预测的AUC为0.894( $P<0.05$ )。血清bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6高表达组与低表达组中位PFS比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。COX风险回归分析显示,血清bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6是影响晚期LUAD预后的独立因素( $P<0.05$ )。**结论** 血清bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6水平低提示贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期LUAD疗效及预后良好,有助于预测患者疗效及预后,且三者联合预测疗效效果更佳。

**[关键词]** 碱性成纤维细胞生长因子;低氧诱导因子1 $\alpha$ ;白细胞介素6;肺腺癌;贝伐珠单抗;治疗效果

### Predictive value of serum bFGF, HIF - 1 $\alpha$ , IL - 6 on the efficacy and prognosis of bevacizumab combined chemotherapy in advanced lung adenocarcinoma

WANG Haojie<sup>1\*</sup>, CHEN Xiaojiao<sup>2</sup>, LIU Yuanyuan<sup>1</sup>

(1. Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University; Nanjing Chest Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210029; 2. Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 211100)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the prognostic value of serum basic fibroblast growth factor (bFGF), hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) on bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced lung adenocarcinoma (LUAD). **Methods** A total of 80 patients with advanced LUAD who were admitted to Nanjing Chest Hospital and Jiangning Hospital affiliated to Nanjing Medical University from January 2017 to June 2019 were selected and treated with bevacizumab combined with chemotherapy. Serum bFGF, HIF-1 $\alpha$  and IL-6 levels before treatment were determined by ELISA. Patients were divided into non-remission group (group A) and remission group (group B) according to the treatment effect, and the relationship between serum bFGF, HIF-1 $\alpha$ , IL-6 levels and clinical efficacy and prognosis were analyzed. **Results** The levels of serum bFGF, HIF-1 $\alpha$  and IL-6 in group A were significantly higher than those in group B, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that serum bFGF, HIF-1 $\alpha$  and IL-6 levels were independent factors affecting the therapeutic effect ( $P<0.05$ ).

基金项目:南京市卫健委课题(ZKX17046)

作者单位:1. 南京医科大学附属脑科医院;南京市胸科医院,江苏,南京 210029

2. 南京医科大学附属江宁医院,江苏,南京 211100

\*通信作者:王浩杰, E-mail: whjjs8466@163.com

According to ROC curve analysis, the AUC of serum bFGF, HIF-1 $\alpha$  and IL-6 was 0.822, 0.844 and 0.833, respectively, and the AUC of serum bFGF, HIF-1 $\alpha$  and IL-6 was 0.894. The median PFS of bFGF, HIF-1 $\alpha$  and IL-6 in high expression group and low expression group were significantly different ( $P<0.05$ ). COX risk regression analysis showed that serum bFGF, HIF-1 $\alpha$  and IL-6 were independent factors affecting the prognosis of late LUAD ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The low levels of serum bFGF, HIF-1 $\alpha$  and IL-6 suggest that bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced LUAD has a good curative effect and prognosis, which is helpful to predict the curative effect and prognosis of patients, and the combination of the three is better in predicting the curative effect.

**[KEY WORDS]** Basic fibroblast growth factor; Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ ; Interleukin-6; Lung adenocarcinoma cells; Bevacizumab; Therapeutic effect

肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)是非小细胞肺癌的最常见组织学亚型<sup>[1]</sup>,多数患者确诊时已处于晚期,肿瘤控制率偏低,贝伐珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,可以抑制血管内皮生长因子与其受体发生作用,阻止肿瘤血管生成,联合化疗治疗 LUAD 具有一定的疗效<sup>[2-3]</sup>,但因逐渐出现的耐药性使受益人群有限。因此,探索能有效预测其治疗效果及预后的因子非常重要。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)具有促进血管新生的效果,其表达升高可能引起 VEGF 抑制剂耐药<sup>[4]</sup>。低氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )与恶性肿瘤发生、转移、血管形成有关<sup>[5]</sup>。白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)是一种来源于单核巨噬细胞的多功能因子,对肿瘤细胞血管生成、肿瘤细胞耐药有着重要影响<sup>[6]</sup>。然而关于 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 对晚期 LUAD 贝伐珠单抗治疗效果的预测研究较少,基于此,本研究尝试分析三者对晚期 LUAD 贝伐珠单抗联合化疗临床疗效及预后的预测作用。详情如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2019 年 6 月南京市胸科医院及南京医科大学附属江宁医院收治的晚期 LUAD 患者 80 例,予以贝伐珠单抗联合培美曲塞/顺铂方案治疗,纳入标准:①符合 LUAD 诊断标准<sup>[7]</sup>,TNM 分期<sup>[8]</sup>为 III 期-IV 期;②至少有 1 个可测量病灶;③美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)<sup>[9]</sup>评分 $\leq 2$ 分。排除标准:①有咯血症状、出血倾向或者肿瘤位于大血管附近者;②入组前 1 月内曾接受过大手术,或者手术伤口尚未愈合者;③合并感染者;④合并严重心肝肾等其他重要脏器病变者;⑤合并其他部位

恶性肿瘤者;⑥存在贝伐珠单抗、化疗治疗不耐受者。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

### 1.2 方法

①基线资料收集:收集所有患者年龄、性别、吸烟史、ECOG 评分、TNM 分期。②治疗方法:所有患者均接受贝伐珠单抗联合培美曲塞/顺铂化疗方案治疗,即贝伐珠单抗 7.5 mg/kg 静滴, d1;培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 静滴, d1;顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 静滴, d1~d3。21 天为 1 个周期,连续应用 4 个化疗周期后评判近期疗效。③检测方法:在治疗前抽取患者清晨空腹外周静脉血 5 mL,以 3 000 rpm/min 离心 15 min(离心半径 10 cm),取上清液,-80℃冰箱低温保存。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 水平,ELISA 试剂盒由 Elabscience 提供,操作流程严格按照试剂盒说明书执行。

### 1.3 疗效评价

每治疗 2 周期或者怀疑肿瘤进展评估患者的疗效,根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)(1.1 版)<sup>[10]</sup>疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)纳入非缓解组(A 组),将完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)纳入缓解组(B 组),无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为从贝伐珠单抗联合化疗治疗开始到肿瘤进展或患者死亡时间。

### 1.4 随访

本研究采用电话、微信、门诊或者住院病历的方式进行随访,最后随访时间为 2020 年 12 月。

### 1.5 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 23.0 处理数据,计量资料采取以( $\bar{x} \pm s$ )描述,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料用  $n(\%)$  描述,采用  $\chi^2$  检验;采用

Logistic 回归分析治疗效果的影响因素;绘制 ROC 曲线得到 AUC;生存分析采用 Kaplan-Meier(K-M) 法,采用 Cox 回归模型分析预后因素。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 A、B 组基线资料及血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 比较

两组年龄、性别、吸烟史、TNM 分期比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 及 ECOG 评分比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组基线资料及血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 对比  
[ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

Table 1 Comparison of baseline data and serum bFGF, HIF-1 $\alpha$ , IL-6 between the two groups [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

特征	A 组 ( $n=31$ )	B 组 ( $n=49$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别				
男	20(64.52)	33(67.34)	0.074	0.794
女	11(35.48)	16(32.65)		
年龄(岁)				
<60	16(61.61)	28(57.14)	0.241	0.628
$\geq 60$	15(48.39)	21(42.86)		
吸烟史				
有	17(54.84)	23(46.94)	0.473	0.491
无	14(45.16)	26(53.06)		
ECOG 评分(分)				
0~1	23(74.19)	46(93.88)	6.203	0.013
2	8(25.81)	3(6.12)		
TNM 分期				
III 期	12(38.71)	20(40.82)	0.042	0.851
IV 期	19(61.29)	29(59.18)		
bFGF(ng/L)	47.53 $\pm$ 6.72	39.55 $\pm$ 5.52	5.796	<0.001
HIF-1 $\alpha$ (ng/mL)	1.86 $\pm$ 0.30	1.45 $\pm$ 0.28	6.255	<0.001
IL-6(pg/mL)	53.91 $\pm$ 7.31	45.69 $\pm$ 5.18	5.883	<0.001

### 2.2 治疗效果影响因素的 Logistic 回归方程分析

Logistic 回归方程分析结果显示,血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 与治疗效果有关( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 治疗效果影响因素的 Logistic 回归方程分析

Table 2 Logistic regression equation analysis of factors affecting the treatment effect

影响因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$	OR 值	95%CI	$P$ 值
bFGF	-0.283	0.114	6.163	0.753	0.602~0.942	0.013
HIF-1 $\alpha$	-6.914	2.159	10.254	0.001	0.000~0.068	0.001
IL-6	-0.313	0.106	8.679	0.732	0.595~0.901	0.003

### 2.3 血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 预测治疗效果

以 A 组作为阳性样本,以 B 组作为阴性样本,绘制 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 预测治疗效果的 ROC,结果显示血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 预测治疗效果的 AUC 依次为 0.822、0.844、0.833,三者联合预测治疗效果的 AUC 为 0.894( $P<0.05$ )。见表 3、图 1。

表 3 血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 预测治疗效果的 ROC 分析  
Table 3 ROC analysis results of serum bFGF, HIF-1 $\alpha$ , IL-6 predicting therapeutic effects

指标	AUC	95%CI	cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	$P$ 值
bFGF	0.822	0.721~0.902	>44.52 ng/L	85.71	67.74	<0.05
HIF-1 $\alpha$	0.844	0.773~0.927	>1.65 ng/mL	81.63	77.42	<0.05
IL-6	0.833	0.732~0.912	>48.84 pg/mL	77.55	80.65	<0.05
联合	0.894	0.815~0.952		83.67	83.87	<0.05

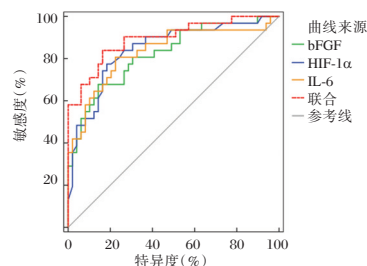


图 1 血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 预测治疗效果的 ROC  
Figure 1 ROC of serum bFGF, HIF-1 $\alpha$ , IL-6 to predict therapeutic effect

### 2.4 血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 不同表达水平患者 PFS 生存曲线比较

以 ROC 分析各指标 cut-off 值为分界,将患者分为 bFGF 高表达(>44.52 ng/L)与低表达( $\leq 44.52$  ng/L)组、HIF-1 $\alpha$  高表达(>1.65 ng/mL)与低表达( $\leq 1.65$  ng/mL)组、IL-6 高表达(>48.84 pg/mL)与低表达( $\leq 48.84$  pg/mL)组,bFGF 高表达组与低表达组的中位 PFS 分别为 6 个月(95%CI: 4.52~7.48)和 10 个月(95%CI: 8.91~11.09),HIF-1 $\alpha$  高表达组与低表达组的中位 PFS 分别为 7 个月(95%CI: 5.80~8.20)和 11.00 个月(95%CI: 9.71~12.29),IL-6 高表达组与低表达组中位 PFS 分别为 7 个月(95%CI: 5.78~8.22)和 11 个月(95%CI: 9.67~12.33),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 2。

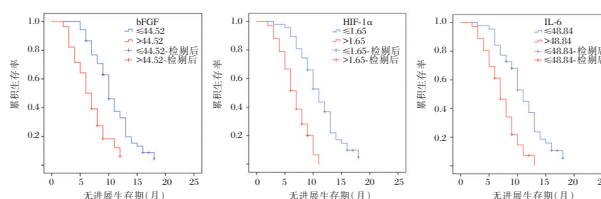


图 2 血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 不同表达水平组的无进展生存曲线图  
Figure 2 Progression-free survival curve of groups with different levels of serum bFGF, HIF-1 $\alpha$  and IL-6

### 2.5 影响晚期 LUAD 患者预后因素分析

单因素分析显示年龄、性别、吸烟史与患者 PFS 无关,ECOG 评分、TNM 分期、bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、

IL-6 与患者 PFS 有关,将对预后有影响的因素引入 Cox 模型进行多因素分析,结果显示 ECOG 评分、TNM 分期、bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 均是患者 PFS 的独立影响因素( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 影响晚期 LUAD 患者预后单因素和多因素 COX 回归分析

Table 4 Univariate and multivariate COX regression analysis on prognosis of patients with advanced LUAD

变量	单因素分析					多因素分析				
	回归系数	标准误	HR 值	95%CI	P 值	回归系数	标准误	HR 值	95%CI	P 值
年龄	-0.107	0.241	0.898	0.56-1.441	0.657					
性别	-0.296	0.267	0.744	0.441-1.255	0.268					
吸烟史	-0.093	0.242	0.911	0.567-1.465	0.700					
ECOG 评分	-1.685	0.375	0.185	0.089-0.387	<0.001	-1.535	0.423	0.215	0.094-0.494	<0.001
TNM 分期	-0.886	0.284	0.412	0.237-0.719	0.002	-0.739	0.292	0.477	0.269-0.847	0.011
bFGF	1.077	0.278	2.936	1.704-5.058	<0.001	0.935	0.311	2.547	1.386-4.683	0.003
HIF-1 $\alpha$	1.359	0.293	3.893	2.191-6.919	<0.001	0.911	0.323	2.486	1.321-4.679	0.005
IL-6	1.06	0.267	2.886	1.71-4.87	<0.001	0.703	0.291	2.02	1.141-3.576	0.016

### 3 讨论

肿瘤新生血管为肿瘤生长提供了丰富的营养和氧气,机体内 VEGF、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等可以调控肿瘤血管生成,当抗血管生成药物阻断 VEGF/VEGFR 参与的信号通路时,新生血管生成受阻,肿瘤处于缺血、缺氧状态,肿瘤微环境发生改变,FGF 等介导的信号通路便被激活,引起血管新生,导致肿瘤复发、转移<sup>[11]</sup>,此可能是影响贝伐珠单抗治疗效果及预后的重要原因。bFGF 是 FGF 家族的主要成员,是一种重要的促血管生成因子,可以上调 JAK/STAT3 通路,促进血管生成,在肿瘤细胞增殖、耐药及新生血管形成等过程中扮演着重要角色<sup>[12-13]</sup>。本研究经对比显示,晚期 LUAD 非缓解组 bFGF 明显高于缓解组,应用 ROC 曲线分析,当 cut-off 值设定为 44.52 ng/L 时,bFGF 预测贝伐珠单抗联合化疗治疗效果的 AUC 为 0.822,灵敏度、特异度分别为 85.71%、67.74%,提示 bFGF 具有预测患者治疗效果的潜力,进一步生存分析显示,bFGF 高表达组中位 PFS 明显短于低表达组,与 Hu 等<sup>[14]</sup>研究结果一致,Cox 多因素分析显示 bFGF 是晚期 LUAD 患者预后的独立影响因素,进一步印证了上述推测。

HIF-1 $\alpha$  是低氧诱导因子家族中最早发现的蛋白因子,在低氧微环境中,HIF-1 $\alpha$  蛋白稳定性显著增加,与 HIF-1 $\beta$  结合,调节着下游信号通路如 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 等,诱导肿瘤血管新生,促进肿瘤细胞侵袭转移<sup>[15]</sup>。研究还发现<sup>[16]</sup>,在乏氧的状态下,肺癌细胞可通过 HIF-1 $\alpha$ /ETS-1 通路及 PI3K/AKT/mTOR 通路参与内皮样细胞生成,此内皮样细胞对贝伐单抗耐药,且可以促使肿瘤细胞增殖、迁移

及血管新生,介导贝伐珠单抗耐药。本研究显示,非缓解组 HIF-1 $\alpha$  较缓解组明显升高,绘制 ROC 曲线发现 HIF-1 $\alpha$  预测贝伐珠单抗联合化疗治疗效果的 AUC 达 0.844,应用生存曲线分析发现 HIF-1 $\alpha$  高表达组中位 PFS 明显缩短,与韩聃等<sup>[16]</sup>研究结果基本一致,可见 HIF-1 $\alpha$  可较好的预测贝伐珠单抗联合化疗治疗效果、评估预后。

IL-6 是一种多效性细胞因子,可以调节肿瘤微环境,激活 gp130/JAK/STAT3 信号通路,在肿瘤细胞生长及肿瘤血管生成中发挥重要作用<sup>[17-19]</sup>。唐和孝等<sup>[20]</sup>研究发现 IL-6 可上调抗凋亡蛋白-三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2 的表达,激活 NF- $\kappa$ B 通路中毛细血管扩张性共济失调突变基因,从而降低肿瘤细胞对贝伐珠单抗的敏感性。本研究发现,非缓解组 IL-6 较缓解组高,Logistic 回归分析提示 IL-6 是影响治疗效果的独立危险因素,通过生存曲线显示血清 IL-6 高表达组预后不良,与 Middleton 等<sup>[21]</sup>研究结果一致,推测 IL-6 有望成为预测患者治疗效果及预后的潜在因子。另外本研究尝试采取联合预测方式,结果显示,三者联合预测晚期 LUAD 贝伐珠单抗联合化疗治疗效果的 AUC 为 0.894,大于上述指标单一预测,提示三者联合检测可为临床预测晚期 LUAD 贝伐珠单抗联合化疗临床疗效提供更有效的帮助。

综上所述,血清 bFGF、HIF-1 $\alpha$ 、IL-6 水平低提示贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期 LUAD 疗效及预后良好,有助于预测患者疗效及预后,且三者联合预测患者疗效效果更佳。但本研究病例来源较单一,样本量偏少,可能造成研究数据存在一定偏移,仍需开展多中心、大样本的临床研究来验证,以为临床工作提供更科学有效的指导。

参考文献

- [1] 施辰,曹海霞,徐陈欣,等.长链非编码RNA PAPP-AS1在人肺腺癌细胞铂类耐药中的作用[J].江苏大学学报(医学版),2020,30(3):215-220.
- [2] Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, et al. Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non - Small - Cell Lung Cancer: ECOG- ACRI5508[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(26):2360-2367.
- [3] 韩磊,张颖,张志国,等.贝伐珠单抗联合培美曲塞治疗老年晚期肺腺癌的临床疗效及对机体免疫功能的影响[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(12):1460-1464.
- [4] He L, Meng Y, Zhang Z, et al. Downregulation of basic fibroblast growth factor increases cisplatin sensitivity in A549 non - small cell lung cancer cells [J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(7):1519-1524.
- [5] 向春丽,张宜婧,沈利,等.低氧诱导因子-1 $\alpha$ 在血液系统恶性肿瘤中的研究进展[J].中国输血杂志,2021,34(7):788-792.
- [6] Caetano MS, Zhang H, Cumpian AM, et al. IL-6 blockade reprograms the lung tumor microenvironment to limit the development and progression of K-ras-mutant lung cancer [J]. Cancer Res, 2016, 76(11):3189-3199.
- [7] Jin JK, Ahn HJ, Park Y. Performances of CYFRA 21-1, Carcinoembryonic Antigen and Their Combination for Lung Cancer Diagnosis [J]. Laborat Med Online, 2020, 28(19):149-152.
- [8] 叶波,赵珩.第八版国际肺癌TNM分期修订稿解读[J].中国肺癌杂志,2016,19(6):337-342.
- [9] Azam F, Latif MF, Farooq A, et al. Performance status assessment by using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals[J]. Case Rep Oncol, 2019, 12(3):728-736.
- [10] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [11] Zhao M, Yu Z, Li Z, et al. Expression of angiogenic growth factors VEGF, bFGF and ANG in colon cancer after bevacizumab treatment in vitro: a potential self-regulating mechanism [J]. Oncology Reports, 2017, 37(1):601-607.
- [12] Tzeng HE, Chen PC, Lin KW, et al. Basic fibroblast growth factor induces VEGF expression in chondrosarcoma cells and subsequently promotes endothelial progenitor cell-primed angiogenesis [J]. Clin Sci (Lond), 2015, 129(2):147-158.
- [13] Zhao M, Gao FH, Wang JY, et al. JAK2/STAT3 signaling pathway activation mediates tumor angiogenesis by upregulation of VEGF and bFGF in non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2011, 73(3):366-374.
- [14] Hu M, Hu Y, He J, et al. Prognostic value of basic fibroblast growth factor (bFGF) in lung cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0147374.
- [15] Michan S, Juan AM, Hurst CG, et al. Sirtuin1 over-expression does not impact retinal vascular and neuronal degeneration in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. PLoS One, 2014, 9(1):e85031.
- [16] 韩聃. HIF-1 $\alpha$ /ETS-1正反馈通路诱导肺癌细胞内皮样转化-贝伐单抗耐药新的机制研究[D].华中科技大学,2016.
- [17] 张桐硕,张子越,李伟鑫,等.白细胞介素6对卵巢癌恶性演进的影响[J].中国综合临床,2020,36(2):177-180.
- [18] 姜少杰,梁仕睿,张雪芹,等.IL-6/IL-6受体轴及其靶向抑制剂研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2019,35(6):569-574.
- [19] Min S, Jin Y, Hou CY, et al. Bacterial tRNAase-Based Gene Therapy with Poly( $\beta$ -Amino Ester) Nanoparticles for Suppressing Melanoma Tumor Growth and Relapse [J]. Adv Healthc Mater, 2018, 7(16):1800052.
- [20] 唐和孝,白玉泉,申武林,等.白介素6在肺癌中的作用研究进展[J].浙江大学学报(医学版),2018,47(6):659-664.
- [21] Middleton K, Jones J, Lwin Z, et al. Interleukin-6: An angiogenic target in solid tumours [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2014, 89(1):129-139.

(上接第2020页)

- [17] Collins CD, Kara B, Taeyong S, et al. Analysis to determine cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis [J]. Am J Health Syst Pharm, 2019, 76(16):1219-1225.
- [18] Ni J, Wang H, Li Y, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis: A secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study [J]. Medicine, 2019, 98(46):e18029.
- [19] Gregoire M, Tadie JM, Uhel F, et al. HMGB1 induces neutrophil dysfunction in experimental sepsis and in patients who survive septic shock [J]. J Leukoc Biol, 2017, 101(6):1281-1287.
- [20] Wan F WMS, Ralib AM, Abdullah NZ, et al. Sepsis mortality score for the prediction of mortality in septic patients [J]. J Crit Care, 2018, 43(20):163-168.

## 血清 miR-543、miR-25-3p、miR-370 在肺癌中表达及意义

郑波\* 王琪 陈萍 葛宏雷

**[摘要]** **目的** 探讨血清微小RNA-370(miR-370)、微小RNA-25-3p(miR-25-3p)、微小RNA-543(miR-543)在肺癌患者中的表达及意义。**方法** 选取2018年8月至2020年8月盘锦辽油宝石花医院收治的82例肺癌患者(肺癌组)、40例肺部良性肿瘤患者(良性组)及40例健康体检人群(对照组),比较各组miR-370、miR-25-3p、miR-543,采用受试者工作特征曲线(ROC)及ROC下面积(AUC)分析miR-370、miR-25-3p、miR-543诊断肺癌价值,比较不同病理特征患者miR-370、miR-25-3p、miR-543,采用Spearman分析miR-370、miR-25-3p、miR-543与T分期、分化程度相关性,采用多因素Logistic回归方程分析疗效的相关影响因素。**结果** 肺癌组miR-370、miR-543低于对照组,miR-25-3p高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );肺癌组不同T分期、分化程度、淋巴结转移、远处转移患者miR-370、miR-25-3p、miR-543比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );miR-370、miR-543与T分期呈负相关,与分化程度呈正相关( $P<0.05$ );miR-25-3p与T分期呈正相关,与分化程度呈负相关( $P<0.05$ );miR-370、miR-25-3p、miR-543诊断肺癌的AUC分别为0.775、0.826、0.843,miR-370、miR-25-3p联合miR-543诊断肺癌的AUC为0.942( $P<0.05$ )。**结论** miR-370、miR-543在肺癌中表达降低,miR-25-3p在肺癌中表达升高,可作为肺癌诊断标志物,并有助于肺癌患者病理特征的评估,从而为临床诊治疾病提供参考信息。

**[关键词]** miR-370; miR-25-3p; miR-543; 肺癌; 诊断效能; 疗效

### Expression and significance of serum miR-543, miR-25-3p, miR-370 in lung cancer

ZHENG Bo\*, WANG Qi, CHEN Ping, GE Honglei

(Department of Thoracic and Cardiac Surgery, Liaoyou Baoshihua Hospital, Panjin, Liaoning, China, 124010)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression and significance of serum microRNA-370(miR-370), microRNA-25-3p(miR-25-3p) and microRNA-543(miR-543) in patients with lung cancer. **Methods** 82 patients with lung cancer (lung cancer group), 40 patients with benign lung tumors (benign group), and 40 healthy people (control group) who were admitted to Panjin Liaoyou Baoshihua Hospital from August 2018 to August 2020 were selected to compare the miR of each group -370, miR-25-3p, miR-543, using receiver operating characteristic curve (ROC) and area under ROC (AUC) to analyze the diagnostic value of miR-370, miR-25-3p, miR-543 in lung cancer. Spearman was used to analyze the correlation between miR-370, miR-25-3p, miR-543 and T staging and degree of differentiation, and the multivariate Logistic regression equation is used to analyze the related influencing factors of curative effect. **Results** miR-370 and miR-543 in the lung cancer group were lower than those in the control group, and miR-25-3p was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). Comparing miR-25-3p and miR-543, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). miR-370 and miR-543 were negatively correlated with T staging, and positively correlated with the degree of differentiation ( $P<0.05$ ). miR-25-3p is positively correlated with T staging, and negatively correlated

基金项目:辽宁省教育厅科学研究经费项目(JYTYLXY202012)

作者单位:盘锦辽油宝石花医院胸心外科,辽宁,盘锦124010

\*通信作者:郑波, E-mail:chenxing0127@163.com

with the degree of differentiation ( $P < 0.05$ ). The AUCs of miR-370, miR-25-3p, and miR-543 for the diagnosis of lung cancer were 0.775, 0.826, 0.843, respectively, and the AUC of miR-370, miR-25-3p combined with miR-543 for the diagnosis of lung cancer was 0.942. **Conclusion** The expression of miR-370 and miR-543 is decreased in lung cancer, and the expression of miR-25-3p is increased in lung cancer. They can be used as diagnostic markers for lung cancer and help to evaluate the pathological characteristics of lung cancer patients, thereby providing reference for clinical diagnosis and treatment of diseases.

**[KEY WORDS]** miR-370; miR-25-3p; miR-543; Lung cancer; Diagnostic efficacy; Curative effect

2018年我国新增肺癌约有77.4万,约有69万人死于肺癌,已成为我国发病率与病死率最高的癌症之一<sup>[1]</sup>。由于侵袭性高,且早期无特异性症状,导致大多患者就诊时已处于晚期,丧失外科手术治疗时机,不得不采用以化疗、靶向治疗等为主的干预方案,严重危害患者生命健康,因此研究肺癌诊断及非手术治疗效果预测标志物意义重大。病理活检是诊断肺癌的金标准,但具有有创性,不适宜于大样本量人群的初步筛查,而关于肺癌非手术治疗效果的预测方法目前尚处于探索阶段。微小RNA-370(microRNA-370, miR-370)、微小RNA-25-3p(microRNA-25-3p, miR-25-3p)、微小RNA-543(microRNA-543, miR-543)均为内源性非编码RNA,体外研究<sup>[2]</sup>表明,应用miR-370模拟物上调miR-370表达,肺癌细胞的生长活性受到显著抑制,且其凋亡水平显著升高;miR-25-3p在子宫内膜腺癌组织中呈高表达,能抑制癌细胞凋亡,促进癌细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[3]</sup>;miR-543能抑制乳腺癌细胞增殖和侵袭,抑制癌细胞的恶性生物学行为<sup>[4]</sup>。而现阶段关于外周血miR-370、miR-25-3p、miR-543诊断肺癌的价值及临床意义尚未阐明。本研究对此进行探讨,旨在为临床诊治肺癌提供参考,报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选取2018年8月至2020年8月盘锦辽油宝石花医院胸心外科收治的82例肺癌患者(肺癌组)、40例肺部良性肿瘤患者(良性组)及40例健康体检人群(对照组)。其中肺癌组女40例,男42例,年龄平均( $60.69 \pm 11.03$ )岁,体质指数平均( $23.77 \pm 1.52$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;良性组(包括肺错构瘤19例,炎性假瘤15例,支气管平滑肌瘤6例)女25例,男15例,年龄平均( $59.72 \pm 11.02$ )岁,体质指数平均( $23.45 \pm 1.69$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;对照组女23例,男17例,年龄平均( $58.16 \pm 10.89$ )岁,体质指数平均( $23.22 \pm$

$1.70$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。各组性别、年龄等资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

纳入标准:①肺癌的诊断参考《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》<sup>[5]</sup>;②首次确诊,无相关治疗史。排除标准:①血液系统疾病者;②有化疗禁忌症者;③未完成治疗者;④合并其他系统原发性恶性肿瘤者。本研究获医院伦理委员会审核通过,患者及家属自愿签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集性别、体质指数、年龄、肺癌家族史资料,并收集肺癌患者T分期、分化程度、淋巴结转移、远处转移、病理类型资料。

#### 1.2.2 miR-370、miR-25-3p、miR-543检测

于治疗前采集外周血5 mL,采用实时荧光定量聚合酶链反应法检测miR-370、miR-25-3p、miR-543,miR-370上下游引物分别为5'-TAGCCTGCTGGGGTGGAA-3'、5'-TATGGTTTTGACGACTGTGTGAT-3';miR-25-3p上下游引物分别为5'-CCGAGCTCTTCAGTGCTCTGCATACA-3'、5'-GCTCTAGATAAAAATAGCATTGCCAGT-3';miR-543上游引物为5'-GTGCTCGGTTTTGTAGGCAGT-3',下游引物为5'-GTGCCTTGTTTTGATGGCAG-3';内参U6上下游引物分别为5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3'、5'-GGAACGCTTCACGAA TTTG-3',以相对内参表达量作为靶基因表达量,试剂盒购于大连宝生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

### 1.3 统计学方法

数据采用SPSS 22.0分析,计量资料符合正态分布的以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较以单因素方差分析,两两比较以LSD- $t$ 检验,组间比较行独立样本 $t$ 检验,计数资料用 $n(\%)$ 表示, $\chi^2$ 检验,采用Spearman分析miR-370、miR-25-3p、miR-543与T分期、分化程度关系,采用受试者工作特征曲线(ROC)及ROC下面积(AUC)分析miR-370、miR-25-3p、

miR-543 诊断肺癌价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组一般资料比较

各组性别、体质量指数、年龄、肺癌家族史比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

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

Table 1 Comparison of general information of each group  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )	年龄 (岁)	肺癌 家族史
肺癌组	82	42/40	23.77±1.52	60.69±11.03	5(6.10)
良性组	40	15/25	23.45±1.69	59.72±11.02	2(5.00)
对照组	40	17/23	23.22±1.70	58.16±10.89	1(2.50)
<i>F</i> / $\chi^2$ 值		2.256 <sup>a</sup>	1.686 <sup>b</sup>	0.714 <sup>b</sup>	0.742 <sup>a</sup>
<i>P</i> 值		0.324	0.189	0.491	0.690

注:<sup>a</sup>表示 $\chi^2$ 检验,<sup>b</sup>表示*F*检验。

### 2.2 各组 miR-370、miR-25-3p、miR-543 比较

肺癌组 miR-370、miR-543 低于良性组、对照组,miR-25-3p 高于良性组、对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.2 不同病理特征患者 miR-370、miR-25-3p、miR-543 比较

肺癌组不同 T 分期、分化程度、淋巴结转移、远处转移、病理类型患者 miR-370、miR-25-3p、miR-543 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.3 miR-370、miR-25-3p、miR-543 与 T 分期、分化程度关系

应用 Spearman 进行相关性分析,结果显示,miR-370、miR-543 与 T 分期负相关,与分化程度呈

表2 各组 miR-370、miR-25-3p、miR-543 比较  $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of miR-370, miR-25-3p, miR-543 in each group  $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	miR-370	miR-25-3p	miR-543
肺癌组	82	0.59±0.19	2.04±0.63	0.64±0.20
良性组	40	0.87±0.30 <sup>a</sup>	1.20±0.44 <sup>a</sup>	0.98±0.29 <sup>a</sup>
对照组	40	0.92±0.27 <sup>a</sup>	1.15±0.39 <sup>a</sup>	1.03±0.32 <sup>a</sup>
<i>F</i> 值		38.960	52.874	41.172
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与肺癌组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

正相关( $P < 0.05$ );miR-25-3p 与 T 分期呈正相关,与分化程度呈负相关( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 相关性分析

Table 4 Correlation analysis

指标	miR-370		miR-25-3p		miR-543	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
T 分期	-0.698	<0.001	0.729	<0.001	-0.802	<0.001
分化程度	0.726	<0.001	-0.655	<0.001	0.707	<0.001

### 2.4 miR-370、miR-25-3p、miR-543 诊断肺癌价值

以肺癌组为阳性样本,良性组为阴性样本,绘制各指标诊断肺癌价值,结果显示,miR-370 诊断肺癌的 AUC 为 0.775,miR-25-3p 诊断肺癌的 AUC 为 0.826,miR-543 诊断肺癌的 AUC 为 0.843;应用 SPSS 软件的联合应用 ROC 理论模式,构建各指标联合诊断肺癌的 ROC 模型,结果显示,miR-370、miR-25-3p 联合 miR-543 诊断肺癌的 AUC 为 0.942 (95%CI:0.902~0.981)( $P < 0.05$ )。见表5、图1。

## 3 讨论

miR-370 由高等真核生物基因组编码,通过核酸序列的互补性结合到特定的靶 mRNA 上,从而

表3 不同病理特征患者 miR-370、miR-25-3p、miR-543 比较

Table 3 Comparison of miR-370, miR-25-3p, miR-543 in patients with different pathological characteristics

病理特征	例数	miR-370	<i>t</i> / <i>F</i> 值	<i>P</i> 值	miR-25-3p	<i>t</i> / <i>F</i> 值	<i>P</i> 值	miR-543	<i>t</i> / <i>F</i> 值	<i>P</i> 值	
T 分期	T1	17	0.81±0.17	49.169	<0.001	1.03±0.33	78.977	<0.001	0.91±0.22	41.570	<0.001
	T2	28	0.69±0.15 <sup>a</sup>			1.64±0.51 <sup>a</sup>			0.72±0.13 <sup>a</sup>		
	T3	21	0.52±0.13 <sup>ab</sup>			2.01±0.62 <sup>ab</sup>			0.53±0.15 <sup>ab</sup>		
	T4	16	0.27±0.08 <sup>abc</sup>			3.85±0.73 <sup>abc</sup>			0.36±0.10 <sup>abc</sup>		
分化程度	高分化	29	0.81±0.17	91.212	<0.001	1.37±0.35	84.166	<0.001	0.89±0.19	92.472	<0.001
	中分化	30	0.60±0.12 <sup>d</sup>			1.85±0.46 <sup>d</sup>			0.65±0.14 <sup>d</sup>		
	低分化	23	0.30±0.10 <sup>de</sup>			3.13±0.67 <sup>de</sup>			0.31±0.11 <sup>de</sup>		
淋巴结转移	否	53	0.65±0.16	5.094	<0.001	1.51±0.40	12.155	<0.001	0.77±0.22	8.385	<0.001
	是	29	0.48±0.11			3.01±0.72			0.40±0.12		
远处转移	否	63	0.66±0.15	7.971	<0.001	1.26±0.39	24.818	<0.001	0.79±0.13	21.408	<0.001
	是	19	0.36±0.12			4.63±0.82			0.14±0.04		
病理类型	腺癌	37	0.58±0.17	0.513	0.609	1.98±0.49	0.926	0.357	0.66±0.19	1.035	0.304
	鳞癌	45	0.60±0.18			2.09±0.57			0.62±0.16		

注:与 T1 分期比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 T2 分期比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 T3 分期比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与高分化比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ;与中分化比较,<sup>e</sup> $P < 0.05$ 。



表5 ROC分析数据

Table 5 ROC analysis data

指标	AUC	95%CI	cut-off值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P值
miR-370	0.775	0.675~0.875	≤0.75	89.02	62.50	<0.001
miR-25-3p	0.826	0.754~0.898	>1.65	69.51	92.50	<0.001
miR-543	0.843	0.768~0.918	≤0.74	78.05	80.00	<0.001
联合	0.942	0.902~0.981		86.59	92.50	<0.001

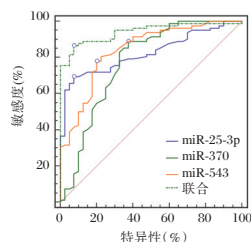


图1 miR-370、miR-25-3p、miR-543 诊断肺癌价值

Figure 1 The diagnostic value of miR-370, miR-25-3p, miR-543 in lung cancer

影响细胞功能和生长发育<sup>[6-7]</sup>。赵文苹等<sup>[8]</sup>报道,肺癌组织 miR-370 高表达率低于癌旁组织,miR-370 高表达患者生存率明显高于低表达患者,呈现出抑癌因子作用,本研究观点与之相似,但本研究检测标本为外周血,提示外周血 miR-370 与癌组织 miR-370 具有同步性,在肺癌患者中表达低于正常人群,有助于肺癌的诊断,即无需有创性获得癌组织标本,通过检测外周血 miR-370 表达即能为肺癌的诊断提供参考。有资料<sup>[9]</sup>显示,表皮生长因子受体 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) 是 miR-370 的靶基因,上调 miR-370 能抑制 EGFR 表达,避免 EGFR 被配体激活后启动胞内信号传导及调节转录因子激活基因的转录,从而抑制癌细胞黏附、增殖、分化、转移,发挥抗癌因子作用,因此与 T 分期、分化程度有关。可见检测血清 miR-370 还能评估患者病理特征,能为临床诊疗提供参考。

miR-25-3p 在癌症领域研究较多,如 Ning L 等<sup>[10]</sup>发现,miR-25-3p 在胃癌中表达升高,过表达时能在体外促进胃癌细胞生长与侵袭,具有致癌潜力,而应用 miR-25-3p 抑制剂则呈现出抗肿瘤活性,提示 miR-25-3p 是一种致癌因子。本研究显示肺癌组 miR-25-3p 高于对照组,与张卫强等<sup>[11]</sup>研究一致,佐证了 miR-25-3p 高表达与肺癌易感性有关。但现阶段关于 miR-25-3p 在恶性肿瘤中所起的作用尚存在争议,根据张慧慧等<sup>[12]</sup>研究,过表达 miR-25-3p 能抑制肺癌细胞的侵袭和迁移,呈现出抗癌因子作用。造成研究结果不同的

原因可能是,张慧慧等进行的体外试验,而本研究检测的是肺癌患者外周循环中 miR-25-3p,故推测 miR-25-3p 在体外和体内可能通过不同途径影响肺癌的发生与恶性生物学行为,但目前尚未阐明其详细机制,有待后续研究的进一步探讨。同时本研究显示,miR-25-3p 与肺癌患者 T 分期、分化程度等病理特征相关,miR-25-3p 越高,病理表现越差,临床应警惕 miR-25-3p 高水平患者病情的进展,及时给予干预,并加强监测,以改善患者预后。

miR-543 定位于 19q13.42 上,可通过与目标信使 RNA 的 3'-非翻译区结合,作用于下游靶基因,参与肿瘤细胞周期、血管生成、细胞增殖<sup>[13]</sup>。本研究显示,与正常人群比较,肺癌患者 miR-543 较低,有助于肺癌的诊断。李孝军等<sup>[14]</sup>研究显示,肺癌组织 miR-543 表达低于癌旁组织,并能通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活,抑制肺癌细胞的恶性生物学行为,佐证了 miR-543 在肺癌发病中作用及机制。且本研究发现,miR-370、miR-25-3p、miR-543 诊断肺癌的 AUC 较任一单一指标高,故建议条件允许时,联合检测三者能为临床诊断肺癌提供更可靠的参考。同时 miR-543 与肺癌患者 T 分期、分化程度、淋巴结转移、远处转移有关,miR-543 越低,病理表现越差,这可为临床诊疗提供参考。本研究不足之处在于,纳入研究对象均为晚期非小细胞肺癌患者,导致研究结果适用范围缩小,是否适用于早期患者尚不明确,有待后续报道的深入探讨。

综上,miR-370、miR-543 在肺癌中表达降低,miR-25-3p 在肺癌中表达升高,可作为肺癌诊断标志物,并有助于肺癌患者病理特征评估,从而为临床诊治疾病提供参考信息。

### 参考文献

- [1] 中国医师协会肿瘤医师分会. IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2020年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(1): 1-16.
- [2] 张曦, 陈文俊, 黄选章, 等. miR-370 靶向作用 TRAF-4 对肺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 现代实用医学, 2018, 30(8): 1009-1010+1064.
- [3] 史丽, 马静, 赵喜娃, 等. miR-25-3p 在 40 例子宫内膜腺癌组织中的表达及对 KLE 细胞生物学功能的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(12): 86-91.
- [4] 许前进, 杨景峰, 国擎. miR-543 调控乳腺癌细胞增殖和侵袭的机制分析[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(11): 1758-1761, 1769.

(下转第 2033 页)

## 慢性阻塞性肺疾病患者 IL-37 表达水平及与肺功能的相关性

左扬松 周素芹\* 李亚伟

**[摘要]** **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)患者血浆白介素-37(IL-37)表达水平及与肺功能的相关性。**方法** 选取2015年7月至2019年5月南京医科大学康达学院附属涟水人民医院收治的53例慢阻肺患者为观察组,选取同期110例健康体检者为对照组。检测两组血浆IL-37水平、第1秒用力呼气容积占预计值百分比( $FEV_1\%$ )和第1秒用力呼吸容积占用力肺活量百分比( $FEV_1/FVC$ ),并依据肺功能测试结果将观察组分为GOLD I级组(12例)、GOLD II级组(15例)、GOLD III级组(11例)、GOLD IV级组(15例)。比较各组血浆IL-37水平、 $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC$ ,并分析相关性。**结果** 观察组血浆IL-37水平高于对照组, $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC$ 低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。血浆IL-37水平:GOLD I级组<GOLD II级组<GOLD III级组<GOLD IV级组, $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC$ :GOLD I级组>GOLD II级组>GOLD III级组>GOLD IV级组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组血浆IL-37水平与 $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC$ 均呈负相关( $r=-0.730$ 、 $-0.675$ , $P<0.001$ )。**结论** IL-37与慢阻肺患者病情发展密切相关,可能可作为临床病情评估的标志物。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病;白介素-37;肺功能

### The expression level of IL-37 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with lung function

ZUO Yangsong, ZHOU Suqin\*, LI Yawei

(Lianshui People's Hospital Affiliated to Kangda College, Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu, China, 223400)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression of plasma interleukin-37 (IL-37) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its correlation with pulmonary function. **Methods** From July 2015 to May 2019, 53 patients with COPD admitted to Lianshui People's Hospital Affiliated to Kangda College of Nanjing Medical University were selected as the observation group, and 110 healthy people in the same period were selected as the control group. The plasma level of IL-37, the forced expiratory volume in the first second ( $FEV_1\%$ ) and forced expiratory volume in the first second as a percentage of forced expiratory volume ( $FEV_1/FVC$ ) were detected in the two groups. According to the results of pulmonary function test, the observation group was divided into GOLD I group (12 cases), GOLD II group (15 cases), GOLD III group (11 cases), and GOLD IV group (15 cases). The levels of plasma IL-37,  $FEV_1\%$  and  $FEV_1/FVC$  were compared, and the correlations were analyzed. **Results** The level of plasma IL-37 in the observation group was higher than that in the control group, and  $FEV_1\%$ ,  $FEV_1/FVC$  were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Plasma IL-37 level: GOLD I group <GOLD II group <GOLD III group <GOLD IV group,  $FEV_1\%$  and  $FEV_1/FVC$ : GOLD I group >GOLD II group >GOLD III group >GOLD IV group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The level of plasma IL-37 in

基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(Z2016026)

作者单位:南京医科大学康达学院附属涟水人民医院,江苏,淮安 223400

\*通信作者:周素芹, E-mail:327887017@qq.com

the observation group was negatively correlated with  $FEV_1\%$  and  $FEV_1/FVC$  ( $r = -0.730$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = -0.675$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusion** IL-37 is closely related to the development of COPD. It could be used as a marker for clinical condition evaluation.

**[KEY WORDS]** Chronic obstructive pulmonary disease; Interleukin-37; Lung function

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)是临床常见的慢性呼吸系统疾病,以持续存在的呼吸系统症状和不完全可逆的气流受限为主要特征,发病原因通常与显著暴露于毒性颗粒和气体引起的气道和(或)肺泡异常有关<sup>[1]</sup>。慢阻肺在全球疾病原因死亡中位居第四位,预计到2030年将成为第三大世界性死亡原因,对于公共卫生事业是一项巨大挑战;目前尚无药物能够有效减轻病情发展,提高患者生存率,研究与其相关的分子标志物可能有助于阐明慢阻肺的发病机制,对于临床工作具有重要意义<sup>[2-3]</sup>。白介素-37(interleukin-37, IL-37)是IL-1家族近年来发现的新成员,在诸多炎症性疾病中发挥保护作用,与炎症性肠炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等疾病有关<sup>[4-6]</sup>。但IL-37与慢阻肺的关系尚不十分清楚,本研究就此展开报道,探讨慢阻肺患者IL-37表达水平及与肺功能的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年7月至2019年5月就诊于南京医科大学康达学院附属涟水人民医院的53例慢阻肺患者为观察组,其中男性36例,女性17例,平均年龄( $63.52 \pm 9.59$ )岁,平均BMI为( $23.13 \pm 2.86$ ) Kg/m<sup>2</sup>,纳入标准:①符合慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)中稳定期诊断标准<sup>[7]</sup>;②病情稳定时间 $\geq 12$ 周。排除标准:①入组前一个月内使用糖皮质激素者;②合并哮喘、肺炎、肺结核者;③合并恶性肿瘤者;④合并自身免疫性疾病者;⑤合并严重心、肝、肾器官疾病者;⑥合并糖尿病者;⑦合并严重精神疾病者;⑧妊娠、哺乳期女性。根据肺功能将观察组分为四个亚组<sup>[8]</sup>,符合 $FEV_1/FVC < 70\%$ ,同时符合 $FEV_1\% \geq 80\%$ 的列为GOLD I级组(12例);同时符合 $50\% \leq FEV_1\% < 80\%$ 的列为GOLD II级组(15例);同时符合 $30\% \leq FEV_1\% < 50\%$ 的列为GOLD III级组(11例);同时符合 $FEV_1\% < 30\%$ 的列为GOLD IV级组(15例)。另选取同期110例健康体检者作为对照组,其中男性71例,女性39例,平均年龄( $64.37 \pm 10.65$ )岁,平均BMI为( $23.75 \pm 2.08$ )

Kg/m<sup>2</sup>。两组性别、年龄、BMI比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象知情并签署同意书。

### 1.2 肺功能测试

检查前24 h受试者应未使用支气管舒张剂,测试过程:受试者坐直,用鼻夹夹住鼻子,采用潮式呼吸深吸一口气,然后立即全力呼出并不短于6 s,检测不到气流后松弛吸气,按照上述步骤重复测试三次。采用德国耶格MasterScreen PFT System型肺功能仪检查第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in first second,  $FEV_1$ )占预计值百分比( $FEV_1\%$ )、第1秒用力呼吸容积占用力肺活量(forced vital capacity, FVC)百分比( $FEV_1/FVC$ )。

### 1.3 血浆IL-37水平检测

所有研究对象均于清晨采集空腹静脉血2 mL,置于抗凝管中,3 000 r/min( $r = 10$  cm)离心10 min,保存上清液于 $-80^\circ\text{C}$ 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆中IL-37水平,仪器为Thermo Scientific Varioskan LUX多功能酶标仪,试剂盒购于美国R&D公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用LSD- $t$ 检验;采用Spearman分析观察组血浆IL-37水平与肺功能相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血浆IL-37水平及肺功能比较

观察组血浆IL-37水平高于对照组, $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC$ 低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 观察组各亚组血浆IL-37水平及肺功能比较

血浆IL-37水平:GOLD I级组 < GOLD II级组 < GOLD III级组 < GOLD IV级组,  $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC$ : GOLD I级组 > GOLD II级组 > GOLD III级组 > GOLD IV级组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组血浆 IL-37 水平及肺功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of plasma IL-37 levels and lung function between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-37(pg/mL)	FEV <sub>1</sub> %(%)	FEV <sub>1</sub> /FVC(%)
对照组	110	46.24±10.38	93.06±13.12	91.25±10.82
观察组	53	57.43±13.56	53.61±6.23	53.35±7.58
t 值		126.914	20.767	22.918
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 观察组各亚组血浆 IL-37 水平及肺功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of plasma IL-37 levels and lung function in each subgroup of the observation group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-37(pg/mL)	FEV <sub>1</sub> %(%)	FEV <sub>1</sub> /FVC(%)
GOLD I 级组	12	48.12±5.15	85.36±9.31	66.27±7.39
GOLD II 级组	15	53.39±6.26 <sup>a</sup>	62.09±7.04 <sup>a</sup>	57.23±7.05 <sup>a</sup>
GOLD III 级组	11	60.13±6.73 <sup>ab</sup>	43.82±6.28 <sup>ab</sup>	50.29±6.63 <sup>ab</sup>
GOLD IV 级组	15	66.94±7.12 <sup>abc</sup>	26.91±3.53 <sup>abc</sup>	41.38±6.72 <sup>abc</sup>
F 值		22.194	183.687	30.904
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 GOLD I 级组相比, <sup>a</sup>P<0.05;与 GOLD II 级组相比, <sup>b</sup>P<0.05;与 GOLD III 级组相比, <sup>c</sup>P<0.05。

### 2.3 观察组血浆 IL-37 水平与肺功能指标 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC 相关性分析

Spearman 相关分析结果显示,观察组血浆 IL-37 水平与肺功能指标 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC 均呈负相关 ( $r=-0.730, P<0.001; r=-0.675, P<0.001$ )。见图 1。

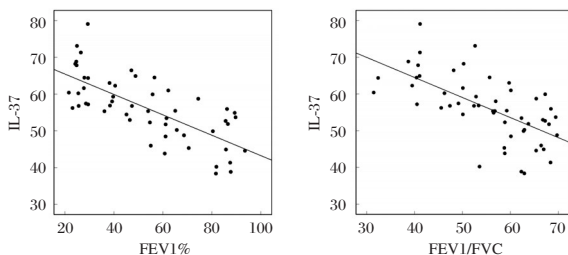


图1 观察组血浆 IL-37 水平与 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC 散点图

Figure 1 Scatter diagram of plasma IL-37 level and FEV<sub>1</sub>%, FEV<sub>1</sub>/FVC in observation group

### 3 讨论

慢阻肺是重症监护室常见的肺部疾病,具遗传易感性,常与肺癌合并发生,可能是慢性肺炎向肺癌发展的中间阶段<sup>[9]</sup>。中国流行病学调查显示,40岁及以上人群慢阻肺的发病率约为13.7%<sup>[10]</sup>。慢阻肺病情发展漫长,发病反复,咳嗽、喘息等早期症状不明显,主要依靠肺功能检查进行诊断。慢阻肺急性加重可使患者肺功能恶化,治疗不及时可危及患者生命安全,因此早期准确评估病情发展对于制定治疗方案具有积极意义<sup>[11]</sup>。

相关研究发现,慢阻肺发病与慢性炎症反应关系密切,气道上皮细胞在慢性炎症的作用下可导致气道壁重塑、瘢痕形成及气道狭窄等<sup>[12]</sup>。IL-1 家族包括 11 个成员,具有促进或抑制炎症反应的作用。IL-37 是 IL-1 家族中的新型生物学因子,其在机体组织及细胞系中广泛存在,当细胞凋亡时胞膜完整性破坏,可释放出大量 IL-37。既往研究发现,IL-37 可通过下调炎症因子活性,发挥抗炎作用,参与多种与炎症反应有关疾病的发生及演变<sup>[6,13-14]</sup>。IL-37 与肺纤维化进程密切相关,孙云晖等<sup>[15]</sup>研究发现肺纤维化大鼠模型的肺组织中 IL-37、IL-18 水平均较高,可能发生机制是 IL-37 与 IL-18 结合拮抗 IL-18 的作用,两者共同参与肺纤维化形成中的炎症损伤。本研究结果发现,观察组与对照组相比,血浆 IL-37 水平较高,与上述研究结果相似,提示 IL-37 可能参与慢阻肺的发生。李慧敏等<sup>[16]</sup>研究报告,慢阻肺急性期患者血浆 IL-37 水平明显高于稳定期患者,且血浆 IL-37 水平升高与患者肺通气功能有关。本研究根据慢阻肺患者肺功能情况进行分组,结果显示 GOLD I 级组、GOLD II 级组、GOLD III 级组、GOLD IV 级组血浆 IL-37 水平依次升高,与上述研究具有一致性,提示检测血浆 IL-37 水平可能可反映慢阻肺患者病情的严重程度。

肺功能测试是临床辅助诊断慢阻肺的金标准,同时对病情也具良好评估能力<sup>[17]</sup>。FEV<sub>1</sub>% 是阻塞性及限制性通气功能障碍的主要分级指标,能够反映肺通气功能的状态;FEV<sub>1</sub>/FVC 是诊断阻塞性通气功能障碍及慢阻肺的主要指标<sup>[18-19]</sup>。Rong 等<sup>[20]</sup>研究发现,GOLD 分级越高,慢阻肺稳定期患者 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC 越低。本研究结果显示,观察组与对照组相比,FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC 均较低,且 GOLD I 级组、GOLD II 级组、GOLD III 级组、GOLD IV 级组 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC 均依次降低,与上述研究结果一致,提示慢阻肺随病情发展,肺功能受损程度加重。进一步 Spearman 相关分析结果显示,观察组患者血浆 IL-37 水平与 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC 均呈负相关,提示血浆 IL-37 在慢阻肺病情进展中发挥促炎作用,其水平升高可能可作为评估慢阻肺严重程度的生物指标。

综上所述,IL-37 在慢阻肺患者血浆中呈现高表达,且与肺功能下降程度有关,可能可作为慢阻肺的临床生物标志物,但其具体机制尚需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Criner GJ, Chatila WM, Minai OA, et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Arch Bronconeumol, 2016, 52(11):547-548.
- [2] Rotter T, Plishka C, Hansia MR, et al. The development, implementation and evaluation of clinical pathways for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Saskatchewan: protocol for an interrupted times series evaluation [J]. BMC Health Serv Res, 2017, 17(1):782-788.
- [3] Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD [J]. Thorax, 2016, 71(2):133-140.
- [4] 许为民, 徐静, 万瑛. 类风湿性关节炎患者血清白细胞介素-37检测及其临床意义 [J]. 临床输血与检验, 2017, 19(6):596-599.
- [5] 万丽丽, 王晓东, 慈春增. 类风湿关节炎外周血TLR4表达及其与IL-37水平的相关性 [J]. 世界复合医学, 2016, 2(4):23-25.
- [6] 杨扬. IL-37的免疫生物学作用机制及临床展望 [J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(8):689-690.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(6):603-607.
- [8] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5):557-582.
- [9] 蔡慧, 黄嘉楠, 金美玲. 慢性阻塞性肺疾病的生命组学研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(1):45-49.
- [10] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2018, 391(10131):1706-1717.
- [11] Taniguchi A, Miyahara N, Oda N, et al. Protective Effects of Bisoprolol against Acute Exacerbation in Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Acta Med Okayama, 2017, 71(5):453-457.
- [12] Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1):16-27.
- [13] 徐可叶, 蒋雯雯, 彭笑, 等. IL-1家族新成员IL-36、IL-37和IL-38在炎症性疾病中的作用 [J]. 现代免疫学, 2018, 38(4):337-341.
- [14] Abrm A, David MA, de Castro LF, et al. Differential production of interleukin-1 family cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33 and IL-37) in patients with paracoccidioidomycosis: correlation with clinical form and antifungal therapy [J]. Med Mycol, 2017, 56(3):332-343.
- [15] 孙云晖, 王一新, 马雪梅, 等. IL-37抑制IL-18在大鼠肺纤维化模型中的表达及意义的探讨 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(10):1464-1467.
- [16] 李慧敏, 罗红, 周湧. 慢性阻塞性肺疾病患者IL-37与IL-6、IL-17相关性研究 [J]. 实用预防医学, 2020, 27(4):506-508.
- [17] 路明, 姚婉贞. 肺功能在慢性阻塞性肺疾病诊治中的意义 [J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(14):1116-1120.
- [18] 喻晴, 沈其晓, 韩丽莹, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺气肿空间分布对肺功能及临床严重程度的影响 [J]. 中国医学影像学技术, 2018, 34(5):692-696.
- [19] 刁鑫, 兀威, 张进召. 吸烟对慢性阻塞性肺疾病患者CD8+T细胞的影响 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(6):395-399.
- [20] Rong B, Fu T, Rong C, et al. Correlation between serum IL-32 concentration and clinical parameters of stable COPD: a retrospective clinical analysis [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):12092-12098.

(上接第2029页)

- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1):67-78.
- [6] 陈富坤, 邓智勇, 刘超, 等. circ\_NEK6靶向miR-370-3p对分化型甲状腺癌131I耐受细胞恶性生物学行为的影响 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(2):182-187.
- [7] 黄晓峰, 张翔, 唐波, 王宇笛. miR-370及其靶基因对肝癌细胞转移的影响及作用机制 [J]. 北华大学学报(自然科学版), 2018, 19(6):750-753.
- [8] 赵文苹, 余纪会, 罗跃, 等. miR-370、Bmi-1、Nrf2在肺癌中的表达及其与临床病理特征的相关性 [J]. 肿瘤药学, 2019, 9(2):261-266.
- [9] 刘馨, 兰敏, 陈晓群, 等. miR-370和EGFR在肺癌中的表达及其临床意义 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(1):94-97.
- [10] Ning L, Zhang M, Zhu Q, et al. miR-25-3p inhibition impairs tumorigenesis and invasion in gastric cancer cells in vitro and in vivo [J]. Bioengineered, 2020, 11(1):81-90.
- [11] 张卫强, 赵京, 刘克强, 等. miR-25-3p和PHLPP2在肺腺癌中的表达及其与预后的相关性分析 [J]. 重庆医学, 2020, 49(23):3936-3940.
- [12] 张慧慧, 贾凡佰, 王涛. miR-25-3p调控CPEB4基因对人肺癌A549细胞侵袭和迁移的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2017, 30(10):1033-1037.
- [13] Yu Q, Zhang Z, He B, et al. MiR-543 functions as tumor suppressor in ovarian cancer by targeting TWIST1 [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(1):101-110.
- [14] 李孝军, 林红梅, 刘继兵, 等. miRNA-543抑制肺癌细胞增殖和侵袭及迁移机制探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(11):871-879.

## 过敏性紫癜患儿复发的影响因素及 IgE、IgA 水平对其预测价值

张艳 宋晓彤 王云 周彬\*

**[摘要]** **目的** 探讨影响过敏性紫癜(HSP)患儿预后因素,并分析血清总免疫球蛋白 E(IgE)、总免疫球蛋白 A(IgA)水平预测 HSP 复发的价值。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月徐州市中心医院收治的 HSP 患儿 95 例,均为首次发病,并以随访复发结果为依据,分为 HSP 复发组(31 例)和 HSP 未复发组(64 例)。比较两组总 IgA、IgE 水平变化,建立受试者工作特征(ROC)曲线分析总 IgE、IgA 水平预测 HSP 复发的效能,采用多因素 Logistic 回归分析对 HSP 复发进行危险因素分析。**结果** HSP 复发组家族史、呼吸道感染情况明显多于 HSP 未复发组;HSP 复发组预防用药、饮食控制、运动限制明显少于 HSP 未复发组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。入院时两组总 IgA、IgE 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );出院时 HSP 复发组总 IgA、IgE 水平均明显高于 HSP 未复发组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC 曲线分显示,出院时 IgA、出院时 IgE、联合预测复发的 AUC 分别为 0.633、0.894、0.892,单独出院时 IgE 预测 HSP 复发准确性高,当取最佳截断值 76.205 IU/mL 时,其敏感度、特异度分别为 100%、65.6%。对于 HSP 复发组,总 IgA、IgE 水平再次入院时与首次比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );首次及再次出院时 IgA 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),相较于首次出院时,再次出院时 IgE 水平明显更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析发现,出院时高 IgE 水平、存在 HSP 家族史、发生呼吸道感染、未预防用药、未控制饮食、未限制运动均为 HSP 复发的独立性危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 单独出院时 IgE 预测 HSP 复发准确性高,高 IgE 或可增加下次复发风险;HSP 复发的危险因素众多,需进行针对性预防。

**[关键词]** 过敏性紫癜患儿;预后;复发;IgE;IgA;预测价值

### Influencing factors of recurrence in children with Henoch Schonlein purpura and the predictive value of IgE and IgA levels

ZHANG Yan, SONG Xiaotong, WANG Yun, ZHOU Bin\*

(Department of Pediatrics, Xuzhou Central Hospital Jiangsu Province, Xuzhou, Jiangsu, China, 221000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the factors affecting the prognosis of children with Henoch-Schonlein purpura (HSP), and to analyze the value of total IgE and IgA levels in predicting the recurrence of HSP. **Methods** Ninety-five children with HSP admitted to Xuzhou Central Hospital from January 2019 to January 2020 were selected for the first time. Based on the follow-up recurrence results, they were divided into the HSP recurrence group (31 cases) and the HSP non-recurrence group (64 cases). The changes in total IgA and IgE levels between the two groups were compared, the receiver operating characteristic (ROC) curves were established to analyze the efficacy of total IgE and IgA levels in predicting HSP recurrence, and multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for HSP recurrence. **Results** The family history and respiratory infections in the HSP recurrence group were significantly more than those in the HSP non-recurrence group. The HSP recurrence group was significantly less prophylactic, diet control, and exercise restriction than the HSP non-recurrence group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the total IgA and

基金项目:江苏省妇幼健康重点学科建设基金项目(FXK201743)

作者单位:江苏省徐州市中心医院儿科,江苏,徐州 221000

\*通信作者:周彬, E-mail:zekzj@163.com

IgE levels between the two groups at admission ( $P>0.05$ ). The total IgA and IgE levels in the HSP recurrence group at discharge were significantly higher than those in the HSP non-recurrence group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The ROC curve scores showed that the AUCs of IgA at discharge, IgE at discharge, and combined prediction of recurrence were 0.633, 0.894, and 0.892, respectively. IgE at discharge alone had a high accuracy in predicting HSP recurrence. When the best cutoff value was 76.205 IU/ml, the sensitivity and specificity are 100% and 65.6% respectively. For the recurrence group, the total IgA and IgE levels were not statistically significant when compared to the first time when they were hospitalized again ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in IgA levels between the first and second discharges ( $P>0.05$ ). Compared with the first discharge, the IgE levels were significantly higher when discharged again, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis found that high IgE level at discharge, family history of HSP, occurrence of respiratory tract infection, no preventive medication, uncontrolled diet, and unrestricted exercise were independent risk factors for HSP recurrence ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** IgE predicts the recurrence of HSP with high accuracy when discharged from hospital alone, and high IgE may increase the risk of next recurrence. There are many risk factors for HSP recurrence, and targeted prevention is required.

[KEY WORDS] Children with allergic purpura; prognosis; Recurrence; IgE; IgA; Predictive value

过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)为儿童常见病,多因过敏原接触、恶性病变以及疫苗接种致使机体产生血清总免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)抗体,并由IgE介导引发变态反应性疾病<sup>[1]</sup>。该病可反复发作,超过50%患儿在发病后1年内多次复发,虽然绝大部分患儿能够痊愈,但是也有部分重症患者由于并发肠出血、肾功能损伤以及中枢神经系统障碍等并发症而死亡<sup>[2]</sup>。因此,需要进一步分析影响HSP患儿预后情况的相关因素,从而尽早采取有效的观察指标监测高危患儿的病情变化,能够降低死亡率,改善预后<sup>[3]</sup>。由于儿童日常生活中接触的物品较多,无法直接找出过敏原,因此需要寻找有效的血清学指标来评价患儿预后情况。基于此,研究分析影响HSP患儿复发预后因素及总IgE、总免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)水平对其预测价值,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月至2020年1月徐州市中心医院收治的HSP患儿95例,纳入标准:符合2005年欧洲抗风湿病联盟(ELAR)和欧洲儿童肾脏病防治委员会(ESPN)及美国风湿协会(ACR)<sup>[4]</sup>共同制定的HSP诊断标准,均为首次发病。排除标准:合并肝肾等重要脏器功能障碍患儿、合并其他皮肤类疾病患儿、合并免疫缺陷疾病患儿、以及患儿家属无法进行随访者或随访过程中中断者。入院

时,收集一般资料,内容涵盖性别、年龄、HSP家族史等;采用外过敏原检测方法检测总IgE、IgA水平。出院后,进行随访12个月,记录复发情况、呼吸道感染情况、预防用药情况、饮食控制情况、剧烈运动情况等。本研究经医院伦理委员会审核批准。伦理批准号:XZXY-LQ-20170823-033

### 1.2 复发判断标准

是否复发判断标准<sup>[4]</sup>如下:HSP临床症状在消失1个月及以上,再次出现则认定为复发;临床治愈后,在进行随访的12个月期间,未出现HSP临床症状,则认定为未复发。根据随访复发结果,分为HSP复发组(31例)和HSP未复组(64例)。

### 1.3 统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件行数据分析;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 $t$ 检验。应用二元Logistic回归模型分析得到预测概率,即联合指标;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析确定预测价值;采用二元Logistic回归分析HSP复发的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

HSP复发组家族史、呼吸道感染情况明显多于HSP未复组;HSP复发组预防用药、饮食控制、运动限制明显少于HSP未复组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

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

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

组别	n	性别(男)	年龄(岁)	家族史	呼吸道感染	预防用药	饮食控制	运动限制
HSP 复发组	31	19(61.29)	6.28±2.36	23(74.19)	25(80.65)	10(32.26)	13(41.94)	12(38.71)
HSP 未复组	64	33(51.56)	5.97±2.24	15(23.44)	29(45.31)	37(57.81)	41(64.06)	46(71.87)
$t/\chi^2$ 值		0.798	0.622	22.417	10.628	5.456	4.168	9.661
P 值		0.390	0.536	<0.001	0.002	0.028	0.049	0.003

## 2.2 两组不同时期总 IgA、IgE 水平比较

入院时两组总 IgA、IgE 水平比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 出院时 HSP 复发组总 IgA、IgE 水平明显高于 HSP 未复组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

表2 两组不同时期总 IgA、IgE 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of total IgA and IgE levels between the two groups in different periods ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IgA(g/L)		IgE(IU/mL)	
		入院时 (急性期)	出院时 (缓解期)	入院时 (急性期)	出院时 (缓解期)
HSP 复发组	31	1.85±0.56	1.57±0.36*	192.54±75.16	125.08±35.86*
HSP 未复组	64	1.79±0.53	1.41±0.33	185.42±68.25	67.16±28.57
t 值		0.508	2.151	0.461	8.509
P 值		0.613	0.034	0.646	<0.001

注:与 HSP 未复组比较,\* $P<0.05$ 。

## 2.3 总 IgA、IgE 及联合预测 HSP 复发的效能分析

ROC 曲线分析结果显示,出院时 IgA、出院时 IgE 及两项联合指标预测复发的 AUC 分别为 0.633、0.894、0.892,成对法 Z 检验结果显示,出院时 IgE 及两线联合指标的 AUC 明显高于出院时 IgA 的 AUC,差异有统计学意义 ( $Z=3.184、3.760$ ,均  $P<0.05$ ),出院时 IgE 与两线联合指标的 AUC 比较,差异无统计学意义 ( $Z=-0.045, P=0.964$ )。当取最佳临界值时,出院时 IgE 指标预测的敏感度为 1.000(100.0%),特异度为 0.656(65.6%);两项联合指标的敏感度为 1.000(100.0%),特异度为 0.562(56.2%)。见表 3。

## 2.4 HSP 复发组两次出入院时 IgA、IgE 水平比较

对于 HSP 复发组患儿,再次入院时与首次总

IgA、IgE 水平比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); IgA 首次及再次出院时水平比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),再次出院时 IgE 水平明显高于首次出院时水平,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 4。

表4 HSP 复发组两次出入院时 IgA、IgE 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of IgA and IgE levels in the HSP recurrence group on two admissions and discharges ( $\bar{x} \pm s$ )

时点	IgA(g/L)	t 值	P 值	IgE(IU/mL)	t 值	P 值
入院时 首次 (急性期)	1.85±0.56	-0.509	0.614	192.54±75.16	-0.213	0.833
再次	1.91±0.58			195.46±68.75		
出院时 首次 (缓解期)	1.57±0.36	-0.817	0.420	125.08±35.86	-2.209	0.035
再次	1.63±0.41			138.27±33.64		

## 2.5 HSP 复发的多因素 Logistic 回归性分析

以组别(HSP 复发组=1; HSP 未复组=2)为因变量,以出院时 IgA、出院时 IgE、家族史(1=有; 2=无)、呼吸道感染(1=有; 2=无)、预防用药(1=有; 2=无)、饮食控制(1=有; 2=无)、运动限制(1=有; 2=无)为自变量,纳入多因素 Logistic 回归模型进行分析,结果显示,出院时 IgE 水平较高、存在 HSP 家族史、发生呼吸道感染、未预防用药、未控制饮食、未限制运动均为 HSP 复发的独立性危险因素 ( $P<0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

过敏性紫癜是一种自体免疫性疾病,主要特征为小血管炎症,可累及多个器官和系统,主要症状为接触性皮炎、关节炎、肾脏损伤以及腹痛等症状,病情严重程度可影响患儿预后恢复效果,大致有六成患儿会在病后 1 年内出现复发情况<sup>[5]</sup>。HSP 复发

表3 出院时 IgA、IgE 及联合预测 HSP 复发的 ROC 曲线下面积 AUC 分析

Table 3 AUC analysis of the area under the ROC curve of IgA, IgE and the combined prediction of HSP recurrence at discharge

检验结果变量	AUC	标准错误 <sup>a</sup>	95%CI	cut-off 值	约登指数	敏感度	特异度	P 值
出院时 IgA(g/L)	0.633	0.061	0.513~0.753	1.170	0.278	0.903	0.375	0.036
出院时 IgE(IU/mL)	0.894	0.031	0.832~0.955	76.205	0.656	1.000	0.656	<0.001
联合	0.892	0.032	0.830~0.954	1.000	0.562	1.000	0.562	<0.001

注:按非参数假设。



表5 HSP复发的多因素 Logistic 回归分析  
Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of HSP recurrence

临床因素	$\beta$ 值	标准 错误	Wald 值	OR 值	95%CI	P 值
截距	-15.023	4.748	10.009			0.002
出院时 IgA	-1.820	1.765	1.063	0.162	0.005~5.149	0.302
出院时 IgE	0.109	0.037	8.561	1.116	1.037~1.201	0.003
家族史	3.109	1.119	7.723	22.405	2.500~200.778	0.005
呼吸道感染	2.168	1.097	3.905	8.738	1.817~74.997	0.048
无预防用药	2.527	1.211	4.356	12.514	1.166~134.254	0.037
无饮食控制	2.755	1.283	4.610	15.726	1.271~194.502	0.032
无运动限制	2.074	1.009	4.227	7.9547	1.102~57.470	0.040

会对患儿身心健康造成严重危害,增加家庭经济负担,因此积极寻找复发诱因,从根本上进行阻断、预防 HSP 复发发生是 HSP 治疗的重点之一<sup>[6]</sup>。

过敏性紫癜的发病机制尚未完全清晰,随着临床研究不断深入,发现除药物以及感染等因素外,抗中性粒细胞胞浆抗体表达水平的升高与过敏性紫癜的发生有密切的相关性<sup>[7]</sup>。当中性粒细胞在受到抗原刺激后,中性粒细胞胞浆中的各种活性物质生成抗原,刺激机体产生抗中性粒细胞胞浆抗体,常见的为 IgG、IgE、IgA。IgE、IgA 均为 B 细胞受外界刺激产生的抗体,是预防感染、清除病原的重要物质。IgA 是机体抵御致病微生物的重要物质,当 IgA1 与免疫球蛋白 A 形成自体聚集物或其他抗原抗体的复合物时,可出现与肾小球或其他小血管中,从而引起炎症因子的释放,提高了小血管的通透性,导致炎症反应的进一步加重<sup>[8]</sup>。IgE 是介导 I 型变态反应的抗体,其主要是应用于过敏性疾病的诊断中,例如过敏性哮喘、过敏性鼻炎;同时药物引起的肺炎、麻疹以及寄生虫感染也可引起 IgE 升高<sup>[9]</sup>。本研究发现,总 IgA、IgE 水平与 HSP 复发存在关联性。ROC 曲线分析发现,单独出院时 IgE 预测 HSP 复发准确性高,当高于 76.205 IU/ml 时,其敏感度为 100%,特异度为 65.6%,这提示 IgE 可作为指标对 HSP 复发进行预测,在 HSP 复发预防上具有应用价值。此外,本研究还发现,对于 HSP 复发组患儿,再次出院时 IgE 水平明显高于首次出院时水平,这提示 HSP 患者 IgE 出现明显升高或可增加下次复发风险。

目前,相关的复发因素尚未完全明确<sup>[10]</sup>。本研究中,多因素 Logistic 回归分析发现,存在 HSP 家族史、发生呼吸道感染、未预防用药、未控制饮食、未限制运动均为 HSP 复发的独立性危险因素。故而,为有效预防或者避免 HSP 复发,可以通过呼吸道感染

预防来达到目的,同时,患者在出院后,仍需要适度地进行一些室外有氧活动,加强体质训练,增强机体免疫力与抵抗力,若在日常生活中发生呼吸道感染,需积极就医治疗,视患者病情变化,可针对 HSP 复发进行预防性用药。临床研究发现,在发病前 1~3 周,多数患儿均可找到上呼吸道感染证据<sup>[11]</sup>。食物亦是 HSP 复发的较为重要因素,食物中 90% 的变应原是蛋白质,鱼、虾蟹、牛奶及鸡蛋等含丰富的异种蛋白,容易导致机体致敏<sup>[12]</sup>,因此,患者应对饮食进行控制,减少异种蛋白摄入,同时配合适度地运动,增强抵抗力,进而有效控制 HSP 复发风险。

综上所述,单独出院时 IgE 预测 HSP 复发准确性高,HSP 复发或增加下次风险。要有效避免 HSP 复发,可对呼吸道感染进行预防。同时,对饮食进行控制,减少异种蛋白摄入,并且运动适度,以增加机体抵抗力。

#### 参考文献

- [1] 张玲玲,李聚龙,赵妙,等. 儿童过敏性紫癜临床分析[J]. 河北医药, 2020, 42(4): 584-586+590.
- [2] 秦艳妮,党清华,景芳丽,等. 过敏性紫癜肾炎患儿血清 IL-16、IL-18、IGF-1 及 IGFBP-3 水平变化及临床意义[J]. 海南医学, 2020, 31(1): 31-34.
- [3] 赵亚斌. 过敏性紫癜患儿复发或反复情况的影响因素分析[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(12): 1463-1464.
- [4] 江载芳,申昆玲,沈颖,等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 774-775.
- [5] 张未,朱安秀,闻芳,等. 影响过敏性紫癜患儿饮食遵医行为的相关因素分析与护理干预[J]. 护理实践与研究, 2019, 16(2): 27-29.
- [6] 张罗丹,卢艳,高慧,等. 儿童血清 25-羟维生素 D 与过敏性紫癜的相关性[J]. 江苏医药, 2020, 46(2): 148-150.
- [7] 杨剑敏,姜林林,高原,等. 外周血免疫细胞、免疫球蛋白、补体及 Gd-IgA1 在儿童过敏性紫癜中的表达及意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3391-3394+3398.
- [8] 万斌,何森,郭春艳. 糖浆联合西替利嗪对过敏性咳嗽患儿血清总 IgE、IgA 及补体 C3 水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(1): 156-159.
- [9] 刘娜娜,丁周志,陈琼,等. 过敏性紫癜患儿总 IgE、IgA 及补体 C3 水平对疾病预后的预测价值[J]. 中华全科医学, 2019, 17(9): 1463-1466.
- [10] 陈述萍,王晓娜,刘聪聪,等. 基于奥马哈系统的延续护理对过敏性紫癜患儿复发率和免疫指标的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(4): 753-757.
- [11] 张腾飞. 儿童紫癜性肾炎病因及免疫机制研究进展[J]. 贵州医药, 2019, 43(2): 206-210.
- [12] 包淑贞,张如峰,吴文英,等. 小儿过敏性紫癜的复发及相关肾功能不全的相关因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(5): 600-603.

## 联合检测RDW、D-二聚体和BNP在慢性阻塞性肺病病情评估及预后中的价值

王迪 张丽华 刘艳伟 王文静 腾宏琴\*

**[摘要]** **目的** 探讨联合检测红细胞分布宽度(RDW)、D-二聚体(D-D)、脑钠肽(NT-pro BNP)在慢性阻塞性肺病(COPD)早期诊断、病情评估及预后预测中的价值。**方法** 分析2019年7月至2021年4月内蒙古包头市包钢集团第三职工医院呼吸科及ICU收治的162例COPD患者为COPD组,及同期100例健康体检人员实验室检查及临床资料为对照组。比较COPD组与对照组RDW、D-D、BNP水平差异。同时将COPD患者从病情严重程度、是否存在合并症、及预后等维度进行分组,比较不同维度下患者RDW、D-D、BNP水平组间差异。同时用Person分析RDW、D-D、BNP水平与病情严重程度相关性。**结果** COPD组患者BNP、D-D、RDW水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同病情程度组BNP、D-D、RDW水平比较,重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );合并肺动脉高压及呼吸衰竭患者BNP、D-D、RDW水平显著高于未合并肺动脉高压及呼吸衰竭患者;死亡组患者BNP、D-D、RDW水平显著高于未死亡组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );BNP、D-D、RDW分别与病情严重程度存在正相关( $r_1=0.853, r_2=0.853, r_3=0.856, P<0.05$ )。**结论** 联合检测RDW、D-D、BNP对COPD早期诊断、病情评估及预后预测具有较高价值。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺病;红细胞分布宽度;脑钠肽;D-二聚体

### The value of combined detection of RDW, D-dimer and BNP in the evaluation and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease

WANG Di, ZHANG Lihua, LIU Yanwei, WANG Wenjing, TENG Hongqin\*

(Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital of Baogang Group, Baotou, Neimenggu, China, 014010)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the value of combined detection of red blood cell distribution width (RDW), D-Dimer (D-D) and brain natriuretic peptide (NT Pro BNP) in the early diagnosis, condition evaluation and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** the laboratory examination and clinical data of 162 patients with COPD treated at the respiratory department and ICU of The Third Staff Hospital of Baotou Steel Group, Inner Mongolia from July 2019 to April 2021 and 100 healthy physical examination personnel in the same period were analyzed retrospectively. The serum RDW, D-D and BNP levels of COPD patients and normal physical examination personnel were compared. At the same time, COPD patients were divided into groups according to the severity of the disease, whether there were complications, and prognosis. The differences of serum RDW, D-D and BNP levels in different dimensions were compared. The correlation between the levels of RDW, D-D and BNP and the severity of the disease was analyzed by Pearson analysis. **Results** The levels of BNP, D-D and RDW in the COPD group were significantly higher than those in the normal physical examination group ( $P<0.05$ ). Comparison of the levels of

基金项目:包头市医药卫生科技计划项目(Wsjj2019093)

作者单位:内蒙古包头市包钢集团第三职工医院检验科,内蒙古,包头014010

\*通信作者:腾宏琴, E-mail: wtf6969369@163.com

BNP, D-D and RDW in different disease severity groups, severe group > moderate group > light group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of BNP, D-D and RDW in patients with pulmonary hypertension and respiratory failure were significantly higher than those without pulmonary hypertension and respiratory failure. The levels of BNP, D-D and RDW in the dead group were significantly higher than those in the non-dead group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). BNP, D-D, and RDW were positively correlated with the severity of the disease ( $r_1 = 0.853$ ,  $r_2 = 0.853$ ,  $r_3 = 0.856$   $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combined detection of RDW, D-D and BNP has high predictive value for the early diagnosis, condition evaluation and prognosis of COPD.

**[KEY WORDS]** Chronic obstructive pulmonary disease; Red blood cell distribution width; Brain natriuretic peptide; D-dimer

慢性阻塞性肺病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统常见疾病<sup>[1]</sup>,好发于40岁以上人群,主要以气流受限及呼吸道症状为特征<sup>[2-3]</sup>。患者长期暴露于毒性气体与微尘而导致气道或肺泡异常为该病主要发病原因。其发病机制可能与细胞因子浸润,炎症反应等导致气道功能与肺组织破坏相关<sup>[4]</sup>。通常COPD呈不完全可逆,进行性进展,当该病处于急性发作加重期会导致肺功能恶化,从而增加呼吸衰竭等不良心肺结局风险,后期则可出现肺动脉高压、肺性脑病、肺源性心脏病等多种并发症<sup>[5]</sup>。因此选择有效指标对COPD进行早期诊断、病情及预后预测具有十分重要的意义。肺功能指标可反映肺功能状态及病情进展,因此通常临床将肺功能检查作为诊断及评估COPD的金标准。但研究表明,COPD的发生及病情进展可能影响机体多个系统,也可能涉及诸多因子变化。因此本研究探讨联合检测红细胞分布宽度(red blood cell Distribution width, RDW)、D-二聚体(D-Dimer, D-D)、脑钠肽(Brain natriuretic peptide NT-pro BNP)在COPD早期诊断、病情评估及预后预测中的价值。旨在揭示COPD发生发展的内在机制及提供有效预测与评估方法。

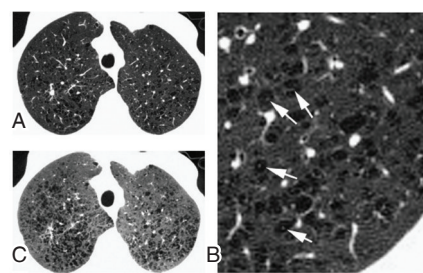
## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

分析2019年7月至2021年4月内蒙古包头市包钢集团第三职工医院呼吸内科及ICU收治的162例COPD患者实验室检查及临床资料,为COPD组,其中男82例、女80例;年龄平均( $61.32 \pm 17.23$ )岁;病情严重程度:轻度51例,中度53例,重度58例;病情发展:稳定期80例,急性加重期82例;并发症:合并肺动脉高压68例,未合并肺动脉高压94例,合并呼吸衰竭52例,未合并呼吸衰竭110

例;预后:死亡12例,生存150例。选取同期100例健康体检人员实验室检查及临床资料,为对照组。其中男51例,女49例,年龄平均( $62.34 \pm 18.21$ )岁。其中COPD组患者与对照组人员在年龄、性别人口学资料方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

纳入标准:依据《慢性阻塞性肺病诊治指南》中相关诊断标准<sup>[6]</sup>,①经肺功能检测、CT等方式明确确诊为COPD患者。见图1。②血气分析、实验室检查、及肺功能检测等资料齐全患者。③年龄40岁以上。排除标注:①排除肺癌、肺栓塞、肺纤维化、气胸、肺结核等其它肺部疾病患者。②存在免疫缺陷、血液系统疾病及甲状腺功能亢进患者。③发生急性脑卒中、急性心肌梗死、近期创伤、2周内输血史患者。④存在严重肝肾功能不全患者。本研究经医院医学伦理会批准。患者家属知情且签订同意书。



注:A为上叶CT扫描显示,散在分布多发小透亮区,为典型中心型COPD。B为低聚焦放大成像可见,左肺上叶典型的小叶中心型COPD,箭头表示包绕中央动脉的小病灶。C为最小剂量投射成像可见,小叶中心型COPD典型分布。

图1 中心小叶型COPD的CT影像表现

Figure 1 CT findings of central lobular COPD

### 1.2 方法

入院后采集患者静脉血3~5 mL,以10 cm为离心半径、1 000 r/min的速度离心5 min,取上清液分装于EP管中,并保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱中待

检。运用电化学发光法检测血清BNP水平,使用仪器为罗氏Cobase E411电化学发光免疫分析仪,并使用罗氏配套试剂盒(注册证号:国械注进20182401625)。采用乳胶免疫比浊法检测血清D-D水平,使用仪器为Sysmex CS-5100,试剂盒购于北京世纪沃德生物科技有限公司[京食药监械(准)字2014第2400676号]。

入院后常规抽血2 mL,运用K2-EDTA乙二胺四乙酸抗凝剂进行抗凝后待检,运用Sysmex XN-1000血细胞分析仪检测RDW。操作需严格按照试剂盒及仪器说明进行。

### 1.3 统计分析

运用SPSS 22.0软件进行数据分析,符合正态分布的计数资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较运用独立样本t检验。多组间比较运用单因素方差分析,组内比较用LSD-t检验。运用Pearson分析血清血清BNP、D-D、RDW水平与COPD严重程度相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 COPD组患者与对照组BNP、D-D、RDW水平比较

COPD组患者BNP、D-D、RDW水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 COPD组患者与对照组BNP、D-D、RDW水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of BNP, D-D and RDW levels between normal physical examination group and COPD group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	BNP(pg/mL)	D-D( $\mu$ g/L)	RDW(fL)
COPD组	162	498.72 $\pm$ 59.84	334.26 $\pm$ 24.32	57.65 $\pm$ 7.42
对照组	100	124.57 $\pm$ 20.34	124.35 $\pm$ 21.57	40.23 $\pm$ 4.52
t值		60.372	70.807	21.168
P值		0.001	0.001	0.001

### 2.2 COPD不同严重程度患者BNP、D-D、RDW水平比较

以COPD严重程度为分组维度,各组患者BNP、D-D、RDW水平比较:重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 COPD合并肺动脉高压组与未合并肺动脉高压组BNP、D-D、RDW水平比较

合并肺动脉高压组患者BNP、D-D、RDW水平显著高于未合并肺动脉高压组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 COPD不同严重程度患者BNP、D-D、RDW水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of BNP, D-D and RDW levels in patients with different severity of COPD ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	BNP(pg/mL)	D-D( $\mu$ g/L)	RDW(fL)
轻度组	51	433.91 $\pm$ 39.41	307.70 $\pm$ 15.33	49.67 $\pm$ 4.41
中度组	53	496.06 $\pm$ 11.47 <sup>a</sup>	333.60 $\pm$ 6.25 <sup>a</sup>	57.14 $\pm$ 1.91 <sup>a</sup>
重度组	58	558.13 $\pm$ 35.71 <sup>ab</sup>	358.21 $\pm$ 14.61 <sup>ab</sup>	66.13 $\pm$ 4.58 <sup>ab</sup>
F值		212.046	212.219	219.162
P值		0.001	0.001	0.001

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

表3 COPD合并肺动脉高压组与未合并肺动脉高压组BNP、D-D、RDW水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of BNP, D-D and RDW levels between COPD with pulmonary hypertension group and non pulmonary hypertension group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	BNP(pg/mL)	D-D( $\mu$ g/L)	RDW(fL)
未合并肺动脉高压组	94	460.66 $\pm$ 41.62	318.75 $\pm$ 163.94	52.84 $\pm$ 4.88
合并肺动脉高压组	68	551.34 $\pm$ 36.85	355.70 $\pm$ 14.80	64.30 $\pm$ 4.68
t值		-14.351	-14.430	-15.005
P值		0.001	0.001	0.001

### 2.4 COPD合并呼吸衰竭组与未合并呼吸衰竭组BNP、D-D、RDW水平比较

合并呼吸衰竭组患者BNP、D-D、RDW水平显著高于未合并呼吸衰竭组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 COPD合并呼吸衰竭组与未合并呼吸衰竭组BNP、D-D、RDW水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of BNP, D-D and RDW levels between COPD combined with respiratory failure group and non combined with respiratory failure group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	BNP(pg/mL)	D-D( $\mu$ g/L)	RDW(fL)
未合并呼吸衰竭	110	485.69 $\pm$ 43.19	322.14 $\pm$ 17.70	53.86 $\pm$ 5.15
合并呼吸衰竭	52	526.34 $\pm$ 35.46	359.91 $\pm$ 14.50	65.68 $\pm$ 4.52
t值		-13.596	-13.405	-14.175
P值		0.001	0.001	0.001

### 2.5 COPD生存组与死亡组BNP、D-D、RDW水平比较

死亡组患者BNP、D-D、RDW水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

### 2.6 BNP、D-D、RDW水平比较与COPD病情严重程度之间相关性

Pearson相关性分析显示,BNP( $r=0.853$ )、D-D( $r=0.853$ )、RDW( $r=0.856$ )与病情严重程度之间存在正相关,且BNP与病情严重程度之间存在较强相关( $P < 0.05$ )。

表5 COPD生存组与死亡组BNP、D-D、RDW水平比较  
( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	BNP(pg/mL)	D-D( $\mu\text{g/L}$ )	RDW(fL)
生存组	150	489.07 $\pm$ 50.49	330.30 $\pm$ 20.46	56.42 $\pm$ 6.19
死亡组	12	619.38 $\pm$ 26.84	383.71 $\pm$ 10.29	72.99 $\pm$ 3.63
t值		-8.823	-8.932	-9.161
P值		0.001	0.001	0.001

### 3 讨论

COPD为呼吸系统常见疾病,在我国成人中发病率可达8.6%,而在40岁以上人群中发病率高达13.7%。该病呈不完全可逆、进行性进展,主要临床症状为胸闷气短、咳嗽咳痰、耐受力下降、呼吸困难等<sup>[7]</sup>。研究表明职业粉尘暴露、长期吸烟等环境因素或营养不良、自主神经功能失调等自身因素长期相互作用可导致COPD发生。有害气体或颗粒进入体内可能诱发炎症反应、免疫失衡、氧化应激反应、表观遗传等病理机制。

本研究结果显示COPD患者BNP水平随病情严重程度而增加,且合并肺动脉高压及呼吸衰竭患者BNP水平显著高于未合并肺动脉高压及呼吸衰竭患者,同时死亡组患者BNP水平显著高于未死亡组,且Pearson相关分析显示BNP水平与病情严重程度存在正相关,即BNP水平越高COPD病情越严重。表明BNP水平对COPD病情及预后评估具有一定价值。分析原因如下,COPD虽然随属一种可控制可治疗的呼吸系统疾病,但其病情具有进行性及不完全可逆性特点。在病情进展过程中,肺泡、气管、支气管、肺血管、胸廓等结构与功能改变使气道阻力增加,从而导致肺动脉高压,最终累及心脏,导致心室功能与结构发生改变,上述病理过程便形成肺源性心脏病。而BNP主要来源于于心室隔膜颗粒之中<sup>[8]</sup>,当心室压力负荷增加及容积扩张时,将机械性刺激或牵拉心肌细胞,从而使BNP分泌增加,最终导致血浆中BNP水平增加<sup>[9-10]</sup>。因此BNP对COPD病情评估,尤其当合并肺动脉高压及肺源性心脏病时具有较高价值。

本研究结果也显示COPD患者D-D水平随病情严重程度而增加,且合并肺动脉高压及呼吸衰竭患者D-D水平显著高于未合并肺动脉高压及呼吸衰竭患者,同时死亡组患者D-D水平显著高于

未死亡组。表明血浆D-D水平对COPD病情及预后评估具有一定价值。研究表明COPD发生及进展的病变特征与核心环节为肺血管与肺实质的炎症反应,而除感染外尚存在30%诱因不明的急性加重型COPD,分析血栓形成可能是COPD急性加重的诱因之一。当炎症发生时巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞可释放白介素、白三烯等大量炎症介质,损伤血管内皮,从而暴露内皮下胶原纤维,使血小板聚集活化,激活凝血途径与纤溶系统,因此处于纤溶系统链下游的D-D水平随之相应升高<sup>[11-12]</sup>。李娜等研究表明,COPD急性期患者血浆D-D水平是基线水平3倍。李湘等研究表明D-D水平可作为远期预后及死亡率的独立危险因素。因此D-D对COPD病情评估,尤其当COPD处于急性加重期具有较高价值。

RDW是一项经济简单的血常规检查指标,除了评估血液系统疾病外,还与肺心病、心功能不全、肺动脉高压等其它系统疾病发生发展存在密切关系。本研究结果显示COPD患者RDW水平随病情严重程度而增加,且合并肺动脉高压及呼吸衰竭患者RDW水平显著高于未合并肺动脉高压及呼吸衰竭患者,同时死亡组患者RDW水平显著高于未死亡组。表明RDW水平可有效评估COPD病情严重程度及预后。其作用机制如下,COPD患者机体多处于低氧状态,从而促红细胞生成素(EPO)等调节因子应激性增加,最终骨髓中未成熟红细胞分泌入血,因此RDW水平升高<sup>[13]</sup>。研究发现COPD不仅存在肺部本身炎症反应,而且气道重塑、肺泡受损等因素均可参与全身炎症反应。机体释放大量白介素等炎症因子,进而促进氧自由基生成,使红细胞成熟受到抑制,最终幼红细胞释放入血,RDW水平升高<sup>[14-15]</sup>。因此RDW可反应机体缺氧及炎症反应情况,从而在COPD中发挥评估与预测价值。

综上所述:联合检测RDW、D-D、BNP对COPD早期诊断、病情评估及预后具有较高的预测价值。

### 参考文献

- [1] Petit A, Knabe L, Khelloufi K, et al. Bronchial Epithelial Calcium Metabolism Impairment in Smokers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Decreased ORAI3 Signaling[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 61(4):501-511.

## LMR与STAT3在弥漫性大B细胞淋巴瘤患者预后评估中的应用

蒯秀琴 姜焯星 魏永梅 孙静

**[摘要]** **目的** 探究外周血淋巴细胞数量/单核细胞数量(LMR)与信号转导和转录活化因子3(STAT3)单独与联合在预测弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者预后中应用。**方法** 选择2017年6月至2020年9月河西学院附属张掖人民医院收入院治疗DLBCL患者98例(研究组)与同期来院体检健康者42例(对照组),分析比较两组研究对象LMR值与STAT3表达差异。以出院后1年内患者病情状况,有无复发、转移、死亡判断预后情况,一年内处于稳定状态为预后良好,存在复发转移、死亡为预后不良。分析处于不同预后状态下患者LMR值、STAT3表达情况,判断LMR、STAT3在DLBCL预后评估中作用。**结果** 研究组LMR显著低于对照组、STAT3阳性表达率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。LMR降低、STAT3过表达为DLBCL患者预后不良危险因素,其预测灵敏度为89.5%、94.7%,特异度为60.8%、45.6%,两者联合预测时灵敏度为89.5%、特异度为79.7%,ROC曲线下面积可达0.845( $P<0.05$ )。**结论** LMR、STAT3属DLBCL患者预后不良危险因素,单独、联合时均可为临床患者预后情况评估、判断提供价值。

**[关键词]** 淋巴细胞数量/单核细胞数量;弥漫性大B细胞淋巴瘤;预后

### Application of LMR and STAT3 in prognosis evaluation of patients with diffuse large B-cell lymphoma

KUAI Xiuqin, JIANG Xuanxing, WEI Yongmei, SUN Jing

(Department of Clinical Laboratory, Zhangye People's Hospital affiliated to Hexi University, Zhangye, Gansu, China, 734000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the application of peripheral blood lymphocyte number/monocyte number (LMR) and STAT3 in predicting the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** from June 2017 to September 2020, 98 patients with DLBCL (Study Group) and 42 healthy people (Control Group) were selected from Zhangye people's Hospital Affiliated to Hexi University. The differences of LMR value and STAT3 expression between the two groups were analyzed and compared. The prognosis was judged by the cure of DLBCL within one year after hospitalization. It was good if it was in stable stage within one year, and poor if it was in progress and recurrence. The LMR value and STAT3 expression of patients in different prognostic states were analyzed to judge the poor prognostic value of LMR and STAT3 in predicting DLBCL. **Results** LMR in the study group was significantly lower than that in the control group, and the positive expression rate of STAT3 was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). Decreased LMR and overexpression of STAT3 were risk factors for poor prognosis in patients with DLBCL. The predictive sensitivity was 89.5%, 94.7%, and the specificity was 60.8%, 45.6%. When the two were combined, the sensitivity was 89.5%, the specificity was 79.7%, and the area under the ROC curve was

基金项目:甘肃省自然科学基金(创新基地和人才计划)(16JR4RB469)

作者单位:河西学院附属张掖人民医院检验科,甘肃,张掖 734000

\*通信作者:蒯秀琴, E-mail: kxq1965a@163.com

0.845. **Conclusion** LMR and STAT3 are risk factors for poor prognosis in patients with DLBCL, which can provide some value for the evaluation and judgment of prognosis in clinical patients.

**[KEY WORDS]** Number of lymphocytes/number of monocytes; Diffuse large B-cell lymphoma; prognosis

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkinlymphoma, NHL)是具有较强异质性的一类独立疾病的总称,弥漫性大B细胞淋巴瘤(Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是其中发病频率较高一种,可达所有NHL发病总量三分之一<sup>[1]</sup>。DLBCL多发于中青年女性,与其他NHL类疾病不同,DLBCL可称为“中高度恶性淋巴瘤”<sup>[2]</sup>。目前临床治疗方案多采取药物化疗,虽有潜在治愈可能,但多数患者预后较差。随着医学技术发展,靶向药物利妥昔单抗被应用于DLBCL治疗,患者整体生存情况虽得到较好改善,但仍有部分患者在1年内肿瘤处于进展、复发状态<sup>[3]</sup>。为达到早发现、早治疗目的,如何对DLBCL患者进行早期预后评估意义重大。近年来,生物标记物被用于多类疾病预后评估,淋巴细胞数量/单核细胞数量(Lymphocyte number / monocyte number, LMR)作为机体免疫标记物已被证实可用于提示DLBCL预后情况。信号转导和转录活化因子3(Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)在实体瘤发生、发展中起到重要作用,或与患者预后有一定联系。为提高DLBCL患者治疗效率,降低预后不良概率,笔者结合自身临床经验,将探讨LMR、STAT3在DLBCL预后评估中应用。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

对2017年6月至2020年9月采用便利抽样选取河西学院附属张掖人民医院收入的DLBCL患者98例(研究组)进行临床及随访研究,其中男性39例,女性59例;年龄平均(50.35±11.59)岁;病程平均(15.12±3.54)个月;淋巴瘤国际预后评估指数(International prognostic assessment index for lymphoma, IPI)<sup>[4]</sup>低度危险、轻度危险、中度危险、高度危险分别58例、20例、14例、高危6例;Ann Arbor分期<sup>[5]</sup>I、II、III、IV期分别有34例、25例、23例、16例;有B组症状27例,无71例。将同期行健康检查普通健康人群42例设为对照组,其中男性17

例,女性25例;年龄平均(49.98±11.43)岁。两组其余性别、年龄比较等基本资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准——参考《中国临床肿瘤学会淋巴瘤诊疗指南》<sup>[6]</sup>拟定纳入标准:①临床表现为局部疼痛,可有胸闷、气短、部分有恶心、呕吐,个别存在不明原因发热、盗汗等B组症状。②入院后有血液生化全项、单独细针穿刺、病理学组织检查及免疫组化染色(如CD20阳性表达)明确患有DLBCL;③年龄处于20岁以上;④对研究无异议,签署知情同意书。排除标准:①入院前一个月有糖皮质激素治疗、免疫抑制治疗及其他治疗方案;②合并其他凝血疾病、恶性肿瘤如直肠癌、免疫疾病、精神疾病;③合并内分泌功能、肾功能异常或存在病变;④对本研究涉及治疗方式有异议,或对使用药物过敏;⑤临床资料缺失,不同意院后随访观察。本研究经本院伦理委员会通过。

### 1.2 方法

①淋巴细胞及单核细胞、STAT3检测:研究对象均于空腹状态行静脉采血4 mL后放入EDTA-K2抗凝管摇匀。选全自动血球计数仪(Sysmex, 型号XN-9000)测淋巴细胞及单核细胞,计算两者比值LMR。取标本组织3 μm切片、烤片,免疫组化染色法测定STAT3表达情况,单克隆抗体购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

②治疗方案。所有患者均选常规DLBCL化疗手段,首日选利妥昔单抗(德国Roche Diagnostics GmbH, 国药准字SJ20160030, 规格500 mg/50 mL)370 mg/m<sup>2</sup>注射,次日选环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司, 国药准字H32020857, 规格0.2 g)700 mg/m<sup>2</sup>、硫酸长春新碱(广东岭南制药有限公司, 国药准字H20065857, 规格1 mg)1.5 mg/m<sup>2</sup>注意单次使用时最多不超过2 mg/m<sup>2</sup>、盐酸多比柔星(海正辉瑞制药有限公司, 国药准字H33021980)50 mg/m<sup>2</sup>第2天;从治疗次日起至单个疗程结束均需口服醋酸泼尼松片(湖北欧立制药有限公司)50 mg/次, 2次/d。

### 1.3 观察指标

①预后情况,以院后一年随访观察情况确定预后,预后良好指院后一年处于稳定状态,无复发转移(发现径线在1 cm以上新病灶、或病灶径乘积和出现50%增长)、死亡(院后一年内存在任意因素至死)情况;预后不良指院后一年存在DLBCL复发转移或死亡情况。②STAT3阳性表达,STAT3胞核、胞质着色,阳性表达时呈黄色、黄棕色颗粒,阳性表达细胞百分数,<45%为阴性表达,≥45为阳性表达,评估患者阳性表达情况<sup>[7]</sup>。③淋巴瘤国际预后评估指数(International prognostic assessment index for lymphoma, IPI)<sup>[7]</sup>,含年龄、状况、分期、病灶数、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH),年龄在60岁以下、状况较好、分期为I、II期、病灶数量<2。④B组症状,含三种症状:A不明原因反复发热;B盗汗;C快速消瘦。

### 1.4 统计学处理

本研究数据均由SPSS 22.0分析。计数资料用n(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行t检验;相关危险因素采用Logistic回归分析;建立受试者工作特征曲线(ROC)探究STAT3、LMR单独、联合评估DLBCL预后不良价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组LMR、STAT3阳性表达比较

较对照组而言,研究组患者LMR、STAT3阳性表达率明显更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组LMR、STAT3阳性表达比较 [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 1 Comparison of LMR and STAT3 positive expression between the two groups [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	n	LMR	STAT3阳性表达率
研究组	98	8.85±1.66	61(62.2)
对照组	42	9.64±1.78	5(11.9)
$\chi^2/t$ 值		-2.502	29.899
P值		0.014	<0.001

### 2.2 影响DLBCL患者预后不良多因素分析

98例患者共计出现预后不良19例(19.39%)、预后良好79例(80.61%)。预后不良与预后良好患者间性别、年龄、病程、Ann Arbor分期比较无明显差异( $P > 0.05$ )。与预后良好组比,预后不良组IPI多为中高、高危,STAT3表达多为阳性、LMR值更低( $P < 0.05$ )。Logistic回归分析结果可知IPI等级升高、STAT3阳性表达、LMR值降低属DLBCL预后不良危险因素,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2~3。

表2 预后良好、不良组临床资料比较 [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

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

因素	n	预后不良组 (n=19)	预后良好组 (n=79)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别	男	39	10(52.6)	29(36.7)	1.621 0.296
	女	59	9(47.4)	50(63.3)	
年龄(岁)	≤45	42	8(42.1)	34(43.0)	0.005 1.000
	>45	56	11(57.9)	45(57.0)	
病程(月)	≤14	50	6(34.6)	44(55.7)	3.565 0.059
	>14	48	13(68.4)	35(44.3)	
IPI	低、低中危	78	10(52.6)	68(86.1)	8.588 0.003
	中高、高危	20	9(47.4)	11(13.9)	
Ann Arbor分期	I~II期	59	9(47.4)	50(63.3)	1.621 0.296
	III~IV期	39	10(52.6)	29(36.7)	
B组反应	有	27	6(31.6)	21(26.6)	0.192 0.776
	无	71	13(68.4)	59(73.4)	
STAT3表达	阳性	61	18(94.7)	43(54.4)	6.076 0.015
	阴性	37	1(5.3)	36(45.6)	
LMR		98	7.66±1.02	9.14±1.67	-3.667 0.014

### 2.3 LMR、STAT3表达单独与联合预测预后不良ROC曲线分析

LMR、STAT3表达单独、联合预测预后不良灵敏度为89.5%、94.7%、89.5%,特异度为60.8%、45.6%、79.7%,LMR预测预后不良界值为8.745。见表4、图1。

## 3 讨论

DLBCL属临床常见全身性恶性肿瘤,可广泛分布于胃、肠、脾脏甚至生殖器官。DLBCL治愈

表3 预后不良多因素分析

Table 3 multivariate analysis of poor prognosis

	$\beta$ 值	S.E.值	Wald值	自由度	Exp(B)	95%CI	P值	
步骤 1 <sup>a</sup>	LMR	0.742	0.237	9.832	1	2.101	1.321~3.342	0.002
	STAT3表达	2.202	1.094	4.047	1	9.041	1.058~77.323	0.044
	IPI	1.967	0.726	7.338	1	7.146	1.722~29.648	0.007
	常量	-6.641	2.140	9.631	1	0.001		0.002



表4 LMR、STAT3表达单独与联合预测预后不良 ROC 曲线下面积

Table 4 area under ROC curve of LMR and STAT3 expression alone and in combination to predict poor prognosis

检验结果 变量	AUC	S.E 值	约登 指数	敏感度	特异度	95%CI	P 值
LMR	0.765	0.050	0.503	0.895	0.608	0.666~0.864	0.000
STAT3 表达	0.702	0.057	0.403	0.947	0.456	0.589~0.814	0.007
联合	0.845	0.048	0.692	0.895	0.797	0.751~0.939	0.000

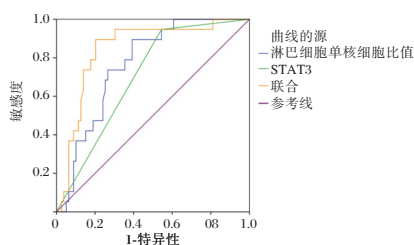


图1 LMR、STAT3表达单独与联合预测预后不良 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of LMR and STAT3 expression alone and combined to predict poor prognosis

率低,有较大治疗后复发转移可能<sup>[8]</sup>。随着各类分子靶向药物加入 DLBCL 治疗流程,患者平均存活时间、存活质量均有所改善。因 DLBCL 存在异质性,不同患者病理形态学结构重复性差,且利妥昔单抗投入使用后患者预后 IPI 划分出现较大区别,尤其对中高危、高危人群而言,虽可划分为同一危险等级,但真实预后情况相距甚远,无法及时应对患者院后复发转移或其他预后不良情况<sup>[9]</sup>。为提高治疗方案完整性,延长患者存活时间,寻找更有效、精准且便捷的预后评估指标意义重大。

DLBCL 多发于淋巴集中区域,而淋巴系统最主要功能为抵御侵入病毒及细菌,负责身体免疫。目前已有多数研究证实,肿瘤与机体免疫系统存在密切相关性,由此可知,DLBCL 与免疫反应也存在相应联系<sup>[10]</sup>。淋巴细胞作为淋巴系统组成部分,可监视人体免疫效能,当细胞病变为恶性细胞,或人体遭受外来病毒、病菌侵袭时,淋巴细胞可实施有效清除。在 DLBCL 治疗过程中,淋巴细胞在利妥昔单抗杀伤恶性淋巴细胞中也可发挥重要作用。单核细胞属机体内体积最大白细胞,可清除、吞噬衰老细胞,是基本细胞防御系统组成部分<sup>[11]</sup>。此外单核细胞还可参与免疫反应,诱导淋巴细胞产生特异性免疫,可识别杀伤肿瘤细胞。相关研究显示,单核细胞含量升高属肿瘤患

者预后不良危险因素<sup>[12]</sup>。LMR 作为外周血淋巴细胞与单核细胞比值,具有淋巴细胞与单核细胞动态特征,可清晰反应机体炎性状态及炎症程度。在 DLBCL 发生发展过程中,机体抗肿瘤免疫具体,可在消耗大量淋巴细胞的同时,促进单核细胞生成,此时 LMR 比值会出现明显变化。因此,LMR 可增强对肿瘤发生、发展观测的准确性,提升对肿瘤转移、复发、恶化及预后不良评估精准性,本研究中,DLBCL 患者 LMR 较健康者明显降低,且预后不良患者 LMR 比预后良好者低。LMR 降低是 DLBCL 复发转移、死亡的危险因素。

STAT3 蛋白位于人体 17 号染色体中,可于机体产生炎症反应、白介素-6(IL-6)释放时发挥诱导靶基因转录功能<sup>[13]</sup>。已知 STAT3 阳性过表达是肺癌等肿瘤基本致病重要危险因素,对实体瘤而言,因蛋白酶异常表达致 JAK/STAT3 信号通路激活,而 STAT3 过激活时,机体细胞出现异常增殖,可提升肿瘤细胞生长、分裂及血管生成效率<sup>[14]</sup>。此外,STAT3 在肿瘤来源细胞长时间保持表现型上也可发挥重要作用,由成纤维激活的 STAT3 后细胞可发生形变更是为 STAT3 癌基因学说提供了一定参考<sup>[15]</sup>。近年来,有研究结果证实 STAT3 除可被 IL-6 激活外,还可因细胞因子、生长因子刺激激活,STAT3 由机体内多种信号调控,炎症因子、原癌基因等均可参与其信号传导,当 STAT3 过表达时,癌症患者预后不良风险提升。在研究 STAT3 与肿瘤关系时发现,STAT3 可通过激活炎症细胞因子活化程度,上调凋亡抑制给予。这意味着 STAT3 可通过抑制细胞凋亡间接控制肿瘤细胞生长,如将此作为新型治疗靶点,或可研究出更为精准的抑癌治疗手段。本研究 DLBCL 患者 STAT3 表达阳性概率显著高于健康者,且预后不良组 STAT3 多数为过表达,与推测结论一致。

在本研究中,由 Logistic 回归分析可知,LMR、STAT3 与 IPI 均为 DLBCL 患者预后不良危险因素,在预测患者预后不良 ROC 曲线中,LMR 值、STAT3 表达特异度均不高,但当两者联合进行预测时,除特异度得到明显提升外,预测精准度也得到较大提升,其曲线下面积可达 0.845。本研究中疾病分期对患者预后情况无显著影响,与少数学者研究存在细微差别,溯期原因可能为本研究随访时间较短,仅为 1 年,而部分 DLBCL 预后不良患者可能在 2~3 年内出现转移复发或死亡的情况,

预后不良患者人数存在些许差异。

综上所述,利用 LMR、STAT3 预测 DLBCL 患者预后情况可为临床评估提供一定价值,且将二者联合进行预测时精准性更好。

### 参考文献

- [1] 王静,李馨筱,吴琳娜,等.弥漫性大B细胞淋巴瘤组织NF- $\kappa$ B/p65、Bcl-2和Bax表达及意义[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(1):33-38.
- [2] Sukswai N, Lyapichev K, Khoury JD, et al. Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update[J]. Pathology, 2020, 52(1):53-67.
- [3] 滕勇勇,谢水仙,陈美婷,等.2016年珠海市恶性肿瘤发病和死亡分析[J].华南预防医学,2020,46(4):346-350.
- [4] 冯要须,苏丽萍.国际预后指数修订国际预后指数改良国际预后指数及西班牙淋巴瘤组/自体骨髓移植国际预后指数对弥漫性大B细胞淋巴瘤的预后评估价值[J].中华肿瘤杂志,2020,42(11):6.
- [5] 袁媛,李金娇,肖萃,等. Ann Arbor分期划分淋巴瘤淋巴结区域的意义探讨[J].中国现代医学杂志,2017,27(10):5.
- [6] 许彭鹏,赵维莅.中国临床肿瘤学会淋巴瘤诊疗指南解读之弥漫性大B细胞淋巴瘤的规范治疗[J].华西医学,2019,34(4):4.
- [7] 朱海燕,李菲,赵瑜,等.组合临床国际预后指数、病理免疫分型及中期PET/CT建立的模型在弥漫大B细胞淋巴瘤预后评估中的应用[J].中国医学影像学杂志,2019,27(4):5.
- [8] 张艺阳,陈威宇,崔应谱,等.18F-FDG PET/CT显像定量参数对弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后评估的价值[J].中国实验血液学杂志,2018,26(5):98-105.
- [9] 陈文婷,姚红霞,吴从明,等.MYC、BCL-2和BCL-6检测在弥漫性大B细胞淋巴瘤患者预后判断中的价值[J].中国实验血液学杂志,2019,27(2):452-457.
- [10] 袁钦伟,郭永灿,陈忱,等.淋巴瘤细胞参数在弥漫性大B细胞淋巴瘤诊断中的价值[J].检验医学,2019,34(12):1114-1117.
- [11] 孙克盟,桑威,徐林艳,等.外周血淋巴细胞与单核细胞比值在PGI-DLBCL疾病进展中的意义[J].中国实验血液学杂志,2019,27(4):1118-1122.
- [12] 杨迪,苏丽萍.外周血淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)及其与乳酸脱氢酶比值对弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后的影响[J].中国实验血液学杂志,2020,28(5):1563-1569.
- [13] 林樟萍,陆喆,王敏,等.外周血NLR,LMR对睾丸原发性弥漫性大B细胞淋巴瘤患者预后的预测价值[J].标记免疫分析与临床,2021,28(3):414-422.
- [14] 黄蓉飞,黄娜,樊元春,等.转染IL-27基因对人肺癌A549细胞增殖及STAT3表达的影响[J].现代医学,2019,47(10):1191-1197.
- [15] 朱文艳,陆庭勋,吴霜,等.红细胞分布宽度与STAT3表达在弥漫性大B细胞淋巴瘤预后评估中的临床意义[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(10):911-915.

(上接第2041页)

- [2] Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, et al. Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy: A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD[J]. Chest, 2019, 155(4):758-770.
- [3] Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial[J]. Respir Res, 2019,20(1):238.
- [4] 赵思维,曹晓红.慢性阻塞性肺疾病与肺癌相关的分子机制研究进展[J].临床肺科杂志,2021,26(12):1899-1902.
- [5] 徐玉秀,张岩,高贤.血常规检测对慢性阻塞性肺疾病患者预后预测作用[J].华南预防医学,2020,46(1):69-71,75.
- [6] 谢小兵,高云,牛灵,等.急性加重期和稳定期COPD患者血清CRP、IL-6、PCT及BNP水平变化[J].山东医药,2020,60(30):73-75.
- [7] Pedrozo-Pupo JC, Campo-Arias A, Ceballos-Ospino GA. Quality of life and depression in COPD patients in the Colombian Caribbean[J]. Clin Respir J, 2021,15(9):944-948.
- [8] 陈德和,张仕国,唐山,等.低分子肝素钙对COPD合并肺心病患者心肺功能、BNP及炎症因子水平的影响[J].医学临床研究,2019,36(6):1109-1111.
- [9] 毛森丽,王晓霞,李子红.慢性阻塞性肺疾病患者外周血炎症指标、脑钠肽、纤维蛋白原及D-二聚体水平的检测及临床意义[J].中国卫生检验杂志,2019,29(11):1348-1350.
- [10] 王建忠,卢晨君,付文杰.加味茯苓甘草汤联合米力农治疗COPD并肺动脉高压的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(4):577-580.
- [11] 谢国钢,田雪,丁凤鸣,等.血浆D-二聚体水平与慢性阻塞性肺疾病患者急性加重再住院的关系研究[J].中国医师进修杂志,2019,42(11):984-988.
- [12] 李梦蕾,伍阳,韩华静,等.血浆D-二聚体和纤维蛋白原检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并低氧血症中的临床意义[J].中国医师杂志,2020,22(10):1464-1467.
- [13] 黄晓慧,张劼.RDW联合血浆ET-1对COPD急性加重期并发肺动脉高压的预测分析[J].热带医学杂志,2020,20(1):72-76.
- [14] 袁胜芳,宋宁,王布,等.红细胞分布宽度联合血清胱抑素C早期诊断慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压的价值[J].河北医科大学学报,2020,41(6):624-627+631.
- [15] 张鹏,齐保龙,孙耕耘.中性粒细胞/淋巴细胞比值、红细胞分布宽度与慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压相关性分析[J].临床肺科杂志,2019,24(4):650-654.

## 新生儿高胆红素血症患儿肝肾功能、心肌标志物与总胆红素的关系

张展 管蓉 薛晓霞 许雪丽\*

**[摘要]** **目的** 观察新生儿高胆红素血症(HBN)患儿总胆红素(TBil)与肝肾功能、心肌标志物的关系,探讨HBN新生儿是否伴有肝肾功能与心肌损伤。**方法** 选取2018年2月至2021年1月南京医科大学第二附属医院儿科收治的HBN新生儿106例作为研究对象。根据血清TBil水平将其分为轻度组(34例)、中度组(34例)与重度组(38例)。另选取同期本院体检正常新生儿30例作为对照组。检测并比较四组新生儿总胆红素(TBil)水平、心肌标志物、及肝肾功能指标。采用Pearson相关分析心肌标志物、肝肾功能指标与TBil相关性。**结果** 各组TBil、肝功能指标(AST、ALT、TP、GGT、ALB)、心肌标志物(CK-MB、CK、TnT、LDH、MYO)、肾功能指标(Cr、BUN、Cys C)比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。同时各指标随病情严重程度而升高,且组间两两比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );Pearson相关分析得出:心肌标志物、肝肾功能指标与TBil均存在显著正相关( $P<0.05$ )。**结论** HBN新生儿肝肾功能指标、心肌标志物随TBil升高而升高,提示HBN患儿存在一定程度肝肾功能,及心肌损伤,故临床需尽早采取治疗与预防措施。

**[关键词]** 胆红素血症;肝肾功能;心肌指标;总胆红素

### Relationship between liver and kidney function, myocardial markers and total bilirubin in neonates with hyperbilirubinemia

ZHANG Zhan, GUAN Rong, XUE Xiaoxia, XU Xueli\*

(Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To observe the relationship between total bilirubin (TBIL) and liver and kidney function and myocardial markers in neonates with neonatal hyperbilirubinemia (hBN), and to explore whether hBN newborns are accompanied with liver and kidney function and myocardial injury. **Methods** 106 newborns with hBN treated in the Neonatal Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from February 2018 to January 2021 were selected as the research objects. According to the level of serum TBIL, they were divided into the mild group (34 cases), the moderate group (34 cases) and the severe group (38 cases). In addition, 30 newborns with normal physical examination in the same period were selected as the control group. The levels of total bilirubin (TBIL), myocardial markers, liver and kidney function were measured and compared among the four groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between myocardial markers, liver and kidney function indexes and TBIL. **Results** There were significant differences in TBIL, liver function indexes (AST, alt, TP, GGT, ALB), myocardial markers (CK-MB, CK, TNT, LDH, myo) and renal function indexes (Cr, bun, Cys C) among the four groups ( $P<0.05$ ). Each indicator increased with the severity of the disease, and there was significant difference among the four groups ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between myocardial markers, liver and kidney function indexes and TBIL ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The liver and kidney

基金项目:江苏省妇幼保健学会项目(FYX202034)

作者单位:南京医科大学第二附属医院儿科,江苏,南京210000

\*通信作者:许雪丽, E-mail: aliyin@sina.com

function indexes and myocardial markers in children with hBN increase with the increase of TBIL, suggesting that children with hBN have liver and kidney function and myocardial injury. Therefore, clinical treatment and preventive measures should be taken as soon as possible.

[KEY WORDS] Hyperbilirubinemia; Liver and kidney function; Myocardial index; Total bilirubin

新生儿黄疸为儿科常见疾病<sup>[1]</sup>,是由于体内胆红素水平升高而表现为巩膜、粘膜、皮肤为特征的黄疸病症<sup>[2]</sup>,可分为生理性黄疸与病理性黄疸,正常情况下,血清胆红素具有抗脂质过氧化及自由基等多种生理功能<sup>[3]</sup>,但当体内胆红素超出新生儿小时胆红素列线图(Neonatal hourly bilirubin nomogram, Bhutani)曲线95百分位时<sup>[4]</sup>,则出现高胆红素血症,增高的胆红素不仅使组织器官受损,还可抑制外周免疫细胞增殖与淋巴细胞活性,从而使高胆红素血症(Hyperbilirubinemia, HBN)患儿易罹患感染。而当严重高胆红素血症时会造成胆红素脑病,严重损害中枢神经系统、甚至可致死、致残<sup>[5]</sup>。研究发现,高胆红素血症(HBN)患儿心脏、肝脏、肾脏均有胆红素堆积<sup>[6]</sup>,因此推测高浓度胆红素会一定程度影响肝肾功能,并可能造成心肌损伤。本研究为深入探讨总胆红素(Total bilirubin, TBil)与心肌标志物、肝肾功能的关系,特测定肌钙蛋白T(Troponin, TnT)等心肌标志物,肌酐(CreatinineCr)等肾功能指标,丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)等肝功能指标,并分析总胆红素与各指标之间的相关性。现报告如下。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年2月至2021年1月南京医科大学第二附属医院儿科收治的HBN新生儿106例作为研究对象。根据《实用新生儿学》第5版<sup>[7]</sup>:将 $205.2 \mu\text{mol/L} < \text{TBil} < 256.6 \mu\text{mol/L}$  ( $\mu\text{mol/L}$ )的新生儿归入轻度组(34例),其中男16例,女18例,日龄3~14 d,中位日龄为5.8天,早产儿10例,足月儿24例;将 $256.5 \mu\text{mol/L} < \text{TBil} < 290.7 \mu\text{mol/L}$  ( $\mu\text{mol/L}$ )的新生儿归入中度组(34例),其中男17例,女17例,日龄2~15天,中位日龄为6.1 d,早产儿11例,足月儿23例;将 $\text{TBil} > 290.7 \mu\text{mol/L}$  ( $\mu\text{mol/L}$ )的新生儿归入重度组(38例),其中男19例,女19例,日龄3~14 d,中位日龄为5.9 d,早产儿12例,足月儿26例。同时选择同期体检正常新生儿30例作为对照组,其中男15例、女15例,日龄2~15 d,中位

日龄6.4 d,早产儿9例,足月儿21例。

纳入与排除标准:根据《实用新生儿学》第5版相关诊断标准<sup>[7]</sup>,纳入被确诊为新生儿高胆红素血症,且资料齐全。排除窒息、缺氧、重症感染、宫内窘迫、先天胆道畸形、肝肾功能障碍、心脏疾患、及遗传代谢性疾病患儿。本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿监护人知情,且签订同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本采集

HBN新生儿入院时及正常新生儿体检时分别采集3 mL静脉血。通常患儿入院后直接采血。采集标本后以3 000 r/min,离心半径为13.5 cm的速度对标本进行离心分离,待无明显肉眼可见血斑,取上清液及时送检。

#### 1.2.2 检测仪器与相关试剂

采用全自动生化免疫分析仪FIA8000(由基蛋生物科技股份有限公司苏械注准20152220149)检测总胆红素(TBil)、肌钙蛋白(TnT)、肌红蛋白(Myoglobin, MYO)、肌酸激酶同工酶(Myoglobin creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、肌酸激酶(Creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)、 $\gamma$ -骨氨酰转肽酶( $\gamma$ -Bone aminoacyl transpeptidase, GGT)、清蛋白(Albumin, ALB)、总蛋白(Total protein, TP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、胱抑素C(Cystatin, CCys C)、肌酐(Cr)、尿素氮(Urea nitrogen, BUN),并使用原厂配套标准品与试剂盒。采用中生北控生物科技股份有限公司提供的多项生化质控品(京药监械(准)字2010第2400611号规格3 mL $\times$ 3)作为检验质控品。

#### 1.2.3 标本质控

各生化指标检测均由专业检测人员,根据仪器操作说明及本实验室操作规程与标准进行操作。将标本与质控品同时上机检测,确定所有项目质控之后才可收集数据。

### 1.3 统计分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间用 $t$ 检验,

多组间比较行单因素方差分析,组内比较用LSD-t检验。采用Pearson相关分析TBil与肝肾功能、心肌标志物之间关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组TBil水平比较

重度组TBil水平为(354.23±22.41)mmol/L、中度组为(275.61±12.34)mmol/L、轻度组为(231.25±8.45)mmol/L、对照组为(218.23±7.25)。4组TBil水平比较结果为,重度组>中度组>轻度组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见图1。

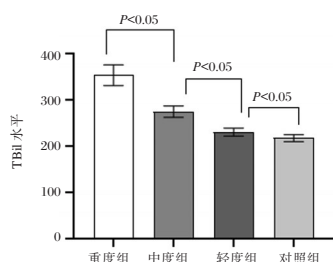


图1 四组TBil水平比较

Figure 1 Comparison of TBIL levels in four groups

### 2.2 4组新生儿心肌标志物比较

4组CK-MB、CK、TnT、LDH、MYO水平比较,重度组>中度组>轻度组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.3 各组新生儿肝功能指标比较

各组AST、ALT、TP、GGT、及ALB水平比较,

重度组>中度组>轻度组>对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.4 各组新生儿肾功能指标比较

各组Cr、BUN、Cys比较:重度组>中度组>轻度组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 各组新生儿肾功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of renal function indexes of newborns in each groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	Cr( $\mu$ mol/L)	BUN(mmol/L)	Cys C(mol/L)
重度组	38	78.97±15.64	5.12±0.61	1.29±0.51
中度组	34	67.89±14.74 <sup>a</sup>	4.61±0.57 <sup>c</sup>	1.08±0.31 <sup>c</sup>
轻度组	34	59.47±13.45 <sup>cb</sup>	4.03±0.54 <sup>cb</sup>	0.79±0.11 <sup>cb</sup>
对照组	30	47.81±10.24 <sup>cha</sup>	3.74±0.28 <sup>cha</sup>	0.54±0.09 <sup>cha</sup>
F值		917.363	444.122	182.429
P值		0.001	0.001	0.001

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

### 2.5 心肌标志物、肝肾功能指标与TBil相关性分析

利用相关分析研究TBil分别和CK-MB、CK、TnT、LDH、MYO、AST、ALT、TP、GGT、BUN、ALB、Cys C、Cr共13项之间的相关关系,使用Pearson相关系数表示相关关系的强弱情况。TBil与CK-MB、CK、TnT、LDH、MYO、AST、ALT、TP、GGT、BUN、ALB、Cys C、Cr之间均存在显著正相关关系( $P<0.05$ )。见表4。

表1 4组新生儿心肌标志物比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of neonatal myocardial markers in 4 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	CK-MB( $\mu$ /L)	CK(ng/mL)	TnT( $\mu$ g/mL)	LDH(ng/mL)	MYO(ng/mL)
重度组	38	33.25±5.23	390.12±85.64	0.21±0.09	480.36±90.37	39.12±15.23
中度组	34	30.58±5.84 <sup>a</sup>	331.25±81.24 <sup>a</sup>	0.09±0.03 <sup>c</sup>	448.97±99.64 <sup>c</sup>	37.45±12.34 <sup>c</sup>
轻度组	34	25.02±6.13 <sup>cb</sup>	281.48±79.85 <sup>cb</sup>	0.05±0.02 <sup>cb</sup>	421.36±101.35 <sup>cb</sup>	34.29±10.6 <sup>cb</sup>
对照组	30	19.39±1.27 <sup>cha</sup>	193.49±11.27 <sup>cha</sup>	0.03±0.01 <sup>cha</sup>	398.37±98.47 <sup>cha</sup>	29.57±80.12 <sup>cha</sup>
F值		45.747	2916.300	79.491	1703.311	341.774
P值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

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

表2 四组新生儿肝功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of neonatal liver function indexes in four groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	AST( $\mu$ /L)	ALT( $\mu$ /L)	TP(g/L)	GGT( $\mu$ /L)	ALB(g/L)
重度组	38	70.23±13.01	19.63±5.41	121.36±20.13	161.38±33.67	80.12±15.64
中度组	34	50.12±11.23 <sup>a</sup>	16.37±6.57 <sup>c</sup>	103.65±12.35 <sup>c</sup>	115.69±36.87 <sup>c</sup>	75.56±12.24 <sup>c</sup>
轻度组	34	42.36±12.34 <sup>cb</sup>	12.67±5.94 <sup>cb</sup>	94.23±10.24 <sup>cb</sup>	87.36±30.68 <sup>cb</sup>	60.13±10.34 <sup>cb</sup>
对照组	30	32.87±13.87 <sup>cha</sup>	10.38±4.05 <sup>cha</sup>	76.87±9.74 <sup>cha</sup>	37.83±12.34 <sup>cha</sup>	48.64±90.45 <sup>cha</sup>
F值		83.366	409.443	317.358	841.442	187.012
P值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

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

表4 心肌标志物、肝肾功能指标与TBil相关性分析  
Table 4 Correlation Analysis between myocardial markers, liver and kidney function indexes and TBil

指标	n	TBil	
		r值	P值
CK-MB	130	0.658	0.001
CK	130	0.549	0.001
TnT	130	0.577	0.001
LDH	130	0.643	0.001
MYO	130	0.761	0.001
AST	130	0.657	0.001
ALT	130	0.672	0.001
TP	130	0.772	0.001
GGT	130	0.691	0.001
Cys C	130	0.630	0.001
ALB	130	0.705	0.001
BUN	130	0.609	0.001
Cr	130	0.648	0.001

### 3 讨论

HBN为新生儿常见疾病<sup>[8]</sup>。胆红素生成较多,肝细胞与血清白蛋白对胆红素吸收与结合能力不足,肝肠循环增加是该病发生的生理机制<sup>[9-10]</sup>;感染、酸中毒、先天遗传代谢性疾病等肝胆红素代谢与排泄紊乱是该病发生的病理机制<sup>[11]</sup>。研究表明,高浓度胆红素可造成新生儿听觉障碍、视觉异常、智能发育缓慢等病症<sup>[12-13]</sup>,严重影响患儿以后生活。因此提高新生儿高胆红素血症诊断与治疗水平十分重要。

本研究结果显示,重度组、中度组、轻度组与对照组心肌标志物CK-MB、CK、TnT、LDH、MYO水平存在显著差异,且新生儿黄疸病情越重,心肌标志物水平越高,同时Pearson相关分析得出,心肌标志物水平与TBil均存在正相关,即心肌标志物水平随TBil升高而增多。上述结论表明,HBN患儿过高的TBil对心肌细胞有一定的损伤作用。分析原因为,游离TBil具有嗜酸性,可破坏心肌细胞膜,改变其通透性,从而造成心肌细胞损伤<sup>[14]</sup>。同时HBN患儿增高的TBil可造成氧自由基堆积,从而破坏线粒体与心肌膜,干扰心肌细胞代谢<sup>[15]</sup>。最后高浓度TBil可使ATP活性及对氧的摄取受到抑制,从而使Ca<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>堆积于心肌细胞内,最终造成心肌细胞变性、肿胀、破裂。心电图与心肌标志物是评估成人心肌损伤的重要指标,但新生儿运用心电图评估心肌损伤特异度与灵敏度均较差。研究表明,CK-MB、CK、TnT、LDH、MYO正常情况下多存在于心肌细胞中,但当心肌受损时

CK-MB、CK、TnT、LDH、MYO便可在外周血中增高<sup>[16]</sup>。因此CK-MB、CK、TnT、LDH、MYO可作为HBN患儿早期心肌损伤重要评估指标。其中MYO在心肌损伤1~4h后升高,6~7h到达峰值,且于24h内恢复正常;CK可在心肌损伤后6h开始升高,且24h达到峰值,持续3~4d后恢复正常。在心肌损伤2h~3h后,血清中便可测出TnT,12~24h到达峰值,并可持续10~14d。LDH在心肌损伤后8~10h开始升高,48~72h到达峰值,且持续7~14天;CK-MB均可在心肌损伤后4h发生显著变化,且在约24小时达到峰值,且持续3~4天。

高胆红素可损伤肾小管、肾小球及肾髓质。新生儿肾脏虽然可维持内环境平衡,并进行排泄废物,但应急能力较差。Cr与BUN为经肾小球排除的小分子氮代谢物,可作为肾功能检测指标。本研究结果显示重度组、中度组、轻度组与对照组肾功能指标Cr、BUN、Cys C水平存在显著差异,且新生儿黄疸病情越重,肾功能指标越高,同时Pearson相关分析得出,肾功能指标与TBil均存在正相关,即肾功能指标随TBil升高而增多。上述结论表明,HBN患儿过高的TBil多肾功能有一定的损伤作用。Cr与BUN是检测内源性肾小球滤过率的小分子氮代谢物,当肾小球滤过率降低其血浓度会随之升高,可作为评估肾小球功能指标。Cys C是由核细胞产生的低分子质量蛋白质,具有稳定的循环水平与生成速度,不受Hb、炎症反应、性别、年龄等因素影响,因此可作为评估肾损伤灵敏指标。

综上所述:HBN新生儿肝肾功能指标、心肌标志物随TBil升高而升高,提示HBN患儿过高的TBil会一定程度影响肝肾功能,并造成心肌损伤,故临床需尽早采取治疗与预防措施。

### 参考文献

- [1] 肖万祥,杨婷,张炼. 新生儿高胆红素血症再入院现状和危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 948-952.
- [2] 刘旭. 光疗治疗新生儿黄疸的研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(2): 63-64.
- [3] 武兰,王彤彤. 蓝光联合支持治疗对新生儿病理性黄疸患儿血清心肌酶、C-反应蛋白及 $\alpha$ -谷胱甘肽-s-转移酶水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(3): 563-565.
- [4] 陈清. 新生儿胆红素百分位列线图在高胆红素血症的风险预测[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(6): 664-668.
- [5] 涂阳阳,刘璐,原新慧,等. 重度新生儿高胆红素血症并发急性胆红素脑病的影响因素分析[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(6): 516-520.

(下转第2055页)

## NLR、PLR、NT-proBNP联合预测急性冠脉综合征患者急诊PCI后新发房颤的价值

罗勤<sup>1\*</sup> 李姣<sup>2</sup> 周国忠<sup>1</sup> 黄文军<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 研究中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、氨基末端BNP前体(NT-proBNP)预测急性冠脉综合征(ACS)患者急诊经皮冠状动脉介入术(PCI)后新发房颤(NOAF)的价值。方法 选择2019年1月至2020年12月在萍乡市人民医院接受急诊PCI的ACS患者作为研究对象,分为PCI后出现NOAF的NOAF组( $n=31$ )、未出现NOAF的非NOAF组( $n=123$ )。比较两组患者临床资料的差异,采用logistic回归模型分析NOAF的影响因素,采用ROC曲线分析NOAF的预测指标。结果 NOAF组患者入院时的NLR、PLR、低密度脂蛋白胆固醇、心肌肌钙蛋白I、NT-proBNP水平及PCI术中SYNTAX评分、GRACE评分、Gennisi评分均高于非NOAF组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );经logistic回归分析,入院时NLR、PLR、NT-proBNP及PCI术中SYNTAX评分、GRACE评分、Gennisi评分是PCI后NOAF的影响因素( $P<0.05$ );经ROC曲线分析,入院时NLR、PLR、NT-proBNP水平对PCI后NOAF具有预测价值( $P<0.05$ )。结论 入院时NLR、PLR、NT-proBNP升高是ACS患者PCI后NOAF的影响因素,检测NLR、PLR、NT-proBNP对NOAF具有预测价值。

**[关键词]** 急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入术;新发房颤;中性粒细胞/淋巴细胞比值;血小板/淋巴细胞比值;氨基末端BNP前体

### Value of NLR, PLR and NT-proBNP in predicting new onset atrial fibrillation after emergency PCI in patients with acute coronary syndrome

LUO Qin<sup>1\*</sup>, LI Jiao<sup>2</sup>, ZHOU Guozhong<sup>1</sup>, HUANG Wenjun<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Pingxiang People's Hospital, Pingxiang, Jiangxi, China, 337000; 2. B-mode Ultrasound Department, Pingxiang People's Hospital, Pingxiang, Jiangxi, China, 337000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) in predicting new onset atrial fibrillation (NOAF) after emergency percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** ACS patients who underwent emergency PCI in our hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the research object. They were divided into NOAF group with NOAF after PCI ( $n=31$ ) and non NOAF group without NOAF ( $n=123$ ). The differences of clinical data between the two groups were compared, the influencing factors of NOAF were analyzed by logistic regression model, and the predictive indexes of NOAF were analyzed by ROC curve. **Results** The levels of NLR, PLR, low density lipoprotein cholesterol, cardiac troponin I, NT-proBNP, SYNTAX score, GRACE score and Gennisi score in NOAF group were higher than those in non NOAF group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that NLR, PLR, NT-proBNP, SYNTAX score, GRACE score and Gennisi score during PCI were the influencing factors of NOAF after PCI ( $P<0.05$ ). By ROC curve analysis, the levels of NLR, PLR and NT-proBNP at admission had predictive value for NOAF after PCI ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The increase of NLR, PLR and NT-proBNP

基金项目:萍乡市科技计划项目(2018PY022)

作者单位:1. 江西省萍乡市人民医院,江西,萍乡 337000

2. 萍乡市人民医院B超室,江西,萍乡 337000

\*通信作者:罗勤, E-mail:luoqin30180@163.com

at admission is the influencing factor of NOAF in ACS patients after PCI. The detection of NLR, PLR and NT-proBNP has predictive value for NOAF.

[KEY WORDS] Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; New onset atrial fibrillation; Neutrophil/lymphocyte ratio; Platelet/lymphocyte ratio; N-terminal proBNP

急诊经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)的有效手段,能够有效再通冠脉、恢复心肌血流灌注。但是,心肌经历缺血及血流再灌注会引起缺血再灌注损伤、增加心律失常发生风险。心房颤动是ACS患者PCI后最常见的室上性心律失常类型,发生率约15%左右<sup>[1-2]</sup>。PCI后新发房颤(new onset atrial fibrillation, NOAF)会使院内心血管事件及死亡的风险显著增加<sup>[3]</sup>。因此需要早期识别PCI后NOAF的高危患者并进行防治,进而降低NOAF的发生风险、改善PCI预后。目前关于心肌缺血缺氧损伤及缺血再灌注损伤后心房颤动的相关研究认为,炎症反应激活及心功能减退与NOAF的发生有关<sup>[4-5]</sup>。实验室检验指标中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(Platelet/lymphocyte ratio, PLR)是评估炎症反应程度的新型标志物,氨基末端BNP前体(N-terminal proBNP, NT-proBNP)是评估心功能的常用标志物,本研究将上述三项实验室指标用于ACS患者PCI后NOAF的预测,旨在为临床上筛查PCI后NOAF的高危ACS患者提供新思路、新方法。报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2019年1月至2020年12月期间在萍乡市人民医院接受急诊PCI的ACS患者作为研究对象,纳入标准:①符合ACS的诊断标准<sup>[6]</sup>;②成功接受急诊PCI;③临床资料完整;④取得受试者知情并签署同意书。排除标准:①既往有心房颤动、心瓣膜病、甲状腺功能亢进病史;②合并自身免疫性疾病、恶性肿瘤、急慢性感染;③院内死亡。共纳入154例患者,根据PCI后NOAF情况分为出现NOAF的NOAF组( $n=31$ )、未出现NOAF的非NOAF组( $n=123$ )。本研究取得医院伦理委员会批准。

### 1.2 NOAF的评估

NOAF定义<sup>[6]</sup>为既往无心房颤动病史,PCI后住院期间经心电监护或心电图检查发现的心房颤动。

### 1.3 临床资料的收集

根据病历收集入组ACS患者的以下临床资料:①一般资料:性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、合并症(糖尿病、高血压、高脂血症);②实验室指标:白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(Platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、肌酐(creatinine, Cr)、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、NT-proBNP,计算NLR、PLR;③PCI术中情况:门球时间(急性心梗患者从进入医院大门至首次球囊扩张的时间)、SYNTAX评分、GRACE评分、Gennisi评分,评分均参照《中国经皮冠状动脉介入治疗指南2012(简本)》<sup>[7]</sup>进行。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件录入数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料先进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示、两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,符合偏态分布的计量资料以 $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示、两组间比较采用非参数秩和 $U$ 检验;NOAF的影响因素采用logistic回归模型分析;NOAF的预测采用ROC曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NOAF组与非NOAF组一般资料的比较

NOAF组与非NOAF组性别、年龄、BMI、吸烟史以及合并症糖尿病、高血压、高脂血症的比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 NOAF组与非NOAF组入院时实验室指标的比较

NOAF组与非NOAF组入院时WBC、PLT、Hb、TC、TG、HDLC、Cr水平的比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );NOAF组入院时NLR、PLR、LDLC、cTnI、NT-proBNP的水平均高于非NOAF组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。



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

Table 1 Comparison of general information at admission between NOAF group and non NOAF group [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	吸烟史	糖尿病	高血压	高脂血症
NOAF组	31	17/14	67.63±14.38	23.89±6.92	18(58.06)	14(45.16)	22(70.97)	23(74.19)
非NOAF组	123	71/52	63.57±10.32	23.01±6.38	57(46.34)	40(32.52)	69(56.10)	69(56.10)
$\chi^2/t$ 值		0.084	1.798	0.675	1.362	1.738	2.265	2.568
P值		0.772	0.074	0.501	0.243	0.187	0.132	0.109

表2 NOAF组与非NOAF组入院时实验室指标的比较 [ ( $\bar{x} \pm s$ ), M(Q25, Q75)]

Table 2 Comparison of laboratory indicators at admission between NOAF group and non NOAF groups [ ( $\bar{x} \pm s$ ), M(Q25, Q75)]

项目	NOAF组	非NOAF组	t/U值	P值
WBC( $\times 10^9/L$ )	10.63±3.28	9.77±2.31	1.691	0.093
PLT( $\times 10^9/L$ )	201.3 (125.4, 289.4)	188.3 (114.6, 271.3)	1.309	0.138
Hb(g/L)	132.84±24.48	139.27±22.39	1.402	0.163
NLR	5.35±1.27	4.13±0.94	5.989	0.000
PLR	107.96±13.22	96.05±14.81	4.084	0.000
TC(mmol/L)	5.95±1.31	5.56±1.08	1.719	0.088
TG(mmol/L)	2.48±0.94	2.27±0.46	1.781	0.077
LDLC(mmol/L)	3.93±0.89	3.52±0.91	2.202	0.029
HDLC(mmol/L)	1.05±0.24	1.14±0.27	1.694	0.092
Cr( $\mu\text{mol/L}$ )	109.29±22.38	103.12±21.27	1.428	0.155
cTnI(ng/mL)	10.32±2.33	5.58±2.27	3.225	0.002
NT-proBNP(ng/L)	1648±132	534±106	3.866	0.000

### 2.3 NOAF组与非NOAF组PCI情况的比较

NOAF组与非NOAF组的门球时间比较, 差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ ); NOAF组的SYNTAX评分、GRACE评分、Gennisi评分均高于非NOAF组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 NOAF组与非NOAF组PCI情况的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of PCI condition between NOAF group and non NOAF group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	门球时间(min)	SYNTAX评分	GRACE评分	Gennisi评分
NOAF组	31	67.32±11.42	32.55±6.85	105.57±21.28	99.28±13.52
非NOAF组	123	62.85±13.77	28.74±4.57	95.41±11.57	91.32±11.74
$\chi^2/t$ 值		1.667	3.716	3.604	3.270
P值		0.097	0.000	0.000	0.001

### 2.4 PCI后NOAF影响因素的logistic回归分析

以PCI后是否发生NOAF为因变量, 以2.1~2.3中两组间比较有统计学差异的指标NLR、PLR、LDLC、cTnI、NT-proBNP、SYNTAX评分、GRACE评分、Gennisi评分作为自变量, 在logistic回归模型中进行分析可知: NLR、PLR、NT-proBNP、

SYNTAX评分、GRACE评分、Gennisi评分是发生NOAF的影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 PCI后NOAF影响因素的logistic回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of influencing factor of NOAF after PCI

自变量	$\beta$ 值	OR值	95%CI	Wald值	P值
NLR	5.123	1.576	1.109~6.866	8.692	0.002
PLR	0.294	1.285	1.028~123.576	4.575	0.013
LDLC	3.483	1.083	0.679~7.695	1.032	0.132
cTnI	0.675	1.027	0.385~15.574	0.838	0.183
NT-proBNP	0.475	1.226	1.057~42.382	6.123	0.007
SYNTAX评分	1.029	1.304	1.093~22.174	5.332	0.009
GRACE评分	1.754	1.172	1.037~34.586	4.586	0.013
Gennisi评分	0.475	1.207	1.131~4.474	7.786	0.004

### 2.5 入院时NLR、PLR、NT-proBNP水平预测PCI后NOAF的ROC曲线分析

入院时NLR、PLR、NT-proBNP三项指标均对PCI后NOAF具有预测价值, 灵敏度分别为52.85%、61.79%、63.41%, 特异性分别为77.42%、74.19%、74.19% ( $P < 0.05$ )。见表5、图1。

表5 入院时NLR、PLR、NT-proBNP水平预测PCI后NOAF的ROC曲线分析

Table 5 ROC curve analysis of NLR, PLR, NT-proBNP on admission in predicting NOAF after PCI

指标	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异性(%)	P值
NLR	0.770	0.671~0.869	52.85	77.42	<0.001
PLR	0.731	0.633~0.829	61.79	74.19	<0.001
NT-proBNP	0.701	0.592~0.809	63.41	74.19	0.001

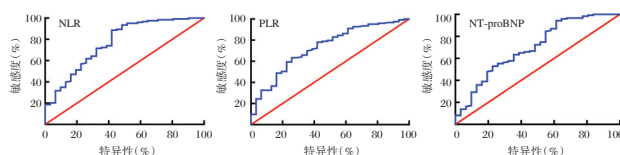


图1 入院时NLR、PLR、NT-proBNP水平预测PCI后NOAF的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of NLR, PLR, NT-proBNP on admission in predicting NOAF after PCI

## 3 讨论

NOAF是急性心肌梗死或ACS患者PCI后常

见的心律失常类型,发生率约15%<sup>[1-2]</sup>。已有临床研究证实,NOAF是PCI治疗的ACS患者预后不良的独立影响因素,显著增加PCI后院内不良心血管事件发生率及死亡率<sup>[8-9]</sup>。因此,针对PCI后NOAF进行早期筛查和防治有助于改善ACS患者预后。

PCI后NOAF的发生与心肌缺血再灌注损伤密切相关,参与这一损伤过程的主要生物学环节是炎症反应的异常激活。有研究报道,全身免疫炎症指数增加<sup>[10]</sup>、炎症细胞因子白介素-6/8及干扰素- $\gamma$ 大量生成<sup>[11-12]</sup>、炎症信号通路TLR4/NF- $\kappa$ B过度激活均与NOAF的发生密切相关<sup>[13]</sup>。本研究试图以实验室检验指标为切入点,发现NOAF的影响因素及早期预测手段。实验室检验指标的优势在于入院后立即可以完成采血及检测、取材及操作均较为简便,有利于病情的早期评估和预测。NLR和PLR是评估炎症反应程度的血常规指标,中性粒细胞及血小板在炎症反应激活过程中均明显活化,而具有抗炎作用的淋巴细胞受到抑制,因此表现为NLR、PLR的升高。已有多项心血管研究证实,NLR、PLR是ACS患者PCI治疗预后的影响因素及预测指标<sup>[14-15]</sup>。本研究分析上述两项指标与ACS患者PCI后NOAF的关系可知:与非NOAF患者比较,NOAF患者入院时的NLR、PLR水平明显增加,这一结果与既往关于炎症反应与PCI后NOAF关系的报道一致。

NOAF的发生与心肌组织损伤直接相关,心功能减退是心肌组织损害后的常见表现之一,有研究报道PCI前左心室射血分数降低是PCI后NOAF的独立危险因素<sup>[16-17]</sup>。但左心室射血分数的检测依赖于超声心动图,但部分急诊PCI患者无法在术前完成超声心动图检查,因此使用这一方式早期预测PCI后NOAF的价值有限。NT-proBNP是反映心功能常用的检验指标,在心功能减退的过程中心室容量负荷增加、心肌细胞受到过度牵拉并释放大量的BNP,NT-proBNP是BNP合成和释放过程中的副产物、稳定性优于BNP,能够更为准确的反映心功能减退的程度。已有研究报道,NT-proBNP对ACS患者PCI治疗预后具有预测价值<sup>[18-19]</sup>。本研究分析了该指标与ACS患者PCI后NOAF的关系可知:与非NOAF患者比较,NOAF患者入院时的NT-proBNP明显增加,这一结果与既往关于心功能减退与PCI后NOAF关系的报道一致。

除了上述三项指标外,本研究还分析了其他实验室检验指标及PCI术中情况与NOAF的关系,

与非NOAF患者比较,NOAF患者入院时的LDLC、cTnI水平及PCI术中的SYNTAX评分、GRACE评分、Gennisi评分均明显增加。进一步进行logistic回归分析可知:入院时NLR、PLR、NT-proBNP水平及PCI术中SYNTAX评分、GRACE评分、Gennisi评分是ACS患者PCI后NOAF的影响因素。已有多项研究证实冠脉病变程度及心肌缺血缺氧程度的加重是PCI后发生NOAF的影响因素<sup>[20-21]</sup>,这与本研究发现PCI术中多项评分与NOAF相关的结果吻合,但冠脉病变程度的判断依赖于PCI术中的冠脉造影结果,无法在PCI术前早期评估NOAF的风险并进行干预。结合本研究logistic回归的分析结果,NLR、PLR、NT-proBNP三项指标是NOAF的影响因素且能在入院时进行检测,进而能够为病情的早期评估和预测提供参考,所以本研究通过ROC曲线分析了这三项指标对NOAF的预测价值,结果显示入院时NLR、PLR、NT-proBNP对PCI后NOAF具有预测价值。

综上所述,ACS患者PCI后NOAF的发生与炎症反应激活、心功能减退、冠脉病变加重有关,入院时NLR、PLR、NT-proBNP升高及PCI术中SYNTAX评分、GRACE评分、Gennisi评分增加均是ACS患者PCI后NOAF的影响因素。在入院时检测ACS患者的NLR、PLR、NT-proBNP对PCI后NOAF具有预测价值。

## 参考文献

- [1] Mahfouz RA, El-Shetry M, Frere A, et al. Blood Pressure Variability and Atrial Fibrillation in Patients with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction: The Relation with Left Atrial Electromechanical Delay - A 1-Year Follow-Up Study[J]. Pulse (Basel), 2020, 8(1-2):57-65.
- [2] Madsen JM, Jacobsen MR, Sabbah M, et al. Long-term prognostic outcomes and implication of oral anticoagulants in patients with new-onset atrial fibrillation following st-segment elevation myocardial infarction[J]. Am Heart J, 2021, 238: 89-99.
- [3] Yu FC, Chang YH, Chen IM, et al. Effect of drug-eluting stents on 1-year risk of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(34):e21885.
- [4] Iscan S, Eysi B, Besir Y, et al. Inflammation, Atrial Fibrillation and Cardiac Surgery: Current Medical and Invasive Approaches for the Treatment of Atrial Fibrillation[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(3):310-322.

- [5] Mohamed Ibrahim I, Taha Hassanin M, El Zaki MM. Tissue Doppler-derived atrial dyssynchrony predicts new-onset atrial fibrillation during hospitalization for ST-elevation myocardial infarction[J]. *Echocardiography*, 2019, 36(10):1799-1805.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(4): 421-428.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南2012(简本)[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(4): 271-277.
- [8] Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, et al. New-Onset Atrial Fibrillation After PCI or CABG for Left Main Disease: The EXCEL Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(7):739-748.
- [9] Khalfallah M, Elsheikh A. Incidence, predictors, and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2020, 25(4):e12746.
- [10] Bağcı A, Aksoy F. Systemic immune-inflammation index predicts new-onset atrial fibrillation after ST elevation myocardial infarction[J]. *Biomark Med*, 2021, 15(10):731-739.
- [11] Kristono GA, Holley AS, Hally KE, et al. An IL-6-IL-8 score derived from principal component analysis is predictive of adverse outcome in acute myocardial infarction[J]. *Cytokine X*, 2020, 2(4):100037.
- [12] Huang J, Xiang Y, Zhang H, et al. Plasma Level of Interferon-gamma Predicts the Prognosis in Patients With New-Onset Atrial Fibrillation[J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(7):e168-e176.
- [13] Sun W, Wu Y, Gao M, et al. C-reactive protein promotes inflammation through TLR4/NF-kappaB/TGF-beta pathway in HL-1 cells[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(8): BSR20190888.
- [14] 陈鑫森, 黄钟, 李桂花. 中性粒细胞/淋巴细胞比值联合平均血小板体积对急性STEMI患者PCI术后发生院内主要不良心血管事件的预测价值[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(9): 1117-1126.
- [15] 胡昌灿, 于海初, 孙桂霞, 等. 血小板/淋巴细胞比值联合Grace评分对非ST段抬高型急性冠状动脉综合征院内心血管事件的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8): 700-707.
- [16] 张鹏, 张瑞妮, 李飞, 等. 行急诊经皮冠状动脉介入治疗的急性ST段抬高心肌梗死患者新发房颤的预测因素[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(2): 136-139.
- [17] Zhang Z, Hu C, Wang R, et al. Predictive factors for new-onset atrial fibrillation in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Panminerva Med*, 2020, 62(1):1-6.
- [18] He WF, Jiang L, Chen YY, et al. The association of baseline N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with short and long-term prognosis following percutaneous coronary intervention in non-ST segment elevation acute coronary syndrome with multivessel coronary artery disease: a retrospective cohort study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):202.
- [19] 杨瑛, 周剑如. MPV、TG、NT-proBNP水平对冠心病患者PCI术后发生MACE的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(23):3432-3434+3438.
- [20] 吴淑燕, 李冰玉, 沈美妹, 等. ICU治疗的老年急性冠脉综合征患者行急诊经皮冠状动脉介入术后新发房颤的预测因素[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(2): 142-148.
- [21] 王宇星, 李闯, 高元丰, 等. 急性ST段抬高型心肌梗死后新发心房颤动与长期心血管不良事件的关系[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(7): 741-747.

(上接第2050页)

- [6] 白洁, 郑素军, 段钟平. 4种常见先天性高胆红素血症的临床特征及诊断思路[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(8): 1680-1683.
- [7] 戴永利, 王君霞, 郭林梅, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病患儿血清甲状腺激素水平变化的临床意义[J]. *西北国防医学杂志*, 2020, 41(5):312-315.
- [8] Joel HN, Mchaile DN, Philemon RN, et al. Effectiveness of FIBEROPTIC phototherapy compared to conventional phototherapy in treating HYPERBILIRUBINEMIA amongst term neonates: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1):32.
- [9] Pettersson M, Eriksson M, Albinsson E, et al. Home phototherapy for hyperbilirubinemia in term neonates-an unblinded multicentre randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(5):1603-1610.
- [10] Thanomsingh P. Clinical predictive score of predischarge screening for severe hyperbilirubinemia in late preterm and term infants. *Pediatr Neonatol*, 2020, 61(4):378-384.
- [11] 《新生儿黄疸规范化用药指导专家建议》专家编写组. 新生儿黄疸规范化用药指导专家建议[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(27):105-110.
- [12] 白洁, 郑素军, 段钟平. 4种常见先天性高胆红素血症的临床特征及诊断思路[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(8): 1680-1683.
- [13] 杨勇, 任雪军, 朱樱梅. 新生儿溶血性高胆红素血症与胆红素脑病的关系研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(8): 1773-1774.
- [14] 王旭荣, 刘柳叶, 张北宁, 等. 血清cTnI、CK-MB及IGF-1在新生儿高胆红素血症中的变化及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(21):4101-4104.
- [15] 吴应冬. 腺苷蛋氨酸联合苦黄注射液治疗病毒性肝炎高胆红素血症的疗效和安全性[J]. *肝脏*, 2019, 24(12):1480-1481.
- [16] 杜丽君, 王丽娟, 罗菲菲. 高胆红素血症足月新生儿血清AST、LDH、CysC及β2-MG水平及其与病情严重程度的相关性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(7):1196-1199.

## 牛奶蛋白过敏症患儿血清 IgE 及淋巴细胞亚群的测定及意义

黄婉文<sup>1</sup> 邱晓华<sup>2</sup> 郭淑雯<sup>3</sup> 郭笑芳 袁慧珍<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨牛奶蛋白过敏症(CMPA)患儿血清 IgE 及淋巴细胞亚群的测定及意义。**方法** 选取2018年5月至2020年5月东莞市人民医院诊治的64例CMPA患儿和38例健康体检儿童的临床资料进行分析,其中CMPA患儿设立为过敏组,健康体检儿童设立为对照组,均采用免疫比浊法与流式细胞仪检测免疫球蛋白及淋巴细胞亚群。**结果** 过敏组的IgE、IgG高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组IgA、IgM、C3、C4比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。过敏组的 $CD_3^+$ 、 $CD_3^+CD_8^+$ 低于对照组, $CD_3^+/CD_{19}^+$ 、 $CD_{19}^+CD_{23}^+$ 、 $CD_{19}^+$ 高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson相关分析显示, $CD_3^+$ 、 $CD_3^+CD_8^+$ 与IgE呈负相关( $r=-0.303/-0.389, P<0.001$ ), $CD_3^+/CD_{19}^+$ 、 $CD_{19}^+$ 、 $CD_{19}^+CD_{23}^+$ 与IgE呈正相关( $r=0.588/0.785/0.759, P<0.001$ )。ROC曲线分析显示,IgE、 $CD_3^+$ 、 $CD_3^+CD_8^+$ 、 $CD_3^+/CD_{19}^+$ 、 $CD_{19}^+$ 、 $CD_{19}^+CD_{23}^+$ 、 $CD_{19}^+$ 诊断CMPA的AUC值分别为0.997、0.741、0.752、0.805、0.998、0.960, ( $P<0.05$ )。**结论** 血清IgE在CMPA患儿中呈高表达,其水平的升高会影响淋巴细胞亚群的比例及功能。

**[关键词]** 牛奶蛋白过敏症; IgE; 淋巴细胞亚群

### Determination and significance of serum IgE and lymphocyte subsets in children with milk protein allergy

HUANG Wanwen<sup>1</sup>, DI Xiaohua<sup>2</sup>, GUO Shuwen<sup>3</sup>, GUO Xiaofang<sup>1</sup>, YUAN Huizhen<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pediatrics, No.2 Outpatient Department, Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523000; 2. Department of Pediatrics, Section 1, Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523000; 3. Department of Child Care, Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the determination and significance of serum IgE and lymphocyte subsets in children with milk protein allergy (CMPA). **Methods** The clinical data of 64 children with CMPA and 38 children with healthy physical examination who were diagnosed and treated in Dongguan People's Hospital from May 2018 to May 2020 were selected for analysis. The children with CMPA were set up as the allergy group and the children with healthy physical examination were set up as the control group. The immunoturbidimetry and flow cytometry were used to detect immunoglobulin and lymphocyte subsets. **Results** The IgE and IgG in the allergy group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The comparison of IgA, IgM, C3, and C4 between the two groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ).  $CD_3^+$  and  $CD_3^+CD_8^+$  in the allergy group were lower than those in the control group, while  $CD_3^+/CD_{19}^+$ ,  $CD_{19}^+CD_{23}^+$ , and  $CD_{19}^+$  were higher than those in the control group. The difference was

基金项目:东莞市社会科技发展项目(2018507150011381)

作者单位:1. 东莞市人民医院二门诊儿科儿保科,广东,东莞 523000

2. 东莞市人民医院儿科一区,广东,东莞 523000

3. 东莞市人民医院中心门诊儿保科,广东,东莞 523000

\*通信作者:袁慧珍, E-mail:2485675418@qq.com

statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that  $CD_3^+$ ,  $CD_3^+CD_8^+$  and IgE were negatively correlated ( $r = -0.303/-0.389$ ,  $P < 0.001$ ), and  $CD_3^+/CD_{19}^+$ ,  $CD_{19}^+$ ,  $CD_{19}^+CD_{23}^+$  and IgE were positively correlated ( $r = 0.588/0.785/0.759$ ),  $P < 0.001$ ). ROC curve analysis showed that the AUC values of IgE,  $CD_3^+$ ,  $CD_3^+CD_8^+$ ,  $CD_3^+/CD_{19}^+$ ,  $CD_{19}^+CD_{23}^+$ ,  $CD_{19}^+$  to diagnose CMPA were (0.997, 0.741, 0.752, 0.805, 0.998, 0.960,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum IgE is highly expressed in children with CMPA, and the increase in its level will affect the proportion and function of lymphocyte subsets.

[KEY WORDS] CMPA; IgE; Lymphocyte subsets

牛奶蛋白过敏症(cow's milk protein allergy, CMPA)为儿童常见的一种变态反应性疾病,是指机体摄入牛奶蛋白质后产生一系列的有害免疫<sup>[1]</sup>。其中,牛奶中蛋白质以 $\beta$ 乳球蛋白、 $\gamma$ 球蛋白、乳白蛋白、酪蛋白四种为主,婴幼儿致敏原又以 $\beta$ 乳球蛋白和酪蛋白多见。当这些过敏原进入患儿机体中,可通过IgE介导激活肥大细胞致敏,且释放大量的5-羟色胺、缓激肽等物质,引起消化系统临床表现,譬如恶心、呕吐、腹泻等;另外,皮肤上可表现出湿疹、荨麻疹、皮肤瘙痒及面部、唇部水肿等<sup>[2]</sup>。严重者可引起致敏喉水肿、窒息及过敏性休克。目前CMPA病因相对复杂,T、B淋巴细胞功能紊乱,尤其是以Th2为主导的免疫应答,参与了CMPA的发生发展。本研究通过检测血清IgE及淋巴细胞亚群在CMPA患儿中的表达,探讨其在CMPA发病中的作用,为临床诊治提供依据。报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

分析2018年5月至2020年5月东莞市人民医院诊治的64例CMPA患儿,其中男性30例(46.88%)、女性34例(53.13%);年龄(3.25 $\pm$ 1.26)岁。选取同期38例健康体检儿童的临床资料。其中男性19例(50.00%)、女性19例(50.00%);年龄(3.32 $\pm$ 1.18)岁;两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有入组者监护人均知情并签署同意书。

**诊断标准:**符合婴幼儿牛奶蛋白过敏国内外指南解读<sup>[3]</sup>中关于CMPA的诊断标准,经皮肤点刺试验、食物激发试验检测为阳性。

**纳入标准:**①临床资料完整;②年龄1~6岁;③无药物性过敏。排除标准:①伴有感染性疾病;②伴检测前1周服用过抗组胺类药物;③接受本次研究前一周服用影响IgE、淋巴细胞亚群等生化指标药物。本研究符合《赫尔辛基宣言》的伦理审查。

### 1.2 检测方法

于空腹状态下抽取受试者3 mL静脉血两份

置于EDTA-K2抗凝管内,1份离心处理后取上清液待检,1份全血标本分离淋巴细胞弃上清液待检。其中,采用Beckman-coulter Immage800特种蛋白分析仪检测血清免疫球蛋白(IgE、IgG、IgA、IgM)和补体(C3、C4),选择免疫比浊法定量检测试剂盒测定,四川迈克生物科技股份有限公司提供。采用流式细胞仪BD FACSCalibur及BD配套试剂检测淋巴细胞亚群,包括 $CD_3^+$ 、 $CD_3^+CD_8^+$ 、 $CD_3^+/CD_{19}^+$ 、 $CD_{19}^+CD_{23}^+$ 、 $CD_{19}^+$ 。结果由MultiSET及CellQuest Pro软件分析获得。

### 1.3 观察指标

①两组IgE、IgG、IgA、IgM、C3、C4、 $CD_3^+$ 、 $CD_3^+CD_8^+$ 、 $CD_3^+/CD_{19}^+$ 、 $CD_{19}^+CD_{23}^+$ 表达。②血清IgE与淋巴细胞亚群的相关性。③评估IgE、 $CD_3^+$ 、 $CD_3^+CD_8^+$ 、 $CD_3^+/CD_{19}^+$ 、 $CD_{19}^+CD_{23}^+$ 诊断CMPA的AUC值、敏感度、特异度。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件分析本次数据。符合正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行独立样本t检验;分类变量以例数和百分率用n(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;血清IgE与淋巴细胞亚群( $CD_3^+$ 、 $CD_3^+CD_8^+$ 、 $CD_3^+/CD_{19}^+$ 、 $CD_{19}^+CD_{23}^+$ 、 $CD_{19}^+$ )相关性采用Pearson法分析;IgE、 $CD_3^+$ 、 $CD_3^+CD_8^+$ 、 $CD_3^+/CD_{19}^+$ 、 $CD_{19}^+CD_{23}^+$ 、 $CD_{19}^+$ 诊断CMPA价值采用ROC曲线分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组免疫球蛋白比较

过敏症组的IgE、IgG高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组IgA、IgM、C3、C4比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组淋巴细胞亚群比较

过敏症组的 $CD_3^+$ 、 $CD_3^+CD_8^+$ 低于对照组,而 $CD_3^+/CD_{19}^+$ 、 $CD_{19}^+CD_{23}^+$ 、 $CD_{19}^+$ 高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组免疫球蛋白比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of two groups of immunoglobulins ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IgE(g/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	C3(g/L)	C4(g/L)
过敏组	64	165.02±46.32	9.05±2.12	0.78±0.15	1.31±0.41	0.99±0.15	0.23±0.07
对照组	38	48.52±15.25	8.25±1.85	0.83±0.18	1.24±0.23	1.02±0.21	0.21±0.05
t值		15.003	2.026	1.509	0.965	0.839	1.542
P值		<0.001	0.045	0.134	0.337	0.404	0.126

表2 两组淋巴细胞亚群比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%)	CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)	CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>19</sub> <sup>+</sup> (%)	CD <sub>19</sub> <sup>+</sup> CD <sub>23</sub> <sup>+</sup> (%)	CD19 <sup>+</sup> (%)
过敏组	64	49.23±12.02	18.92±6.25	19.71±8.02	12.32±4.10	15.23±2.05
对照组	38	64.28±17.32	29.55±8.65	12.25±4.32	3.55±1.46	10.39±1.11
t值		5.17	7.178	5.289	12.695	13.415
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 相关性分析

Pearson 相关分析显示, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup>与 IgE 呈负相关( $P<0.001$ ), CD<sub>3</sub><sup>+</sup>/CD<sub>19</sub><sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>23</sub><sup>+</sup>与 IgE 呈正相关( $P<0.001$ )。见表3。

表3 血清 IgE 与淋巴细胞亚群的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between serum IgE and lymphocyte subsets

指标	IgE	
	r值	P值
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup>	-0.303	0.008
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	-0.389	<0.001
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>19</sub> <sup>+</sup>	0.588	<0.001
CD <sub>19</sub> <sup>+</sup> CD <sub>23</sub> <sup>+</sup>	0.759	<0.001
CD19 <sup>+</sup>	0.785	<0.001

### 2.4 诊断效能分析

ROC 曲线分析显示, IgE、CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、CD<sub>3</sub><sup>+</sup>/CD<sub>19</sub><sup>+</sup>、CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>23</sub><sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>诊断 CMPA 的 AUC 值分别为(0.997、0.741、0.752、0.805、0.998、0.960,  $P<0.05$ )。依据 AUC 及标准误, 采用 Z 检验 AUC 差异, 结果显示, IgE 与 CD<sub>3</sub><sup>+</sup> AUC 比较,  $Z=4.618$ 、 $P<0.001$ ; IgE 与 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup> AUC 比较,  $Z=4.53$ 、 $P<0.001$ ; IgE 与 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>/CD<sub>19</sub><sup>+</sup> AUC 比较,  $Z=4.346$ 、 $P<0.001$ ; IgE 与 CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>23</sub><sup>+</sup> AUC 比较,  $Z=-0.277$ 、 $P=$

1.218; IgE 与 CD19<sup>+</sup>AUC 比较,  $Z=6.541$ 、 $P<0.001$ ; 敏感度分别为 0.984、1.000、0.500、0.734、0.969、0.906; 特异度分别为 1.000、0.500、1.000、0.844、1.000、1.000。见表4、图1~2。

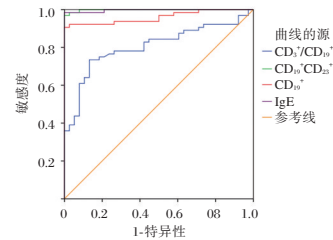


图1 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>/CD<sub>19</sub><sup>+</sup>、CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>23</sub><sup>+</sup>及 IgE 的 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis of CD<sub>3</sub><sup>+</sup>/CD<sub>19</sub><sup>+</sup>, CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>23</sub><sup>+</sup> and

IgE

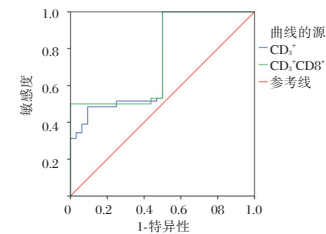


图2 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup>的 ROC 曲线分析

Figure 2 ROC curve analysis of CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup>

表4 血清 IgE 与淋巴细胞亚群的诊断效能分析

Table 4 Analysis of diagnostic efficacy of serum IgE and lymphocyte subsets

检验结果变量	AUC	标准错误	95%CI	cut-off 值	约登指数	敏感度	特异度	P 值
IgE	0.997	0.004	0.990~1.000	83.985	0.984	0.984	1.000	<0.001
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0.741	0.052	0.639~0.843	72.065	0.500	1.000	0.500	<0.001
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	0.752	0.051	0.652~0.852	16.000	0.500	0.500	1.000	<0.001
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>19</sub> <sup>+</sup>	0.805	0.043	0.720~0.890	14.720	0.578	0.734	0.844	<0.001
CD <sub>19</sub> <sup>+</sup> CD <sub>23</sub> <sup>+</sup>	0.998	0.002	0.995~1.000	7.255	0.969	0.969	1.000	<0.001
CD19 <sup>+</sup>	0.960	0.004	0.990~1.000	12.930	0.906	0.906	1.000	<0.001

### 3 讨论

经流行病学调查发现<sup>[4]</sup>,目前国内婴幼儿牛奶蛋白过敏患病率约为2.00%~7.50%。据报道<sup>[5]</sup>,CMPA主要集中于2岁以下儿童。且有研究指出<sup>[6]</sup>,CMPA是影响婴幼儿生长发育的主要因素之一,若是得不到正常诊治,约有二分之一的CMPA患儿可发展至食物过敏。因此早期诊治意义重大。目前临床上对于牛奶蛋白等食物造成的过敏机制尚未完全阐明,仅认为它的发生与机体免疫反应有关。譬如存在Th1/Th2型免疫反应失衡,当Th2反应过强则会抑制Th1,即导致其反应受抑制。为了进一步证实上述说法的可靠性,本研究采用流式细胞仪检测CMPA患儿与健康体检儿的淋巴细胞亚群,结果显示,过敏组患儿的CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup>低于对照组,由此说明过敏组患儿存在CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup>淋巴细胞抑制现象。经分析可能与肠道内可溶性抗原有关,能选择性激活CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T细胞抑制功能<sup>[7]</sup>。另外,在CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>23</sub><sup>+</sup>淋巴细胞百分比中,发现其在过敏组患儿中呈高表达。而CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>23</sub><sup>+</sup>为B细胞表面标志物,由此推测,B细胞参与了机体分泌食物过敏原特异性抗体,继而导致CMPA的发生<sup>[8]</sup>。

有研究表示<sup>[9]</sup>,T淋巴细胞不仅参与了细胞免疫,还可调节细胞参与多种免疫反应。在研究中,过敏组的CD<sub>3</sub><sup>+</sup>低于对照组,而CD<sub>3</sub><sup>+</sup>/CD<sub>19</sub><sup>+</sup>高于对照组。其中,CD<sub>3</sub><sup>+</sup>含量代表着T淋巴细胞水平。故本文认为CD<sub>3</sub><sup>+</sup>含量的下调与T淋巴细胞免疫功能降低有关。而免疫功能的下降又会减弱B细胞抑制作用,且使其大量产生IgE抗体,成为CMPA发病的关键<sup>[10]</sup>。而CD<sub>3</sub><sup>+</sup>/CD<sub>19</sub><sup>+</sup>为真正的B淋巴细胞,其水平的升高表明B细胞在机体分泌食物过敏原特异性抗体方面具有重要作用。血清过敏原特异性IgE为临床诊断变态反应的特异指标。在正常情况下,血清中IgE含量较低,但当IgE抗体介导变态反应时,则会引起高表达。在研究结果中可见,过敏组的IgE高于对照组。经分析可能是患儿在接触过敏原后,会激活机体的免疫反应,形成一系列临床表现,并且在机体免疫系统被激活后生成IgE抗体,而该抗体又附着于肥大细胞上,能使机体更加敏感化,当再次接触类似或相同过敏原后,则会从肥大细胞内释放大量的炎症介质,最终形成过敏反应,导致血清IgE上升,而IgE的合

成又与T淋巴细胞密切相关,可能因细胞免疫是启动病理学过敏反应的重要原因。也有学者指出,血清IgG可作为评估食物过敏性疾病的有效指标<sup>[11]</sup>。研究结果显示,过敏组的IgG表达量高于对照组,针对过敏组的IgG表达量分析,发现其波动水平较小可能与IgG介导的过敏反应多属迟发型有关,故早期测定IgG水平,并没有出现显著升高趋势<sup>[12]</sup>。

基于血清IgE及淋巴细胞亚群研究,本文发现两者之间具有密切联系。在Pearson相关分析中显示,CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup>与IgE呈负相关,CD<sub>3</sub><sup>+</sup>/CD<sub>19</sub><sup>+</sup>、CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>23</sub><sup>+</sup>、CD<sub>19</sub><sup>+</sup>与IgE呈正相关。提示过敏原致敏时能对调节性T细胞的比例及其功能造成不利影响<sup>[13]</sup>。针对其作用机制分析,可能是IgE抗体的生成和血清IgE表达量的上调,会在一定程度上破坏T淋巴细胞亚群的平衡,引起细胞免疫功能紊乱。同时CMPA患儿多项免疫指标的改变,也间接表示了婴幼儿胃肠道免疫功能尚未发育成熟,故导致CMPA多见于婴幼儿及儿童<sup>[14-15]</sup>。因此本文认为测定IgE、淋巴细胞亚群意义重大,有利于及时了解患儿免疫功能变化和特异性IgE抗体应答情况。在ROC曲线模型中可见,IgE、CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、CD<sub>3</sub><sup>+</sup>/CD<sub>19</sub><sup>+</sup>、CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>23</sub><sup>+</sup>、CD<sub>19</sub><sup>+</sup>的AUC值分别为0.997、0.741、0.752、0.805、0.998、0.960,说明上述指标能为CMPA诊断及治疗提供依据。另外,针对CMPA,本文认为除达到食物回避效果及保证营养供应外,可通过调节机体免疫是否能达到防治CMPA的作用。但目前对于该说法还有待进一步研究。

综上所述,血清IgE在CMPA患儿中呈高表达,其水平的上调会影响患儿机体免疫功能,因此检测血清IgE及淋巴细胞亚群表达对掌握病情变化和指导临床治疗具有重要意义。本研究不足:本研究为回顾性研究,且样本量相对较少,可能存在一定偏差,尚需大样本进一步研究。

### 参考文献

- [1] 徐影,王健,甘丽杏.外周血内T淋巴细胞亚群、IgE、CRP及PCT对儿童哮喘的临床意义[J].热带医学杂志,2018,18(4):515-518.
- [2] 赵丽丽,丁显春,陈芳,等.过敏性紫癜患儿血清胱抑素C和血拴调节蛋白与T淋巴细胞亚群的相关性研究[J].临床与病理杂志,2020,40(4):875-881.

(下转第2064页)

## 南京部分地区健康体检女性人乳头瘤病毒感染情况分析

张燕 戎国栋 赵鸿 徐婷\*

**[摘要]** **目的** 研究南京部分地区体检女性人群中人乳头瘤病毒的感染情况,为南京部分地区的 HPV 疫苗接种及科学防治提供指导。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 7 月在南京医科大学第一附属医院健康体检中心进行健康体检的 8 699 名女性,采用罗氏 cobas 荧光定量 PCR 进行 HPV 分型检测,并同时取脱落细胞进行液基薄层细胞检测(TCT),分析南京部分地区健康体检人群的 HPV 感染情况。**结果** 本研究表明南京部分地区高危型 HPV 的总阳性率为 12.29% (1 069/8 699);2017 年至 2019 年每年体检人数显著增长,HPV 阳性感染率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );>50 岁这一年龄段平均阳性率高于其他年龄段,差异有统计学意义( $P<0.05$ );HPV16、HPV51、HPV52、HPV66、HPV45 及 HPV99 在不同年龄段阳性构成比中比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );HPV16 感染级别在 ASC 以上,HPV16 与宫颈细胞学异常存在着相关性( $P<0.05$ )。**结论** 通过对南京部分地区健康体检人群的 HPV 的筛查,基于其感染特性、年度特性、年龄特性、宫颈细胞学特性等研究,为疫苗科学接种与 HPV 防治提供指导作用。

**[关键词]** 人乳头瘤病毒; HPV 分型; 宫颈癌; 南京地区

### Analysis of human papillomavirus infection in healthy women in Nanjing

ZHANG Yan, RONG Guodong, ZHAO Hong, XU Ting\*

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210029)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the female papillomavirus infection in the population undergoing physical examination in Nanjing area and to provide guidance for the vaccination and scientific prevention and treatment of HPV in Nanjing area. **Methods** From January 2017 to July 2019, 8699 women who underwent physical examination in the Health Examination Center of Jiangsu People's Hospital were selected for the detection of HPV typing by using Roche Cobas fluorescence quantitative PCR, and at the same time, exfoliated cells were taken for liquid-based thin-layer cell test (TCT). The HPV infection status in the health examination population in Nanjing was analyzed. **Results** The results indicate that the total positive rate of high-risk HPV in Nanjing is 12.29% (1 069 / 8 699), and the infection rate is relatively low. Among them, HPV16 is the high-risk type that needs to be paid attention to. The average HPV infection rate for people >50 years old is higher than that of other age groups, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). HPV16, HPV51, HPV52, HPV66, HPV45 and HPV99 were significantly different in different age groups ( $P<0.05$ ). TCT results showed that HPV16 infection grade was above ASC. **Conclusion** The study of HPV prevalence rate based on infection characteristics, annual characteristics, age characteristics and cervical cytological characteristics in this region can provide guidance for scientific vaccination and HPV prevention and treatment.

**[KEY WORDS]** Human papillomavirus; HPV gonotyping; Cervical cancer; Nanjing area

作者单位:南京医科大学第一附属医院检验学部,江苏,南京 210029

\*通信作者:徐婷, E-mail: xu\_ting85@sina.com



宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,也是当今社会一个严重公共卫生问题。据《2018年全球癌症统计:全球癌症观察》,宫颈癌是第四大最常见的癌症也是女性癌症死亡的第四大原因,分别在860万新发病例中占6.6%和在420万死亡病例中占7.5%<sup>[1]</sup>。在低/中人类发展指数(Human Development Index, HDI)地区,宫颈癌在女性癌症发病率和死亡率都位居第二,分别为18.2%和2.0%<sup>[2]</sup>。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种嗜上皮组织的双链环状小DNA病毒,全球约4.5%的癌症新发病例与HPV感染相关。迄今为止,在女性生殖道检测到约40种HPV基因型,根据致癌性分为高危型和低危型,其中高危人乳头瘤病毒的持续性感染成为引起宫颈癌的重要病因。

有研究表明,人乳头瘤病毒疫苗的接种能有效预防HPV病毒感染相关的癌前病变<sup>[3]</sup>。目前二价、四价、九价HPV疫苗已陆续批准上市,但是实际上疫苗接种率却较低<sup>[4]</sup>。由于中国人口众多,不同地区之间存在地理和社会经济方面的不平等,HPV的感染具有很强的地域性,HPV分布的地域差异可能会影响HPV疫苗在不同人群和不同年龄段的有效性<sup>[5]</sup>。因此,做好南京地区人乳头瘤病毒的基因型与感染情况的调研有利于南京地区HPV疫苗的科学接种与HPV的筛查,对南京地区宫颈癌疾病的预防和治疗具有重要的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月至2019年7月在南京医科大学第一附属医院健康体检中心进行健康体检的8699名女性,平均年龄(42.1±1.67)岁。纳入标准:①长期居住于南京市;②无自身系统性免疫疾病及妊娠;③无子宫切除手术及宫颈手术史;④临床资料完整。排除标准:①非本市居民或者在南京市居住不足6个月;②有自身系统性免疫疾病及妊娠;③有子宫切除手术及宫颈手术史;④临床资料不完整等。体检者及家属均签署对研究知情同意书,研究经院医学伦理委员会研究批准。

### 1.2 标本采集与检测

由专业的医生采用阴道扩张器扩张暴露宫颈,棉拭子擦去宫颈口过多的分泌物,然后使用专门的宫颈细胞采集器采集细胞,细胞样本立即置于-20℃保存。取脱落细胞解冻培养后加入细胞

裂解液(北京碧云天生物技术有限公司),然后采用ROCHE cobas4800全自动核酸提纯及荧光PCR分析系统进行HPV分型核酸检测,可检出HPV-16、HPV-18以及其他12种高危型HPV(31/33/51/52/53/58/66/35/39/45/56/59)感染。

此外,所有体检女性同时进行液基薄层细胞检测(Thinprep Cytologic Test, TCT)。使用TCT对1069名高危HPV阳性体检女性进行筛查,诊断标准参考Bethesda系统<sup>[6]</sup>,包括未见上皮内病变(No intraepithelial lesions or malignant lesions, NILM)、非典型鳞状细胞(Atypical squamous cell, ASC)、低度鳞状上皮内病变(Low grade squamous intraepithelial lesions, LSIL)、高度鳞状上皮内病变(High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)。

### 1.3 统计学处理

数据将通过SPSS 22.0软件进行分析;计数资料用n(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验;以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HPV感染情况

8699名健康体检女性人群中共有1069名HPV高危基因型检测为阳性,阳性率为12.29%。其中HPV16型单独阳性人数为107人,阳性率为1.23%;HPV18型单独阳性人数为38人,阳性率为0.44%;其他12型高危阳性人数为849人,阳性率为9.76%;HPV16、HPV18以及HPV其他12种高危型共感染人数为75人,阳性率为0.86%;HPV-16型单独阳性率高于HPV18型单独阳性率。见图1。

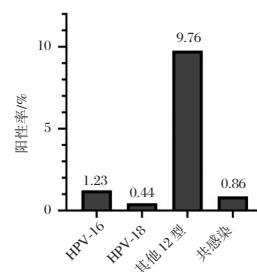


图1 HPV型别阳性率

Figure 1 The Positive rate of HPV types

### 2.2 HPV感染的年度特性

2017年度体检总人数为2053名,高危HPV阳性例数为256名,阳性率为12.47%;2018年度体检总人数为3754名,高危HPV阳性例数为470

名,阳性率为12.52%;2019年截至7月份体检总人数为2892名,高危HPV阳性例数为343名,阳性率为11.86%。2017年至2019年每年体检人数显著增长,但HPV阳性感染率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见图2。

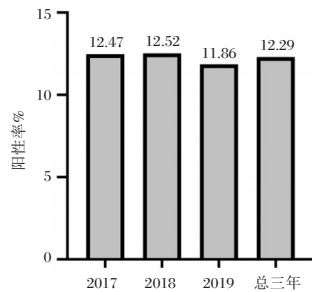


图2 年度 HPV 阳性率  
Figure 2 Annual Positive rate of HPV

### 2.3 不同年龄段 HPV 阳性率情况

综合2017年1月至2019年7月年女性体检情况,>50岁这一年龄段平均阳性率高于其他年龄段,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。不同年龄段 HPV 阳性率。见表1。

表1 不同年龄段高危型 HPV 阳性率

Table 1 Positive rate of high-risk HPV infection in different age groups

年龄	2017年阳性率	2018年阳性率	2019年阳性率	均值	$\chi^2$ 值	P值
≤30岁	10.53(19/171)	11.33(46/406)	12.75(38/298)	11.77(103/875)	2.31	0.1258
31~40岁	13.42(95/708)	12.34(175/1418)	9.67(127/1313)	11.54(397/3439)	0.24	0.0784
41~50岁	10.88(73/671)	13.77(163/1184)	12.94(103/796)	12.79(339/2650)	2.58	1.2144
50~岁	13.92(70/503)	11.53(86/746)	15.46(75/486)	13.31(231/1735)	5.87	0.0237

表2 HPV 各亚型在各年龄段的构成比 (%)

Table 2 The constituent ratio of HPV subtypes in different age groups (%)

HPV 亚型	HPV16	HPV18	HPV31	HPV33	HPV51	HPV52	HPV53	HPV58	HPV66	HPV35	HPV39	HPV45	HPV56	HPV99	合计
≤30岁	17.48	19.42	5.83	7.77	0.97	8.74	1.94	3.88	8.74	4.85	2.91	9.71	4.85	2.91	100
31~40岁	26.45	19.65	6.05	4.53	4.03	4.28	3.02	7.30	3.78	3.27	4.79	4.79	4.53	3.53	100
41~50岁	24.48	17.11	7.67	2.95	11.50	4.13	5.60	5.01	1.77	3.24	5.90	4.42	3.24	2.95	100
>50岁	14.02	10.28	3.74	4.67	4.05	2.80	4.67	4.05	3.43	2.18	4.67	2.80	3.12	7.48	100
$\chi^2$ 值	10.51	3.64	3.49	1.25	5.97	0.14	3.47	15.66	1.58	2.49	3.59	2.16	3.44	5.99	
P值	0.0001	0.1247	10.5422	1.5521	0.0211	0.0022	0.0688	1.6841	0.0219	3.5427	4.6213	0.0001	2.3466	0.0241	

表3 TCT 结果与 HPV 感染率

Table 3 TCT results and HPV infection rate

TCT 结果	HPV16 阳性率	HPV18 阳性率	其他 12 型 HPV 阳性率
NILM	10.53(90/826)	4.12(34/826)	84.99(702/826)
ASC	14.00(21/150)	4.67(7/150)	81.33(122/150)
LSIL	13.04(3/23)	4.35(1/23)	82.60(19/23)
HSIL	33.33(2/6)	0.00(0/6)	66.67(4/6)
$\chi^2$ 值	10.21	6.44	8.77
P值	0.001	5.249	0.216

### 2.4 不同年龄段 HPV 各亚型的感染情况

HPV16、HPV51、HPV52、HPV66、HPV45 及 HPV99 在不同年龄段阳性构成比中比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.5 高危 HPV 感染与宫颈细胞学改变的相关性

对1005名 HPV 阳性体检女性使用薄层液基细胞学技术(TCT)进行筛查,级别在 ASC 以上被认为有宫颈细胞学改变,宫颈细胞学改变与高危 HPV 感染率情况见表3,结果表明 HPV16 感染级别在 ASC 以上,HPV16 与宫颈细胞学异常存在着相关性,感染情况。见图3~4。

## 3 讨论

宫颈癌作为女性中常见的恶性肿瘤之一,是全球女性第二大癌症相关死亡疾病,并且人乳头瘤病毒(HPV)感染给全球公共卫生造成了不小的负担。有研究表明,持续感染高危人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, HR-HPV)是宫颈癌发生发展的必要原因<sup>[7]</sup>,因此加强对 HR-HPV 感染的筛查和防治可有效降低宫颈癌的发病率及死亡率。

目前针对人乳头瘤病毒的疫苗已经在世界范围内多个国家获得许可并用于预防特定高危型的人乳头瘤病毒的感染<sup>[8]</sup>。近几十年间,宫颈癌的发病率和死亡率在全球多数国家和地区均呈现出下降趋势。分析原因有以下几个方面,随着经济发展水平的提高,高危型人乳头瘤病毒感染率持续下降、大规模人群筛查策略的实施以及预防性 HPV 疫苗的大规模接种<sup>[1]</sup>。HPV 的感染存在

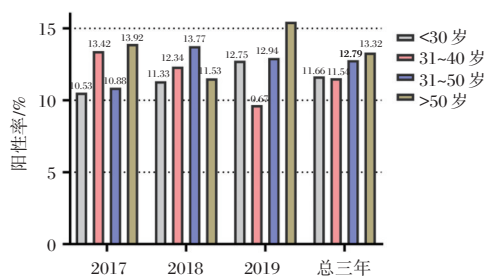


图3 基于年龄特性的HPV年度阳性率

Figure 3 Annual HPV positive rate based on age characteristics

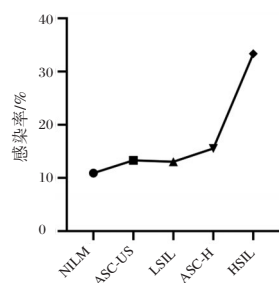


图4 基于宫颈细胞学级别HPV-16感染率

Figure 4 HPV-16 infection rate based on cervical cytology

着人群、地域以及社会经济水平的差异,因此研究南京地区HR-HPV感染情况对于南京地区宫颈癌疾病的防治、疫苗的科学接种与针对性的研制均有重要的科学意义。

本研究结果表明南京部分地区体检人群高危型HPV的感染阳性率为12.29%,高于世界范围内妇女的HPV总体患病率10.4%<sup>[9]</sup>,说明南京部分地区在人乳头瘤病毒感染的控制方面未达到世界平均水平。与中国其他几个地区体检人群相比较,南京部分地区HPV感染率相对较低,其中上海(23.2%)<sup>[10]</sup>、四川(14.4%)<sup>[11]</sup>、安徽(17.42%)<sup>[12]</sup>,不同地区HPV感染率报道的差异可能与取样的方式、地理位置、当地经济发展状况及HPV筛查技术有关。南京部分地区的HPV-16阳性率(1.23%)明显高于HPV-18阳性率(0.44%),国内其他地区如上海、山东、浙江等地区HPV-16型都是在高危型人乳头瘤病毒基因型中占据第一,因此HPV-16是包括南京部分地区在内的大部分中国地区需重点考虑的高危型别。此外,根据TCT的结果分析:随着细胞学病变程度的级别增高(NILM, ASC, LSIL, HSIL),HPV-16感染率呈现逐渐升高的趋势,符合HPV-16基因型与宫颈病变具有相关性<sup>[13]</sup>。

HPV-16和HPV-18是全球宫颈癌共同的高危致癌性基因型,本研究结果表明HPV-16感染率高于HPV-18型,因此提示在本地区宫颈癌筛查时需更加注意对HPV-16高危基因型的监测。但在全球范围内,HPV-18是普遍存在的高危亚型,有研究表明HPV-18致癌性极强,感染HPV-18易引起宫颈上皮瘤变<sup>[14]</sup>。本文与前期报道的差异原因可能与采用不同的检测技术有关,因此还需特别注意针对HPV-18的筛查及预防。

HPV年度感染特性结果可知,在2017年至2019年期间,随着每年体检人数明显增长,HPV阳性感染率并未随之而增长这可能与随着经济水平的发展人们更加重视健康体检的重要性,还有更加成熟的宫颈癌筛查技术、以及本地区宫颈癌疫苗接种率提高有关。

有研究表明,35岁以下女性的人乳头瘤病毒感染率最高,随着年龄的增长感染率呈现下降趋势<sup>[15]</sup>。与之不同的是,中国女性的HPV感染率随着年龄的增长呈现双峰的现象,第一个高峰在20~24岁,第二个高峰在45~55岁。这也说明HPV感染的年龄特性也会因为地域差异而有所不同<sup>[16]</sup>。在本研究中,研究发现>50岁女性高危HPV感染率(13.32%)显著高于其他年龄段,且只出现一个高峰,与前面研究出现两个高峰所不同,可能由于本研究对象是健康体检女性而导致的研究结果的差异。分析>50岁的年龄段出现高危HPV感染高峰的原因,这可能由于中老年女性绝经期激素波动引起的生理和机体免疫功能的紊乱,并且随着年龄增长,机体清除HPV病毒能力下降等因素有关。

总的来说,南京部分地区的人乳头瘤病毒感染率相对较低。HPV-16及HPV-18型作为HPV感染中的主要致病高危基因型的影响需加以重视,不同年龄段女性患者要注意不同HPV亚型的监测,尤其对>50岁年龄的妇女需特别加强宫颈癌的筛查。本研究采用ROCHE cobas4800全自动核酸提纯及荧光PCR分析系统进行HPV分型核酸检测,该方法具有较高的灵敏度和准确性,但是除了将两种高危型HPV-16和HPV-18检出外,另外12种高危型HPV可以检出,但无法具体分型,导致本研究存在一定的局限性,后期会针对12种高危型HPV阳性的体检人群进行进一步的分型及研究。

## 参考文献

- [1] 王宁,刘硕,杨雷,等. 2018全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019,5(1):87-97.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.
- [3] Di J, Rutherford S, Chu C. Review of the Cervical Cancer Burden and Population-Based Cervical Cancer Screening in China [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015,16(17):7401-7407.
- [4] Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. Lancet, 2013,382(9895):889-899.
- [5] 张师前,王凯,张远丽. HPV疫苗在中国的应用现状 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019,35(10):1090-1095.
- [6] 孙娟娟,宋晓婕,罗自娟,等. 高危型HPV筛查与TCT联合检查在宫颈癌筛查中的临床应用[J]. 现代生物医学进展, 2016,16(12):2336-2338.
- [7] Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis [J]. J Biomed Sci, 2019,26(1):28.
- [8] Fidler MM, Bray F, Soerjomataram I. The global cancer burden and human development: A review [J]. Scand J Public Health, 2018,46(1):27-36.
- [9] De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2007,7(7):453-459.
- [10] 沈敏娜,吴炯,张春燕,等. 上海地区高危人群及体检人群 HPV亚型感染分布调查 [J]. 中国临床医学, 2016,23(5):597-601.
- [11] 杨炼,陆小军,叶远馨,等. 四川大学华西医院 8944 例健康体检女性 HPV 感染情况分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2017,17(6):634-639.
- [12] 余娟平,魏琦,王倩倩,等. 安徽地区 17160 例健康体检女性人乳头瘤病毒感染状况及基因分型 [J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(5):389-395.
- [13] Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005,14(5):1157-1164.
- [14] Carozzi FM, Tornesello ML, Burroni E, et al. Prevalence of human papillomavirus types in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer in Italy [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010,19(9):2389-2400.
- [15] 乔友林,赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防 [J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015,11(2):1-6.
- [16] Zhou HL, Zhang W, Zhang CJ, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in Chinese women between 1991 and 2016: A systematic review [J]. J Infect, 2018,76(6):522-528.

(上接第 2059 页)

- [3] 陈同辛. 婴幼儿牛奶蛋白过敏国内外指南解读——更好地识别、诊断和治疗 [J]. 临床儿科杂志, 2018,36(10):805-808.
- [4] 魏伟,张越,杜建慧. 小儿过敏性紫癜急性期外周血 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 及免疫球蛋白的变化及意义 [J]. 贵州医药, 2020,44(7):1056-1057.
- [5] Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Pediatr, 2019,173(12):1137-1145.
- [6] 姜雅楠,邢燕. 早产儿牛奶蛋白过敏诊疗进展 [J]. 中华预防医学杂志, 2021,55(5):583-591.
- [7] 曾永梅,王丽婷,张纪泳,等. 牛奶蛋白过敏婴儿血清 IL-10 及 TGF- $\beta$  水平的表达研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2019,27(8):907-909.
- [8] 姚晶晶,杨菲. 牛奶蛋白激发试验与血清 IgE 抗体检测在牛奶蛋白过敏患儿诊断中的应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(1):117-120.
- [9] 周杏,廖旺,罗威耀,等. 以消化道症状首诊的不同月龄牛奶蛋白过敏婴儿临床分析 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2020,25(8):1006-1010+1014.
- [10] Omari T, Tobin JM, McCall L, et al. Characterization of Upper Gastrointestinal Motility in Infants With Persistent Distress and Non-IgE-mediated Cow's Milk Protein Allergy [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020,70(4):489-496.
- [11] 姜楠楠,向莉. 变应原组分诊断及肽段微阵列技术在牛奶过敏特异性诊断中的应用 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019,13(2):163-168.
- [12] 崔亚琼,李军普,李绍深,等. 牛奶过敏单组分特异性 IgG4 抗体光激化学发光定量检测方法的建立和评价 [J]. 临床检验杂志, 2019,37(4):241-245.
- [13] 陈韵琳,王静,杨延萍,等. 婴幼儿牛奶蛋白过敏 113 例临床分析 [J]. 广东医学, 2019(1):82-84+88.
- [14] 张圆圆,汤建萍,罗勇奇,等. 玉屏风颗粒对牛奶蛋白过敏患儿 Th17/Treg 平衡的影响 [J]. 中国医师杂志, 2018,20(8):1171-1175.
- [15] 张海军,董晓蕾,张永法,等. 不同孕期母亲免疫水平对婴儿牛奶蛋白过敏的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2020,22(11):1221-1225.

## 老年慢性心力衰竭患者血浆 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 变化及其联合辅助诊断价值

顾公山 何进舟\* 冯俊 谭亮

**[摘要]** **目的** 探究老年慢性心力衰竭患者 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、肌红蛋白(Mb)水平及三者联合诊断价值。**方法** 在 2017 年 5 月至 2020 年 5 月来皖西卫生职业学院附属医院进行老年慢性心力衰竭诊治的患者中便利抽样法随机选择 82 例作为观察组,另选同时段进行身体检查的健康群众共 36 例为本次研究的对照组。检测比较组间 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 水平差异。**结果** 观察组 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 水平显著高于对照组,且患者心功能等级越高其三项指标水平越高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );ROC 曲线分析,NT-proBNP、cTnT 和 Mb 联合诊断老年慢性心力衰竭患病时敏感度为 78%,特异度为 83.3%。其曲线面积(AUC)为 0.819,诊断价值高于 NT-proBNP、Mb 单独诊断,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 老年慢性心力衰竭患者 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 水平高于常人且随心功能等级上升逐步升高,NT-proBNP、cTnT、Mb 联合诊断对老年慢性心力衰竭有重要价值。

**[关键词]** 慢性心力衰竭; NT-proBNP; cTnT; Mb; 诊断

### Changes of plasma NT proBNP, cTnT and MB in elderly patients with chronic heart failure and their combined diagnostic value

GU Gongshan, HE Jinzhou\*, FENG Jun, TAN Liang

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of West Anhui Health Vocational College (Lu'an Second People's Hospital), Lu'an, Anhui, China, 237000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the changes of precursor of type B natriuretic peptide (NT proBNP), troponin I (cTnT) and myoglobin (MB) in elderly patients with chronic heart failure and whether the combined diagnosis of the three was valuable. **Methods** Eighty two elderly patients with chronic heart failure treated in our hospital from May 2017 to May 2020 were selected as the observation group, and 36 healthy people who came to our hospital for physical examination at the same time were selected as the control group. The differences of NT proBNP, cTnT and MB levels between groups were detected and compared. The patients in the observation group were classified according to the grade of cardiac function, and the differences of three indicators in patients of different grades were compared. The sensitivity and specificity of NT proBNP, cTnT and MB were analyzed. **Results** The levels of NT proBNP, cTnT and MB in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the higher the grade of cardiac function, the higher the levels of NT proBNP, cTnT and MB ( $P<0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the sensitivity of NT-proBNP, cTnT and Mb combined diagnosis of chronic heart failure in the elderly is 78%, and the specificity is 83.3%. The area of the curve (AUC) was 0.819, and the diagnostic value was higher than that of NT-proBNP, cTnT and Mb alone, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of NT proBNP, cTnT and MB in elderly patients with chronic heart failure are significantly higher than those in normal people, and gradually increased with the aggravation of the disease. The combination of NT proBNP, cTnT and MB has higher value in the diagnosis of elderly chronic heart failure.

**[KEY WORDS]** Chronic heart failure; NT-proBNP; cTnT; Mb; Diagnosis

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(1704f0804045)

作者单位:皖西卫生职业学院附属医院(六安市第二人民医院)心血管内科,安徽,六安 237000

\*通信作者:何进舟, E-mail:hejinzhou75@163.com

慢性心力衰竭指的是在患有常规慢性心脏病或其他心血管疾病的情况下<sup>[1]</sup>,患者心脏泵血功能衰退,心搏出量与机体需求不平衡<sup>[2]</sup>从而导致的一种病理症状。简单来说,慢性心力衰竭可归属于常规心血管疾病带来的“后遗症”<sup>[3]</sup>。随着我国冠心病患者增多,老年慢性心力衰竭发病率升高<sup>[4]</sup>。该病早期可无具体症状,隐匿性较强,随着病程进展可出现劳动后呼吸困难、咳痰、咳血等,右心衰竭时还可出现消化道症状<sup>[5]</sup>。慢性心力衰竭多发于中老年群体,猝死、致残概率极高<sup>[6]</sup>。目前该病诊断多以体征以及影像资料为主,局限性较大。为了及时介入干预治疗,避免患者产生严重的不良后果,对慢性心力衰竭进行早期诊断预判非常重要。有研究表明部分心脏生物标志物如肌红蛋白(Myoglobin, Mb)、N末端B型利钠肽前体(N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)等<sup>[7]</sup>对早期心脏疾病诊断有一定辅助作用,但具体参考资料较少。本研究将探讨其NT-proBNP、Mb与心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)表达水平变化情况与三项指标联合诊断价值。报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

便利抽样法在2017年5月至2020年5月来皖西卫生职业学院附属医院进行老年慢性心力衰竭诊治的患者中选择82例作为观察组,其中男39例,女43例;平均年龄为(69.08±9.12)岁;患者平均体质量指数为(24.32±5.09)kg/m<sup>2</sup>;按照纽约心脏病协会(NYHA)与美国心脏病协会(AHA)<sup>[8]</sup>提出并补充的心功能等级分级进行个案情况划分:心功能I级患者共有41例,心功能II级患者23例,心功能III级患者11例,心功能IV级患者7例。另选同时段进行身体检查的健康者36例为本次研究的对照组,其中男19例,女17例;平均年龄为(70.06±8.92)岁;平均体质量指数为(23.69±5.01)kg/m<sup>2</sup>。两组研究对象一般资料进行比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究已经过医院伦理委员会批准。

纳入标准:①符合上述诊断,入院确诊慢性心力衰竭。②研究对象年龄不应小于58岁。③患者临床配合程度较高,意识清楚。④所有受试者及家属已经签署知情同意书。排除标准:①存在严重精神类疾病如脑器质性精神障碍、双向情感障碍等。②存在自身免疫类疾病如类风湿关节炎和

强直性脊柱炎等。③患者一个月内进行过开放性手术。④存在恶性肿瘤如直肠癌、乳腺癌等。⑤存在脏器功能不全或自身激素分泌紊乱导致患者心功能异常。⑥患者配合度差。

### 1.2 诊断标准

根据《2021 ESC急慢性心力衰竭诊断和治疗指南》<sup>[9]</sup>进行诊断标准拟定内容如下:①临床体征显示为个体出现呼吸较为困难、下肢浮肿、气喘、咳痰或咳粉色泡沫痰。②影像资料检查存在,心电图显示心肌缺血;胸片结果显示个体心影出现增大,存在肺部淤血;心脏彩超提示心脏出现扩大,部分患者出现胸腔积液。③个体左心室射血分数与常人相比存在明显异常。④脑钠肽(BNP)指标显著升高。

### 1.3 方法

两组对象均在清晨进行静脉采血5 mL操作,检测前检测对象需要保持12 h空腹状态。将采集样本置于常温状态1.5 h。选用多功能离心机(北京中科科仪仪器有限公司,型号:17305-15)对检测样本进行3 000 r/min离心操作,持续15 min。用自动测定仪(Roche公司,型号:Elecsys 2010全自动测定仪)对NT-proBNP、cTnT分别选择电化学发光法、免疫比浊法进行测定,选用仪器配套试剂盒。使用全自动生化分析仪(南京贝登医疗股份有限公司,型号:BS-280)对MB使用酶联免疫吸附法进行检测,试剂盒选用仪器配套。对比两组研究对象NT-proBNP、cTnT和Mb指标之间有何差异。检测样本存放与完成检测时间最长不超过48小时。按照NYHA评定方法,对观察组对象心功能等级进行分级,对比不同心功能等级患者的NT-proBNP、cTnT和Mb表达水平。建立受试者工作特征曲线(ROC)分析NT-proBNP、cTnT和Mb三者单独以及三者联合诊断慢性心力衰竭的价值。

### 1.4 统计学处理

用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;服从正态分布计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 $t$ 检验;不服从正态分布计量资料用[中位数(四分位距离)],行Man-WhitneyU检验;采用单因素ANOVA方差分析以及LSD-T进行事后多重比较;建立受试者工作特征曲线(ROC)分析NT-proBNP、cTnT和Mb表达水平单独与联合对慢性心力衰竭进行诊断的价值,ROC曲线下AUC成对比较行 $Z$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组对象血浆 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 表达水平比较

观察组患者 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 三项指标的表达式水平明显比对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组对象 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 表达水平比较[中位数(四分位距离)]

Table 1 Comparison of NT proBNP, cTnT and MB expression levels between 2 groups

组别	n	NT-proBNP (ng/L)	cTnT (ng/L)	Mb (ng/mL)
观察组	82	735.36(537.71~125.32)	25.27(21.30~38.23)	86.34(75.08~119.93)
对照组	36	529.61(433.13~626.41)	20.18(18.07~21.54)	79.91(77.24~82.83)
Z 值		-4.436	-5.310	-3.209
P 值		<0.001	<0.001	0.001

表2 不同心功能等级患者 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 表达水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of NT proBNP, cTnT and MB expression levels in patients with different functional grades ( $\bar{x} \pm s$ )

心功能等级	n	NT-proBNP (ng/L)	cTnT (ng/L)	Mb (ng/mL)
I 级	41	546.31±132.62	21.65±4.16	79.62±12.52
II 级	23	1301.51±462.21 <sup>a</sup>	30.69±6.62 <sup>a</sup>	91.64±19.87 <sup>a</sup>
III 级	11	2461.32±821.97 <sup>ab</sup>	174.12±20.37 <sup>ab</sup>	210.27±33.98 <sup>ab</sup>
IV 级	7	5461.36±1896.12 <sup>abc</sup>	362.33±38.98 <sup>abc</sup>	370.19±46.48 <sup>abc</sup>
F 值		121.676	1477.012	402.398
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 级对比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 II 级比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 III 级比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 指标用于诊断老年慢性心力衰竭的价值分析

把 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 纳入二元 Logistic 回归模型行进行统计分析,求得三项指标联合数据。建立 ROC 曲线分析结果:NT-proBNP、cTnT、Mb 与三指标联合诊断慢性心力衰竭发病时其曲线面积(AUC)分别为 0.757、0.808、0.686、0.819( $P>0.05$ )。见表3、图1。

表3 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 与三指标联合诊断老年慢性心力衰竭的效能

Table 3 Efficacy of NT proBNP, cTnT and MB combined with three indexes in the diagnosis of senile chronic heart failure

指标	AUC	标准错误	灵敏度	特异度	P 值
NT-proBNP	0.757	0.043	0.646	0.889	<0.001
cTnT	0.808	0.039	0.707	0.944	<0.001
Mb	0.686	0.048	0.585	0.972	0.001
三者联合	0.819	0.038	0.780	0.833	<0.001

义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 观察组不同心功能等级之间 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 指标比较

不同等级心功能患者 NT-proBNP、cTnT 指标以及 Mb 指标比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

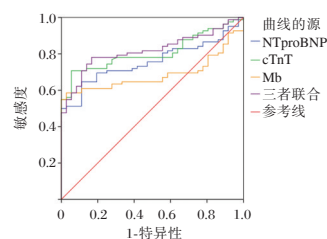


图1 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 单独与联合 ROC 曲线  
Figure 1 single and combined ROC curves of NT proBNP, cTnT and MB

## 3 讨论

老年慢性心力衰竭多发于患有冠心病等基础疾病的中老年群体,尽管他们有药物以及联合介入作为治疗手段<sup>[10]</sup>,但仍旧会因病程的持续发展出现不同程度的心功能障碍,最终导致慢性心力衰竭。近年来,随着我国老龄化人口逐步增多,老年慢性心力衰竭的患病概率显著上升,其致残、致死率快速增长<sup>[11]</sup>,预后情况并不理想,成为危害我国中老年人群的重要疾病<sup>[12]</sup>。慢性心力衰竭发病机理较为复杂,可由多类心血管疾病引发,在临床上对其进行诊断通常依赖心电图、X 线与其他影像检查手段<sup>[13]</sup>,但由于该病产生机理多元化,常规检查手段灵敏度较低,其临床诊断误差难以控制,不利于后续治疗。

陆洋等<sup>[14]</sup>人提出 cTnT 可成为慢性心力衰竭的评估指标。cTnT 又可称为心肌肌钙蛋白,该指标在临床上多用来判断心肌梗死,该指标升高时通常表示患者存在心肌损伤情况。cTnT 通常与心肌细胞结合,这种类型占据 cTnT 总量的 95%,剩余 5%则处于游离状态。正是因为 cTnT 的存在状

态,当机体心肌出现受损时,其细胞膜会发生破裂,游离在外的5% cTnT被释放出来。此时检测到的cTnT指标会出现上升。正常情况下,机体cTnT指标应在0.01  $\mu\text{g/L}$ 左右,当该指标上升至0.02  $\mu\text{g/L}$ 及以上,则可判断机体处于心肌受损状态。需要注意的是,在临床中患者突发脑梗时,cTnT指标也可能出现上升,因此,虽然该指标临床诊断意义重大,但单独检验时特异性并不高,最好与其他指标进行联合检验。

李明霞等<sup>[15]</sup>人表示NT-proBNP对评估慢性心力衰竭有重要价值。NT-proBNP来源于心肌细胞,并不存在生物活性,通常可以随着年龄增长在机体内逐渐升高。当患者出现心衰症状时,其心室壁张力增加,此时机体NT-proBNP会超量合成并释放,这正是为何在心力衰竭患者体内NT-proBNP分泌浓度可以检测到有明显升高的原因。通常来说,人体内NT-proBNP指标与另一种名为B型利钠肽(BNP)的指标是等摩尔分泌的,但在心衰患者体内,检测到的NT-proBNP表达水平是BNP的2倍以上。除此之外,NT-proBNP的半衰期较长,更容易检测,可作为判断慢性心力衰竭评估指标。

Mb存在于心肌与骨骼肌中,由于Mb半衰期较短,只有15分钟,该指标常用来排除急性心肌梗死。在诊断慢性心力衰竭过程中,由于Mb属于小分子,可以在早期细胞受损时通过细胞膜进入血液,当心肌受损时,Mb会从心肌细胞中脱离,进入血液循环,此时机体检测到的Mb表达水平就会增加。有学者认为Mb阳性比心电图更能诊断心肌梗死<sup>[16]</sup>。虽然Mb表达水平随可在心肌受损时出现显著差异,但由于其同样存在于骨骼肌当中,缺乏特异性,因此,单独将其作为慢性心力衰竭指标价值有限。

虽然NT-proBNP、cTnT和Mb表达水平对检测慢性心力衰竭都有一定临床意义,但也存在一定局限性,有研究者提出可将NT-proBNP、cTnT和Mb三者联合作为检测慢性心力衰竭的评估指标,但相关研究较少。在本次研究中,患有慢性心力衰竭的人体内上述三项指标与健康者相比出现明显升高。在不同心功能等级患者之间,其NT-proBNP、cTnT和Mb表达水平也有较大差距,心功能等级越高,其三项指标表达水平越高。与此同时,经ROC曲线分析可知,NT-proBNP、cTnT和Mb与三项指标联合AUC高于单项指标,三项

指标联合诊断老年慢性心力衰竭价值更高。

综上所述,NT-proBNP、cTnT和Mb三种物质对诊断老年慢性心力衰竭有重要意义,且三者联合诊断时价值更高,有利于提高临床诊断疗效、减小临床诊断误差,可作为老年慢性心力衰竭的评估手段。

## 参考文献

- [1] Gale SE, Mardis A, Plazak ME, et al. Management of non-cardiovascular comorbidities in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(6):537-545.
- [2] Dong G, Chen H, Zhang H, et al. Long-Term and Short-Term Prognostic Value of Circulating Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 Concentration in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Cardiology*, 2021, 146(4):433-440.
- [3] 芦珊,韩英,丁栗.血清hs-CRP、cTn I、BNP及PCT联合检测对慢性心力衰竭的临床诊断价值[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(2):193-196.
- [4] 甄根深,张奇峰,刘威,等. hs-cTnI及NT-proBNP最佳截断值与慢性心衰患者生存期的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(4):484-486.
- [5] 彭雪,王文娟,牛洁婷.血清胎盘生长因子与老年慢性心力衰竭患者血清NT-proBNP和近期预后的相关性分析[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(7):30-34.
- [6] 葛慧.老年慢性心力衰竭患者动态心电图特征及其复发的影响因素分析[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(11):1534-1536.
- [7] 夏琰,黄治霞,刘东,等.慢性心力衰竭患者实验室指标与心功能水平相关性研究[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(4):447-449.
- [8] 罗利民,李凌云.冠状动脉粥样硬化性心脏病心功能分级与NT-proBNP浓度的关系探讨[J]. *实验与检验医学*, 2016, 34(2):217-218.
- [9] Bryan Richard S, Huang B, Liu G, et al. Impact of ivabradine on the cardiac function of chronic heart failure reduced ejection fraction: Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(4):463-471.
- [10] 田艳珍,崔继婷,赵金芳.老年慢性心力衰竭患者血浆氨基末端脑钠肽前体和肌红蛋白的变化及其辅助诊断效能[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 243(9):55-58.
- [11] 胡义忠. CK-MB, cTnI, Myo和NT-proBNP联合检测在诊断急性心肌梗死中的应用[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(9):323-327.
- [12] 易福凌,李宁,李永刚,等. cTnT, NT-proBNP, 尿酸水平与慢性阻塞性肺疾病合并II型呼吸衰竭预后的关系研究[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(15):2146-2149.

(下转第2072页)



## 腰椎间盘突出症患者血常规与凝血功能变化及意义

钟学仁 包拥政\* 吴强 席新华 胡孔和 熊英辉 卢林俊 胡永玉 骆影超

**[摘要]** **目的** 检测腰椎间盘突出症(LDH)患者血常规与凝血功能相关数据变化,分析其意义。**方法** 选取2019年1月到2020年12月广东省粤北人民医院脊柱外科收治123例LDH患者作为观察组,选41例同期体检健康者作为对照组。比较两组血常规指标及凝血功能指标。**结果** 观察组RBC、Hb水平均显著低于对照组,MO水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组PLT水平高于对照组,但差异并无统计学意义( $P>0.05$ );观察组APTT、PT、Fib水平显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );Fib、PT、APTT、Hb曲线下面积AUC均 $>0.7$ ,有一定诊断效能( $P<0.05$ )。**结论** 检测机体血常规及凝血功能水平,对于LDH诊断治疗有重要指导意义。

**[关键词]** 腰椎间盘突出;血常规;凝血功能;诊断标准;临床意义

### Changes and significance of blood routine and coagulation function in patients with lumbar disc herniation

ZHONG Xueren, BAO Yongzheng\*, WU Qiang, XI Xinhua, HU Konghe, XIONG Yinghui, LU Linjun, HU Yongyu, LUO Yingchao

(Department of Spinal Surgery, North Guangdong People's Hospital, Shaoguan, Guangdong, China, 512026)

**[ABSTRACT]** **Objective** to detect the changes of blood routine and coagulation function in patients with lumbar disc herniation (LDH) and analyze its significance. **Methods** 123 patients with LDH treated in our hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the observation group, and 41 healthy people in the same period were selected as the control group. Blood routine indexes and coagulation function indexes were compared between the two groups. **Results** the levels of RBC and Hb in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the level of Mo was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ); The PLT level in the observation group was higher than that in the control group, but the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ); The levels of APTT, Pt and Fib in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ); AUC under FIB, Pt, APTT and Hb curves were  $>0.7$ , which had certain diagnostic efficiency. **Conclusion** the detection of blood routine and coagulation function level has important guiding significance for the diagnosis and treatment of LDH.

**[KEY WORDS]** Lumbar disc herniation; Routine blood test; Coagulation function; Diagnostic criteria; Clinical significance

腰椎间盘突出症(Lumbar disc herniation, LDH),是临床上较为常见脊柱疾病之一,多发于中老年人群体,主要是因为椎间盘各部分发生退行性改变后,加上外力因素作用下,椎间盘的纤维环破裂,髓核组织从破裂之处突出(或脱出)于

后方或椎管内,导致相邻脊神经根受到压迫,引发腰部疼痛或坐骨神经痛,一侧下肢或双下肢麻木、疼痛等一系列临床症状<sup>[1]</sup>。研究显示,近年来,该病有向年轻人倾斜趋势,且发病率逐年上涨,严重影响患者正常生活及工作<sup>[2]</sup>。因此,防治LDH是

基金项目:韶关市卫生计生科研计划项目(Y19019)

作者单位:广东省粤北人民医院脊柱外科,广东,韶关512026

\*通信作者:包拥政, E-mail: doctorbao@163.com

迫切且必要的。LDH发病机制复杂,有研究认为自身免疫反应、神经根化学性炎症与LDH的发生有密切联系,但受制于现有研究并未对LDH有详尽解释<sup>[3]</sup>。因人体髓核组织泄露导致自身免疫反应进而免疫失衡,可能是引起LDH临床症状的潜在原因。有研究显示,LDH发生可引起患者体内凝血因子含量显著上升,紊乱患者凝血系统,提高并发症发生率,威胁患者生命安全<sup>[4]</sup>。从发现该病到现在,常采用手术作为主要治疗方案,然手术治疗效果欠佳,后遗症明显。本研究分析LDH患者血液中相关数据变化及凝血功能指标水平变化,探究它们对LDH诊断价值及临床治疗价值

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月到2020年12月广东省粤北人民医院脊柱外科收治123例LDH患者作为观察组,男82例,女41例;年龄平均(51.86±6.93)岁。另选41例同期体检健康者作为对照组,男28例,女13例;年龄平均(50.56±6.87)岁。两组研究对象基线资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经本院伦理委员会审批通过。

纳入标准:①符合北美外科脊柱协会制定的《NASS循证临床指南》<sup>[5]</sup>中对于LDH诊断患者。②年龄29~70岁。③患者及家属知情同意研究,签署同意书。排除标准:①研究依从性差,不配合研究者。②有神经性疾病,无法配合研究进展者。③有严重心、肝、肺、肾等重要脏器功能疾病者。④有心血管疾病,糖尿病及恶性肿瘤者。⑤妊娠及哺乳期妇女。

### 1.2 方法

嘱咐受检者血液检测前12h开始禁食、禁水,依据《全国临床检验操作规程》<sup>[6]</sup>操作。次日清晨,使用常规EDTAK抗凝管采集两组研究对象晨起空腹血4mL。进行常规皮肤消毒,找到研究对象血管位置,精准刺入针头,发现血液逆流后将针头另一端插入真空采血管,血液样本采集完毕后,拔出针头。分离至两根抗凝管中各2mL血液,一组用于血常规检测,一组用于凝血功能指标检测。为避免在检测过程中血液样本出现异常,检测过程均在采集血液样本后2h内完成血常规检测:血液标本采集后,交由检验科医师按照临床检验操作进行检验。使用迈瑞BC6800分析仪与配套试剂进行相关

血常规分析,内容包括红细胞(red blood cell, RBC)含量、血红蛋白(hemoglobin, Hb)含量、单核细胞(monocyte, MO)数量及血小板(platelet, PLT)数量,操作要求严格按机器说明书进行。

凝血功能指标监测:同样交由检验科医师按照临床检验操作规范进行检验,应用德国美创Coatron 3000全自动凝血分析仪进行凝血功能指标监测,项目包括血浆纤维蛋白原(Plasma fibrinogen, Fib)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT),操作要求严格按照机器说明书进行

### 1.3 统计学处理

采用统计软件SPSS 22.0进行数据分析处理,计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 $t$ 检验。建立受试者工作特征(ROC)曲线分析RBC、Hb、MO、PLT、APTT、PT、Fib水平变化预测LDH发病的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血常规分析比较

与对照组比较,观察组RBC、Hb水平明显更低,MO水平明显更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组PLT水平高于对照组,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组研究对象血常规分析比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of blood routine analysis between the 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	RBC(T/L)	Hb(g/L)	MO(%)	PLT( $\times 10^9/L$ )
观察组	123	4.33±0.38	141.59±12.46	6.82±1.72	202.10±47.70
对照组	41	4.56±0.51	153.00±17.59	6.09±1.34	199.30±43.01
$t$ 值		3.068	4.551	2.477	0.333
$P$ 值		0.003	<0.001	0.014	0.739

### 2.2 两组凝血功能指标比较

与对照组比较,观察组APTT、PT、Fib水平显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组凝血功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	$n$	Fib(g/L)	PT(s)	APTT(s)
观察组	123	3.30±0.77	13.33±0.32	42.72±2.08
对照组	41	2.63±0.71	12.75±0.21	39.90±2.23
$t$ 值		4.915	10.860	7.384
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 ROC 曲线分析

建立 RBC、Hb、MO、Fib、PT、APTT 各自受试者工作特征(ROC)曲线,分析结果显示 Fib、PT、APTT、Hb 曲线下面积 AUC 均>0.7,具有一定诊断效能。PT Cut-off 值为 3.67 时预测价值最高(AUC=0.927, 敏感度、特异性分别为 0.919、0.878);其次为 APTT, Cut-off 值为 41.89 时(AUC=0.830, 敏感度、特异性分别为 0.691、0.902);再次之为 Fib, Cut-off 值为 225.69 时(AUC=0.736, 敏感度、特异性分别为 0.439、1.000);Hb Cut-off 值为 153.66 时(AUC=0.723, 敏感度、特异性分别为 0.911、0.561)。见表 3、图 1。

表 3 ROC 最佳界值结果  
Table 3 ROC best bound result

指标	AUC	标准 错误	敏感度	特异度	Cut-off	95%CI	约登 指数	P 值
RBC	0.668	0.053	0.772	0.561	4.58	0.564~0.771	0.333	0.001
Hb	0.723	0.054	0.911	0.561	153.66	0.618~0.828	0.472	<0.001
MO	0.628	0.046	0.423	0.902	7.73	0.538~0.718	0.325	0.006
Fib	0.736	0.044	0.439	1	3.67	0.650~0.823	0.439	<0.001
PT	0.927	0.022	0.919	0.878	12.97	0.883~0.971	0.797	<0.001
APTT	0.830	0.037	0.691	0.902	41.89	0.757~0.902	0.593	<0.001

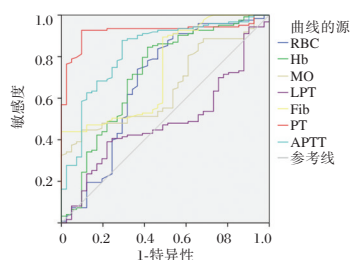


图 1 RBC、Hb、MO、Fib、PT、APTT 变化预测 LDH 发生的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of LDH predicted by changes of RBC、Hb、MO、Fib、PT、APTT

### 3 讨论

我国成年人近八成患一定程度慢性腰腿痛,而 LDH 为主要诱因之一<sup>[7]</sup>。LDH 主要是因为椎间盘长期受到重量压迫,加上剧烈腰部活动,导致椎间盘磨损,产生腰椎间盘突出,从而引发一系列腰腿痛症状,影响患者生活质量<sup>[8-9]</sup>。LDH 具有发病率高、治疗难度大、病程长、发病机制复杂、复发率高等临床特点,给国家和患者家庭带来沉重的经济负担。当前 LDH 手术可获得较理想疗效,但仍未有可治愈方案,促使研究人员对

其发病机制及病理进一步探讨<sup>[10]</sup>。本研究就检测 LDH 患者血常规与凝血功能相关数据变化,观察相互间联系,探究它们对 LDH 诊断价值及临床治疗价值。

有研究表明,血常规分析与 LDH 发病关系密切,LDH 患者存在 RBC 及 HCT 显著减少,血清蛋白显著增加现象,可能是 LDH 发病中存在炎症反应参与,发挥重要作用所致<sup>[11-12]</sup>。LDH 发病,可引起血常规指标异常,或可用于 LDH 初步诊断,有利于了解 LDH 发病机制及分析其病理。中医研究则认为,LDH 是一种综合类病症,病情波及督脉,以致气血亏损,血气运行不畅,淤血积聚不通,易引发腰痛,加之 LDH 患者病程较长,病入经络,经络不通,腰部血气运行被阻,因此活血化瘀是其主要治疗方案<sup>[13]</sup>。有研究表明 LDH 发病与凝血功能有密切联系,LDH 患者凝血功能指标检测显著高于正常健康人,易引起腰痛,或可导致 LDH 发生<sup>[14]</sup>国内外专家学者研究发现 LDH 患者炎症因子水平显著高于健康人,可能发病伴随有慢性炎症反应<sup>[15]</sup>。进一步提示了血常规与 LDH 发病之间可能存在密切联系,具有一定研究价值。有研究发现,MO 在某些感染及炎症性疾病密切相关,在在机体免疫应答及促进 T 细胞分化上发挥重要作用,可直接参与吞噬病原微生物、呈递抗原等炎症反应;而 MO 是人体内免疫细胞的一种,其分泌促炎因子能力,或可诱发炎症反应从而引发 LDH 发病<sup>[16]</sup>。Fib 是一种急性期的应激蛋白,可参与凝血过程,激活血小板,增强凝血因子,加快系统凝血速度并促进血栓形成。因此患者凝血指标异常数越多,则凝血功能越差,易形成血栓,给 LDH 患者增加危险因素,因此凝血功能评估对 LDH 发病意义重大<sup>[17-18]</sup>。

结果显示 Fib、PT、APTT、Hb 曲线下面积 AUC 值均>0.7,具有一定诊断效能,与 LDH 发病有显著相关性,诊断价值较高。本研究结果表明 LDH 发病患者血常规及凝血功能相关指标产生变化,可能是机体炎症反应与腰部气血阻塞共同反应,间接说明 LDH 慢性发病过程中与血常规、凝血功能有密切联系,可作为 LDH 发病初步诊断指标。且 LDH 患者体内凝血酶活性较正常人显著升高,PLT 聚集,机体血液处于高凝状态,进一步增加血栓形成可能,对患者威胁巨大,或可为临床研究 LDH 发病机制及预后研究提供新思路,增加治愈 LDH 可能性,为 LDH 预防指导新方向。

综上所述,LDH患者发病过程中,血常规分析指标与凝血功能指标同健康成年人对比有较大差异。指标MO、APTT、PT、Fib水平较健康成年人显著增加,RBC、Hb水平较健康成年人显著降低,且凝血功能指标PT对LDH发病显著相关。检测机体血常规及凝血功能水平变化,机体全身炎症反应和免疫反应可能在LDH发病中起重要作用,或可作为LDH初步发病诊断指标。临床可据此制定相应治疗方案,完善LDH诊断方式,提高患者治愈可能性,降低后遗症发生率。但目前对于血常规、凝血功能是如何在LDH患者发病过程中产生影响机制尚不清楚,还需研究人员进一步研究。

### 参考文献

- [1] 金祺,陆彬彬,高爱国,周颖川,顾晓峰.经皮内镜经椎板间入路治疗下腰椎间盘突出症的临床应用价值[J].中华骨与关节外科杂志,2021,14(11):947-953.
- [2] Ge CY, Hao DJ, Yan L et al. Intradural Lumbar Disc Herniation: A Case Report and Literature Review [J]. Clin Interv Aging, 2019, 23, 14:2295-2299.
- [3] 吴大胜,刘炎,刘娜,等.脉冲射频降低NF- $\kappa$ B磷酸化水平治疗腰椎间盘突出症病人的疼痛[J].中国疼痛医学杂志,2020,26(11):871-873.
- [4] 殷翔,靳宇飞,刘佰易,等.腰椎间盘突出症患者术后下肢DVT与LRRFIP1表达的相关性[J].中国骨与关节损伤杂志,2019,34(7):725-727.
- [5] Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy[J]. Spine J, 2014,14(1):180-91.
- [6] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床操作规程[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2015:7-20.
- [7] 顾宏林,郑晓青,梁昌详,等.Wallis棘突间动态稳定系统治疗腰椎间盘突出退行性疾病的长期存留率及再手术情况分析[J].中国组织工程研究,2021,25(30):4863-4869.
- [8] 石磊,肖艳.温针灸联合腰部夹脊穴治疗腰椎间盘突出症的疗效及其对凝血功能的影响[J].血栓与止血学,2021,27(1):14-16.
- [9] Rogerson A, Aidlen J, Jenis LG. Persistent radiculopathy after surgical treatment for lumbar disc herniation: causes and treatment options[J].Int Orthop, 2019,43(4):969-973.
- [10] 胡新耀,刘会飞.委中刺络放血对腰椎间盘突出术后综合征的疗效及对凝血指标的影响[J].血栓与止血学,2021,27(5):747-748.
- [11] 张小刚,张军,周涛,等.MRI与CT对破裂型腰椎间盘突出、腰椎间盘突出症患者的诊断[J].实用临床医药杂志,2018,22(19):53-56.
- [12] 刘会洋,张鹏,杨俊勇,等.电针夹脊穴联合散寒活血止痛方中药外敷治疗腰椎间盘突出症的疗效及对凝血功能、血小板的影响[J].血栓与止血学,2020,26(5):756-758.
- [13] 龙正友,陈小强,姜国棋,等.桃红四物汤加减配合射频消融髓核成形术治疗颈腰椎间盘突出症的临床观察[J].中华中医药学刊,2019,37(10):2558-2560.
- [14] 胡殿磊,胡元春,胡弼尧.腰椎间盘突出中医治法新论[J].世界中西医结合杂志,2018,13(6):871-874.
- [15] 丛林,李振华,石明鹏,等.腰椎间盘突出症中医综合治疗方案的临床研究[J].吉林中医药,2021,41(4):485-487.
- [16] Fenyó A, Shinis D, Shelef I, et al. [LUMBAR DISC HERNIATION: PROTRUSION, EXTRUSION OR BULGE? THE PROPER USE OF THE TERMS - HOW AND WHEN WILL IT BE DEFINED AS A DISEASE? ] [J]. Harefuah, 2019,158(12):807-811.
- [17] 刘路路,郭伟,卫杰,等.腰椎间盘突出症患者血常规变化特征及意义[J].山东医药,2016,56(25):87-89.
- [18] 朱家佳,高宜川,王赵洋,等.血栓弹力图与常规凝血指标对腰椎术后下肢深静脉血栓形成的预测价值[J].华中科技大学学报(医学版),2021,50(3):347-353.

(上接第2068页)

- [13] 段洪强,闫鹏,祁娜.血清GDF-15、sST2与慢性心力衰竭患者心功能的相关性分析及对预后的评估[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(3):453-456.
- [14] 陆洋,颜永进,顾顺忠,等.急性心肌梗死及心力衰竭患者NT-proBNP、Myo和cTnT的水平变化及诊断价值[J].河北医药,2019,41(2):64-66+70.
- [15] 李明霞,李雪芬.运动康复对慢性心力衰竭患者血清NT-proBNP、hs-cTnT水平及心功能的影响[J].心血管康复医学杂志,2019,28(5):22-25.
- [16] 许小泽,林正豪,刘雪燕.危重型COVID-19患者血清cTnI、CK-MB、NT-proBNP与心功能的相关分析[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2020,206(6):51-57.

## 肿瘤特异性生长因子与血小板参数在乳腺癌诊断及临床病理特征评估中的应用

王乾\* 刘明举 刘超

**[摘要]** **目的** 探究肿瘤特异性生长因子(TSGF)与血小板参数在乳腺癌诊断及临床病理特征评估中的应用。**方法** 选取河北省保定市第二中心医院2018年1月至2021年1月乳腺癌患者85例(观察组)和乳腺癌良性病变患者37例(对照组),对比两组的肿瘤特异性因子和血小板相关参数,并分析其对乳腺癌的诊断效能,同时评估其与乳腺癌患者临床病理特征的相关性。**结果** 观察组TSGF、PLT、MPV和PCT均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TSGF、PLT、MPV和PCT诊断乳腺癌的AUC面积分别为0.992,0.643,0.632,0.621。TSGF和PLT均与TNM分期、肿瘤大小、淋巴结是否转移、HER2表达情况和Ki67表达情况呈正相关( $P<0.05$ ),PDW与HER2表达情况呈负相关( $P<0.05$ ),PCT与HER2表达情况和Ki67表达情况呈正相关( $P<0.05$ )。**结论** 肿瘤特异性生长因子与血小板参数能够作为乳腺癌诊断和评估临床病理特征的指标。

**[关键词]** 肿瘤特异性生长因子;血小板参数;乳腺癌;诊断;临床病理特征

### Application of tumor-specific growth factors and platelet parameters in the diagnosis of breast cancer and evaluation of clinicopathological characteristics

WANG Gan\*, LIU Mingju, LIU Chao

(Department of General Surgery, Baoding Second Central Hospital of Hebei, Baoding, Hebei, China, 072750)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the application of tumor-specific growth factors and platelet parameters in the diagnosis and evaluation of clinicopathological characteristics of breast cancer. **Methods** From January 2018 to January 2021 in the Second Central Hospital of Baoding city, Hebei Province, 85 breast cancer patients (observation group) and 37 breast cancer patients with benign lesions (control group) were selected. The tumor-specific factors and platelet-related parameters of the two groups were compared and the diagnostic efficacy for breast cancer was analyzed. At the same time, their correlation with the clinicopathological characteristics of breast cancer patients was evaluated. **Results** The levels of TSGF, PLT, MPV and PCT in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The AUC areas of TSGF, PLT, MPV and PCT in the diagnosis of breast cancer were 0.992, 0.643, 0.632, 0.621, respectively. Both TSGF and PLT were positively correlated with TNM stage, tumor size, lymph node metastasis, HER2 expression and Ki67 expression ( $P<0.05$ ). PDW was negatively correlated with HER2 expression ( $P<0.05$ ), and PCT was positively correlated with HER2 expression and Ki67 expression ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Tumor-specific growth factors and platelets parameters can be used as indicators for breast cancer diagnosis and assessment.

**[KEY WORDS]** Tumor-specific growth factors; Platelet parameters; Breast cancer; Diagnosis; Clinicopathological features

基金项目:保定市科技局项目(1951ZF033)

作者单位:河北省保定市第二中心医院普外科,河北,保定072750

\*通信作者:王乾, E-mail:wangqian20210903@126.com

乳腺癌作为女性高发癌症之一,对女性生理和心理造成严重影响,因此乳腺癌防治至关重要。郭琪等研究发现乳腺癌防治与乳腺癌认知情况和自检状况呈正相关,提高乳腺癌认知度、加强自检状况均能有效预防和及时发现乳腺癌<sup>[1]</sup>。超声及乳腺钼靶是乳腺癌检查中常用方法,但二者仍具有不足之处。而病理学检查虽作为乳腺癌确诊的金标准,但早期乳腺癌不具有明显症状和体征变化且病理学检查为有创检查,因此其也不能成为乳腺癌早期诊断标志<sup>[2]</sup>。随着血小板相关研究逐步深入,乳腺癌发生常伴随血小板增多,而这种变化也会促进肿瘤生长和发展。因此血小板参数作为评估血小板发生变化的标志,可作为乳腺癌诊断及临床病理特征评估指标<sup>[3-4]</sup>。肿瘤特异性生长因子(Tumor Specific Growth Factor, TSGF)检测,是一种较为灵敏的肿瘤检测方法,具有简便、快速等特点,可提高肿瘤检测精度。有研究显示TSGF在乳腺癌中是一项重要的检测指标<sup>[5]</sup>。故本研究探讨肿瘤特异性生长因子与血小板参数在乳腺癌诊断及临床病理特征评估中的应用价值,现将研究结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取河北省保定市第二中心医院2018年1月至2021年1月乳腺癌患者85例(观察组)和乳腺癌良性病变患者37例(对照组)。观察组平均年龄(43.65±7.28)岁,病程(1.64±0.53)年,对照组平均年龄(44.24±7.68)岁,病程(1.58±0.51)年。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究已征得医院伦理委员会的同意。

纳入标准:①确诊为乳腺癌患者;②未接触过任何治疗;③患者均知情且签署知情同意书。排除标准:①心、肝等脏器功能受损;②依从性差;③拥有其他肿瘤疾病。

### 1.2 诊断标准

符合中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)<sup>[6]</sup>中乳腺癌相关标准,临床症状表现为无痛性肿块,局部凹陷,乳头溢液等,且通过超声、乳腺钼靶等辅助检查确认。

### 1.3 方法

采集空腹外周静脉血4 mL,2 mL应用罗氏电化学发光法检测肿瘤特异性生长因子;2 mL使用

全自动血细胞分析仪[嘉善加斯戴克医疗器械有限公司,浙食药监械(准)字2013第2400378号,型号DH-510]测定血小板参数[血小板计数(platelet count, PLT)、血小板平均容积(mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)、血小板压积(plateletcrit, PCT)]。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间对比采用两独立样本 $t$ 检验;TSGF与血小板参数对乳腺癌的诊断效能评价用受试者工作特征曲线(ROC)分析;TSGF、血小板参数与乳腺癌临床病理特征间相关性采用Spearman相关分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组TSGF、血小板参数比较

观察组TSGF、PLT、MPV和PCT均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组PDW比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组TSGF、血小板参数比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of TSGF and platelet parameters between the 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	TSGF (U/mL)	PLT( $\times 10^9/L$ )	MPV(fl)	PDW(fl)	PCT(%)
对照组	37	54.23±5.41	246.37±36.28	10.27±1.34	12.37±2.45	0.26±0.05
观察组	85	72.68±5.47	262.35±35.49	10.87±1.26	13.21±2.26	0.29±0.07
$t$ 值		-17.178	-2.271	-2.372	-1.840	-3.066
$P$ 值		<0.001	0.025	0.019	0.068	0.003

### 2.2 TSGF与血小板参数对乳腺癌的诊断分析

ROC曲线结果显示,TSGF临界值为64.49 U/mL时,诊断价值最佳(AUC=0.992,敏感度为0.929,特异性为0.989)( $P<0.05$ )。见表2、图1。

表2 TSGF与血小板参数对乳腺癌的诊断效能ROC曲线分析

Table 2 ROC curve analysis of the diagnostic efficacy of TSGF and platelet parameters for breast cancer

	AUC	95%CI	临界值	约登指数	敏感度	特异性	$P$ 值
TSGF	0.992	0.982-1.000	64.49	0.919	0.929	0.989	<0.001
PLT	0.643	0.542-0.744	229.47	0.193	0.756	0.436	<0.001
MPV	0.632	0.528-0.736	10.59	0.131	0.649	0.482	0.007
PCT	0.621	0.519-0.722	0.32	0.141	0.715	0.426	<0.001

### 2.3 乳腺癌患者的TSGF和血小板参数与病理特征的关系

TNM分期、肿瘤大小、淋巴结是否转移、HER2

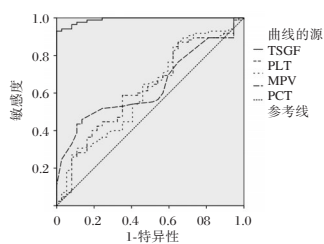


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

状态、Ki67 状态组间, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); PDW 在 HER2 状态组间, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); PCT 在 TNM 分期、淋巴结是否转移组间, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 TSGF、血小板参数与乳腺癌临床病理特征的相关性分析

TSGF 和 PLT 均与 TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结是否转移、HER2 表达情况和 Ki67 表达情况呈正相关 ( $P < 0.05$ ), PDW 与 HER2 表达情况呈负相

关 ( $P < 0.05$ ), PCT 与 HER2 表达情况和 Ki67 表达情况呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 3 讨论

乳腺癌是发生于乳腺上皮或导管上皮的恶性肿瘤, 其病因尚未完全清楚, 但及早预防和发现是提高疗效的关键。因为目前没有治疗恶性肿瘤有效方法, 准确、及时的早期诊断技术能够提高患者生存率和延长生存时间<sup>[7-8]</sup>。

血小板是骨髓成熟的巨核细胞胞浆脱落下来的小块胞质, 有研究报道显示, 恶性肿瘤患者常伴随血小板增高, 同时肿瘤侵袭、转移也与血小板有关<sup>[9-10]</sup>。血小板通过形成血小板-肿瘤细胞栓子, 帮助肿瘤细胞躲避机体免疫系统的监控, 从而促进肿瘤侵袭和转移。临床上通常以血小板计数、血小板容积、血小板分布宽度和血小板压积等参数情况检测血小板功能变化。血小板计数指单位

表3 乳腺癌患者的TSGF和血小板参数与病理特征的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Relationship between TSGF and platelet parameters and pathological characteristics in breast cancer patients ( $\bar{x} \pm s$ )

	例数	TSGF (U/mL)		PLT ( $\times 10^9/L$ )		MPV (fl)		PDW (fl)		PCT (%)			
		$\bar{x} \pm s$	t值	P值	$\bar{x} \pm s$	t值	P值	$\bar{x} \pm s$	t值	P值	$\bar{x} \pm s$	t值	P值
年龄>45	49	72.98±2.58			262.62±23.47			10.55±1.38			13.18±2.39		
≤45	36	72.26±2.87	1.212	0.229	263.37±21.58	-0.151	0.881	10.96±1.47	-1.316	0.192	13.97±2.06	-1.595	0.114
TNM分期													
I~II期	64	71.37±2.14			258.64±25.41			10.65±1.56			13.18±2.14		
III~IV期	21	74.64±2.53	-5.803	<0.001	270.94±24.63	-2.028	0.046	10.93±1.28	-0.744	0.459	13.87±2.36	-1.250	0.215
肿瘤大小 (cm)													
<2	58	69.46±2.82			260.49±23.54			10.67±1.57			12.94±2.05		
≥2	27	74.21±2.59	-7.413	<0.001	262.19±25.37	-0.302	0.763	10.93±1.57	-0.710	0.479	13.28±1.87	-0.731	0.467
淋巴结是否转移													
是	48	74.46±2.86			264.86±25.46			10.62±1.62			12.72±2.09		
否	37	69.85±2.34	7.962	<0.001	261.37±21.64	0.668	0.506	11.27±1.36	-1.965	0.053	13.55±1.88	-1.896	0.061
ER 阳性	60	72.57±2.68			264.67±24.53			10.60±1.62			12.96±1.98		
阴性	25	72.76±2.43	-0.306	0.760	260.19±22.49	0.786	0.434	11.17±1.41	-1.533	0.129	13.85±2.14	-1.844	0.069
PR 阳性	57	72.64±2.59			262.67±25.34			10.75±1.65			13.15±2.16		
阴性	28	73.16±2.38	-0.893	0.374	264.56±23.67	-0.330	0.742	11.32±1.46	-1.553	0.124	13.94±1.91	-1.644	0.104
HER2 阳性	32	74.82±2.51			268.46±24.38			10.54±1.64			12.65±1.94		
阴性	53	70.86±2.37	7.300	<0.001	259.81±25.16	1.554	0.124	11.17±1.49	-1.818	0.073	13.68±2.24	-2.157	0.034
Ki67<14%	23	74.69±2.21			267.19±23.49			10.47±1.66			12.76±2.17		
≥14%	62	70.98±2.64	5.998	<0.001	260.31±21.28	1.287	0.202	10.93±1.46	-1.243	0.217	13.33±2.01	-1.137	0.259

表4 TSGF、血小板参数与乳腺癌临床病理特征的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of TSGF, platelet parameters and clinicopathological characteristics of breast cancer

	TNM分期		肿瘤大小		淋巴结是否转移		HER2		Ki67	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
TSGF	0.474	<0.001	0.626	<0.001	0.474	<0.001	0.291	0.007	0.268	0.013
PLT	0.525	<0.001	0.355	0.001	0.362	0.001	0.471	<0.001	0.378	<0.001
PDW	0.013	0.904	0.110	0.315	0.192	0.078	-0.241	0.026	-0.098	0.374
PCT	0.008	0.426	0.100	0.362	0.071	0.517	0.221	0.042	0.215	0.048

体积血液中所含的血小板数目,由于疾病影响会导致血小板数量增多或减少,有助于诊断和鉴别诊断临床上止血和血栓性疾病。平均血小板体积用于判断出血倾向及骨髓造血功能变化,有助于判断血小板减少的原因。本研究结果表明PLT、MPV和PCT对于诊断乳腺癌具有潜在价值。比较其与临床病理特征相关性发现PLT均与TNM分期、肿瘤大小、淋巴结是否转移、HER2表达情况和Ki67表达情况呈正相关,PDW与HER2表达情况呈负相关,PCT与HER2表达情况和Ki67表达情况呈正相关,表明血小板参数可作为评估乳腺癌临床病理特征的指标。

肿瘤标志物是指特征性存在于恶性肿瘤细胞,或由恶性肿瘤细胞异常产生的物质,或是宿主对肿瘤的刺激反应而产生的物质,并能反映肿瘤发生、发展,监测肿瘤对治疗反应的一类物质。这些物质在正常人体内或存在或低于肿瘤患者体内的含量,但肿瘤标志物并不是诊断肿瘤的唯一依据,临床上需结合其他有效手段综合考虑<sup>[11-12]</sup>。TSGF是数种国际公认与恶性肿瘤生长相关的糖类物质和代谢物(脂蛋白、酶、氨基酸)的统称。与其他常见肿瘤检测标志物不同的是,TSGF在早期肿瘤形成时浓度就已经很高,同时有研究显示恶性肿瘤患者血清中TSGF含量明显高于良性肿瘤患者和正常人,良性肿瘤病人与正常人比较,TSGF结果差异无统计学意义,因此TSGF对乳腺癌早期诊断具有一定价值<sup>[13-14]</sup>。TSGF是一种广谱性肿瘤标志物,特异性比较高,准确率可达到70%以上,早期就可以发现癌症。但是它没有明确定位,不能定位于哪个系统疾病,需要根据临床症状以及系统进行临床检查,最后综合评估方能确诊。还有研究显示TSGF表达水平与肿瘤临床分期、肿瘤大小、复发转移等临床病理特征指标相关,因此通过乳腺癌患者血清表达水平可以评估乳腺癌临床病理特征<sup>[15-16]</sup>。本研究结果表明TSGF诊断乳腺癌效果显著。比较其与临床病理特征发现TSGF与TNM分期、肿瘤大小、淋巴结是否转移、HER2表达情况和Ki67表达情况呈正相关,表明TSGF可作为评估乳腺癌临床病理特征的标志物。

综上所述,肿瘤特异性生长因子与血小板参数能够作为乳腺癌诊断和评估临床病理特征的指标。本研究仍存在不足之处,样本量较小,同时影响血小板参数因子较多,应进一步深入研究血小板参数与肿瘤细胞之间的关系,为判断血小板参数能否作为肿瘤标志物提供正确依据。

## 参考文献

- [1] 郭琪,姚昶,郭宇飞. 乳腺疾病高危人群乳腺癌认知度与乳腺自检现状调查及相关性研究[J]. 华南预防医学, 2020, 46(1): 18-21.
- [2] 刘念,胥广贺. MRI、彩色多普勒超声、钼靶X线三联检查在乳腺癌诊断中的效能[J]. 中国民康医学, 2021, 33(8): 90-92.
- [3] 伍春梅,居琦,赵子超,等. 血小板参数对乳腺癌的诊断价值及与临床病理特征的关系[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(8): 808-812.
- [4] 于哲,张洛英,潘大欢,等. 子宫内膜癌患者中血小板参数和T淋巴瘤侵袭转移诱导因子1的表达情况及临床意义[J]. 癌症进展, 2020, 18(9): 920-923.
- [5] 冯磊,杨然,张清伟,等. 肿瘤特异性生长因子在奥拉帕利治疗卵巢癌患者临床疗效监测中的价值[J]. 安徽医学, 2021, 42(4): 365-370.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-679.
- [7] 蔡正平,辜军,蔡雯. 恶性肿瘤特异性生长因子对恶性肿瘤的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(5): 553-555.
- [8] Zhu X, Cao Y, Lu P, et al. Evaluation of platelet indices as diagnostic biomarkers for colorectal cancer [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11814.
- [9] Mantas D, Kostakis I, Machairas N, et al. White blood cell and platelet indices as prognostic markers in patients with invasive ductal breast carcinoma [J]. Oncol Lett, 2016, 12(2): 1610-1614.
- [10] 王珊珊,张立. 血小板参数在乳腺癌患者早期诊断中的价值研究[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(6): 985-987.
- [11] Mustafa K, Anne R, Thomas L, et al. MicroRNA in diagnosis and therapy monitoring of early - stage triple - negative breast cancer [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11584.
- [12] Nomelini RS, Oliveira L, Tavares-Murta BM, et al. Parameters of blood count and tumor markers: a retrospective analysis and relation to prognostic factors in ovarian cancer [J]. Eur J gynaecol oncol, 2017, 38(3): 364-367.
- [13] 王柏田,王笑峰. 血清肿瘤标志物联合动态检测在乳腺癌诊断和监控治疗中的应用价值[J]. 中国医学创新, 2021, 18(3): 6-11.
- [14] 毛平,成莉,黄秀兰,等. CA153、TSGF、HE4和GDF3联合检测在乳腺癌诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 758-761.
- [15] 徐书星,霍庆赞,杨颖,等. 乳腺癌患者血清HCY, miR-765, miR-155表达水平的临床意义及诊断价值分析[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(2): 5.
- [16] 张克明,祁应才,屈凯强,等. 血清TSH、TSGF与p185蛋白联合诊断乳腺癌的临床意义[J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(1): 67-71.



## CK-MB、NT-proBNP及CRP在老年ACS患者中的表达及临床意义

刘小靖<sup>1\*</sup> 张鸿丽<sup>1</sup> 白艳艳<sup>1</sup> 周晓静<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 分析肌酸激酶同工酶(CK-MB)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)及C反应蛋白(CRP)在老年急性冠状动脉综合征(ACS)患者中的表达及临床意义。**方法** 收集首都医科大学附属北京世纪坛医院2018年1月至2020年1月收治的132例ACS患者的临床资料(研究组)及52例健康体检老年人(对照组),其中研究组分为不稳定型心绞痛(UAP)者32例(UAP组),急性ST段抬高心肌梗死(STEMI)者45例(STEMI组),急性非ST段抬高心肌梗死(NSTEMI)者55例(NSTEMI组)。比较不同人群CK-MB、NT-proBNP及CRP水平,分析上述因子水平对ACS患者预后不良的预测价值。**结果** CK-MB、NT-proBNP及CRP水平:STEMI组>NSTEMI组>UAP组>对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。132例ACS患者中,预后良好98例,预后不良34例,其中死亡20例。预后良好组CK-MB、NT-proBNP及CRP均明显低于预后不良组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,三者联合检查的曲线下面积(AUC)为0.863。**结论** CK-MB、NT-proBNP及CRP在ACS患者中表达异常,可能与ACS患者病情、预后密切相关,检测上述因子水平有助于评估患者预后。

**[关键词]** 肌酸激酶同工酶;氨基末端脑钠肽前体;老年急性冠状动脉综合征;C反应蛋白

### Expression and clinical significance of CK-MB, NT-proBNP and CRP in elderly patients with acute coronary syndrome

LIU Xiaojing<sup>1\*</sup>, ZHANG Hongli<sup>1</sup>, BAI Yanyan<sup>1</sup>, ZHOU Xiaojing<sup>2</sup>

(1. Department of Comprehensive Cadres, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038; 2. Department of ICU of Comprehensive Cadres, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the expression and clinical significance of Creatine kinase isoenzyme (CK-MB), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and C-reactive protein (CRP) in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** The clinical data of 132 ACS patients admitted to Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University from January 2018 to January 2020 (study group) and 52 healthy elderly people (control group) were collected. In the study group, there were 32 patients with unstable angina pectoris (UAP) (UAP group), 45 patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) (STEMI group), and 55 patients with non - acute ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) (NSTEMI group). The levels of CK-MB、NT-proBNP and CRP in different populations were compared, and the predictive value of the above-mentioned factor levels for the poor prognosis of ACS patients was analyzed. **Results** The levels of CK - MB, NT - proBNP and CRP: the STEMI group > the NSTEMI group > the UAP group > the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Among the 132 patients with ACS, 98 patients had a good prognosis, 34 patients had a poor prognosis, and 20

基金项目:北京市自然科学基金(2018-C15)

作者单位:1.首都医科大学附属北京世纪坛医院干部综合科,北京 100038

2.首都医科大学附属北京世纪坛医院干部综合科监护室,北京 100038

\*通信作者:刘小靖, E-mail:liuxiaojing@bjsjth.cn

patients died. CK-MB, NT-proBNP and CRP in the good prognosis group were significantly lower than those in the poor prognosis group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis results showed that the area under curve (AUC) of the three joint inspections was 0.863. **Conclusion** CK-MB, NT-proBNP and CRP are abnormally expressed in ACS patients, which may be closely related to the condition and prognosis of ACS patients. The detection of the levels of these factors can help assess the prognosis of patients.

**[Key words]** Creatine kinase isoenzyme; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Elderly acute coronary syndrome; C-reactive protein

急性冠状动脉综合征 (Acute coronary syndrome, ACS) 是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂, 继发完全或不完全闭塞性血栓形成为主要病理基础的临床综合征<sup>[1]</sup>。ACS 可分为不稳定型心绞痛 (Unstable angina pectoris, UAP)、急性 ST 段抬高心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)、急性非 ST 段抬高心肌梗死 (Non ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI), NSTEMI 与 STEMI 在临床表现、治疗方法、患者预后等多方面情况都存在一定差异, 故明确诊断 ACS 疾病类型尤其重要。既往研究显示, 氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 在心血管疾病的诊断、筛选、危险分级及预后评估等方面具有较高的应用价值<sup>[2]</sup>。ACS 患者由于心肌出现缺血缺氧, 会严重损伤心功能, 多种心功能指标会出现异常。肌酸激酶同工酶 (Creatine kinase isoenzyme, CK-MB) 是常见的心功能指标, 且诊断心肌坏死的特异性较高<sup>[3]</sup>。流行病学证实, C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是心血管事件常见的预测因子之一<sup>[4]</sup>。本组研究通过对 ACS 患者的 CK-MB、NT-proBNP 及 CRP 水平进行检测, 以探讨上述因子在 ACS 患者中的表达及其临床意义。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集首都医科大学附属北京世纪坛医院 2018

年 1 月至 2020 年 1 月收治的 132 例 ACS 患者作为研究组。纳入标准: ①符合 ACS 的诊断标准<sup>[5]</sup>; ②临床资料完整, 无缺损或丢失; ③年龄  $\geq 60$  岁。排除标准: ①合并其他恶性肿瘤、器官衰竭等严重患者; ②既往存在心肌梗死病史; ③曾行冠脉成形术或外科搭桥术; ④先天性心脏病、肺心病、心肌病。根据病变程度<sup>[6]</sup>分为 UAP 组 32 例, STEMI 组 45 例, NSTEMI 组 55 例。另同期选取 52 例健康体检的老年人作为对照组。各组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。本研究经院医学伦理委员会批准通过, 受试者或家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清因子检测

入院第二天清晨空腹抽取所有受检者 4 mL 外周静脉血, 以 4 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 置于  $-70^{\circ}\text{C}$  低温保存。CK-MB、NT-proBNP 和 CRP 水平均采用化学发光法检测, CK-MB、CRP 检测仪器: 贝克曼化学发光分析仪, NT-proBNP 检测仪器: 罗氏电化学发光分析仪。具体操作方法严格按照说明书进行。

#### 1.2.2 预后评估标准<sup>[7]</sup>

ACS 患者进行 1 年电话随访 (随访时间截止至 2021 年 1 月), 以出现主要不良心血管事件作为预后不良的判断标准, 具体包括有心因性死亡、非致死性心肌梗死、非致死性心力衰竭。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 计量资料

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

Table 1 Comparison of general data of each group  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组别	n	性别(男/女)	平均年龄(岁)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	疾病史	
					高血压	糖尿病
UAP 组	32	20/12	65.62±9.14	24.62±3.78	6(18.75)	3(9.38)
STEMI 组	45	28/17	64.89±8.96	23.82±2.96	9(20.00)	5(11.11)
NSTEMI 组	55	33/22	66.12±9.32	23.44±2.36	10(18.18)	6(10.91)
对照组	52	30/22	64.63±8.59	23.51±2.42	11(21.15)	9(17.31)
F/ $\chi^2$ 值		0.320	0.220	1.320	0.190	1.950
P 值		0.989	0.925	0.263	0.996	0.745

采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用*t*检验,多组比较采用方差检验;计数资料以*n*(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;采用ROC曲线分析CK-MB、NT-proBNP及CRP水平对老年ACS预后不良的预测价值;以*P*<0.05为差异统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组CK-MB、NT-proBNP及CRP水平比较

研究组CK-MB、NT-proBNP及CRP水平均高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

表2 两组CK-MB、NT-proBNP及CRP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of CK MB, NT proBNP and CRP levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CK-MB( $\mu\text{g/L}$ )	NT-proBNP( $\text{ng/L}$ )	CRP( $\text{mg/L}$ )
研究组	132	50.05±2.56	135.65±15.24	6.25±0.72
对照组	52	4.04±0.26	45.74±4.08	0.71±0.08
<i>t</i> 值		126.128	41.892	56.421
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 对照组与不同病变程度ACS患者CK-MB、NT-proBNP及CRP水平比较

CK-MB、NT-proBNP及CRP水平:STEMI组>NSTEMI组>UAP组>对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

表3 对照组与不同病变程度ACS患者CK-MB、NT-proBNP及CRP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of levels of CK-MB, NT proBNP and CRP in control group and ACS patients with different lesion degrees ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CK-MB( $\mu\text{g/L}$ )	NT-proBNP( $\text{ng/L}$ )	CRP( $\text{mg/L}$ )
对照组	52	4.04±0.26	45.74±4.08	0.71±0.08
UAP组	32	41.06±1.62 <sup>a</sup>	77.22±7.05 <sup>a</sup>	3.53±0.41 <sup>a</sup>
NSTEMI组	55	47.29±1.33 <sup>ab</sup>	114.92±13.61 <sup>ab</sup>	5.27±0.83 <sup>ab</sup>
STEMI组	45	59.81±3.46 <sup>abc</sup>	202.53±24.85 <sup>abc</sup>	9.41±1.37 <sup>abc</sup>
<i>F</i> 值		668.42	556.74	381.29
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较<sup>a</sup>*P*<0.05;与UAP组比较<sup>b</sup>*P*<0.05;与NSTEMI组比较<sup>c</sup>*P*<0.05。

### 2.3 不同预后ACS患者CK-MB、NT-proBNP及CRP水平比较

132例ACS患者中,预后良好98例(74.24%),预后不良34例(25.76%),其中死亡20例。预后良好组CK-MB、NT-proBNP及CRP均明显低于预后不良组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表4。

表4 不同预后ACS患者CK-MB、NT-proBNP及CRP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of CK-MB, NT proBNP and CRP levels in ACS patients with different prognosis ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CK-MB( $\mu\text{g/L}$ )	NT-proBNP( $\text{ng/L}$ )	CRP( $\text{mg/L}$ )
预后良好组	98	45.41±2.84	113.82±5.24	3.31±0.12
预后不良组	34	63.42±2.14	198.56±15.56	14.75±1.09
<i>t</i> 值		33.767	47.031	102.844
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 CK-MB、NT-proBNP及CRP水平对老年ACS预后不良的预测价值

ROC曲线分析结果显示,CK-MB、NT-proBNP及CRP三者联合检查的AUC更高,为0.863(*P*<0.05)。见表5、图1。

表5 CK-MB、NT-proBNP及CRP水平对老年ACS预后不良的预测价值

Table 5 predictive value of CK-MB, NT proBNP and CRP levels for poor prognosis of elderly ACS

预测因子	截断值	敏感度	特异度	AUC	95%CI	<i>P</i> 值
CK-MB	0.81	0.647	0.632	0.708	0.572~0.845	<0.001
NT-proBNP	0.54	0.711	0.702	0.719	0.577~0.862	<0.001
CRP	0.21	0.596	0.619	0.565	0.398~0.731	<0.001
三者联合检测	0.89	0.947	0.834	0.863	0.770~0.957	<0.001

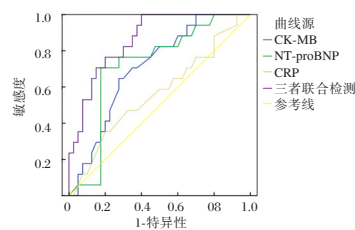


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

ACS是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征,临床表现以心绞痛、阵发性胸痛为典型表现,是发生缺血性并发症及心源性死亡的高危型疾病。现代研究认为,ACS事件后反复缺血发展与冠状动脉内病灶及炎症反应有关。根据ACS病理生理机制,联合检测生化标志物,可为早期诊断、病情评估及治疗方案选择与制定提供可靠的指导意见。

人体心肌细胞各种生理活动有众多酶参与,当ACS患者伴发胸痛、胸闷时,心肌酶会上升并释放进入血液,其中以CK-MB敏感性最高,可根据血清心肌酶水平变化情况来评估患者心肌受损情

况。但 Farhan 等<sup>[8]</sup>研究发现,在骨骼肌、肾脏疾病中,CK-MB 水平也会上升,此时会对疾病诊断造成影响。因此需结合其他特异性检测指标进行共同诊断。NT-proBNP 是一种天然生物多肽,由心肌细胞合成,主要储存于心房细胞,是检测心功能、诊断心力衰竭的特异性标志物。国外报道显示,NT-proBNP 与血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)来源于同一前体,但与 BNP 相比,NT-proBNP 半衰期更长,血中浓度稳定,不仅在心力衰竭时会升高,在无心功能不全的 ACS 患者血清中亦会明显上升,对 ACS 的诊断、治疗及预后评估具有重要意义<sup>[9-10]</sup>。本组研究结果显示,研究组患者 CK-MB、NT-proBNP 水平显著高于对照组,且 UAP 组、NSTEMI 组、STEMI 组血清 CK-MB、NT-proBNP 水平呈依次增高趋势,提示两者水平与 ACS 患者心肌损伤发展具有一定关系。但 Brede 等<sup>[11]</sup>报道认为,UAP、NSTEMI 患者 CK-MB 水平比较差异无统计学意义,与本研究报道不一致,分析其原因可能与研究纳入样本量、地区差异有关。炎症反应在 ACS 病理生理中占有一定地位,可反映斑块的稳定性,预测心脏不良事件的发生<sup>[12]</sup>。Damen 等<sup>[13]</sup>研究显示,ACS 患者血清 CRP 水平上升与病情严重程度呈正相关,是预测心血管事件发生的独立因子。CRP 是一种能在 Ca<sup>2+</sup>存在时与肺炎链球菌的荚膜 C 多糖结合的蛋白质,具有促进吞噬、调理免疫及激活补体的作用<sup>[14]</sup>。本研究中,研究组 CRP 水平高于对照组,在 UAP 组、NSTEMI 组、STEMI 组中其水平亦呈依次增高趋势,与上述文献报道相符。推测其原因可能是 ACS 患者存在血管内皮细胞损伤、血小板黏附、斑块破裂,并产生单核细胞趋化因子和黏附分子,促使淋巴细胞、单核-巨噬细胞浸润,合成多种趋化因子与细胞因子,导致血液中血清炎性因子水平上升进而诱发炎症反应,病情越严重,炎性因子水平越高。

此外本研究通过进一步分析不同预后患者 CK-MB、NT-proBNP 及 CRP 水平发现,预后良好组上述因子水平均显著低于预后不良组。ROC 曲线分析示,CK-MB、NT-proBNP 及 CRP 水平对 ACS 患者预后不良的曲线下面积分别为 0.647、0.711、0.596,在预后评估方面有较高的价值,与 Popova 等<sup>[15]</sup>报道结果相似。同时,本组研究发现,联合检测上述因子对 ACS 患者的诊断及预后评估的价值最佳,可提高整体效能。

综上所述,CK-MB、NT-proBNP 及 CRP 在 ACS 患者中表达异常,可能与 ACS 患者病情、预后密切相关,检测上述因子水平有助于评估患者预后。

## 参考文献

- [1] 李慧敏,曹琴琴,王西鹤,等.急性冠状动脉综合征院前延迟现状及研究进展[J].解放军护理杂志,2017,34(23):47-50.
- [2] 汪芸功,王如兴.NT-proBNP 联合肾小球滤过率对慢性心功能不全患者心衰程度的预测价值[J].江苏大学学报(医学版),2020,30(2):173-176.
- [3] 常琳,常佩云,刘娟.CK-MB、cTn I、冠脉造影及心电图联合诊断急性心肌梗死价值研究[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(8):1018-1021.
- [4] Dastan F, Salamzadeh J, Alipour-Parsa S, et al. The Potential Effect of Intravenous Calcitriol on the Ischemia-Reperfusion Process and Inflammatory Biomarkers in Patients Following Percutaneous Coronary Intervention (PCI) [J]. IRAN J PHARM RES, 2019, 18(Suppl1):282-290.
- [5] 代菁,解红,姚峰,等.NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 在老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者血浆中的表达及临床意义[J].现代生物医学进展,2020,20(6):144-147.
- [6] Kook H, Jang DH, Kim JH, et al. Identification of plaque ruptures using a novel discriminative model comprising biomarkers in patients with acute coronary syndrome [J]. SCI REP-UK, 2020, 10(1):489-490.
- [7] Panuccio G, Aquila I, Torella D, et al. 830-Midventricular Takotsubo syndrome induced by epinephrine and vasospasm in a young female [J]. EUR HEART J SUPPL, 2020, 49(8):628-631.
- [8] Farhan S, Clare RM, Jarai R, et al. Fasting glucose, NT-proBNP, treatment with eptifibatide, and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: An analysis from EARLY ACS [J]. INT J CARDIOL, 2017, 232(9):264-270.
- [9] Kwee LC, Neely ML, Grass E, et al. Associations of Osteopontin and NT-proBNP with Circulating miRNA Levels in Acute Coronary Syndrome [J]. PHYSIOL GENOMICS, 2019, 51(10):79-80.
- [10] Daniel L, James SK, Maria B, et al. Biomarkers and Coronary Lesions Predict Outcomes after Revascularization in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome [J]. CLIN CHEM, 2017, 46(2):573-584.
- [11] Brede K, Mørkrid L, Røsjø H, et al. High-Sensitivity Troponin T vs I in Acute Coronary Syndrome: Prediction of Significant Coronary Lesions and Long-term Prognosis [J]. CLIN CHEM, 2017, 49(2):552.
- [12] 胡义忠.CK-MB、cTnI、Myo 和 NT-proBNP 联合检测在诊断急性心肌梗死中的应用[J].基因组学与应用生物学,2019,38(9):323-327.

(下转第 2084 页)

## 自身免疫性脑炎治疗的新进展

郭思琦 赵琳琳 宋岭 李慧灵 张惊宇\*

**[摘要]** 自身免疫性脑炎是机体抗神经元抗原成分的正常反应所致的中枢神经系统炎性疾病,其严重危害患者的精神神经功能,如若不能尽早的对其进行确诊与治疗,则其预后将十分不理想。故而对自身免疫性脑炎的准确分类与相应临床表现、自身免疫性脑炎的预防、尽早的治疗很有必要。因此,本文对自身免疫性脑炎的分类表现与治疗方法进行总结与综述,以期自身免疫性脑炎的临床尽早治疗与良好的预后提供理论参考。

**[关键词]** 自身免疫性脑炎;免疫调节治疗;对症支持治疗

### Recent progress in the treatment of autoimmune encephalitis

GUO Siqi, ZHAO Linlin, SONG Ling, LI Huiling, ZHANG Jingyu\*

(Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, China, 150001)

**[ABSTRACT]** Autoimmune encephalitis is an inflammatory disease of central nervous system caused by the body's abnormal reaction of anti-neuronal antigen components. It seriously endangers the patient's mental and neurological function. If it cannot be diagnosed and treated at the early stage, the prognosis will be very unsatisfactory. Therefore, the accurate classification of autoimmune encephalitis and the corresponding clinical manifestations, the prevention and early treatment of autoimmune encephalitis are necessary. In this review, authors summarized the classification and the treatment of autoimmune encephalitis, in order to provide a theoretical reference for the early treatment and good prognosis of autoimmune encephalitis.

**[KEY WORD]** Autoimmune encephalitis; Immuno-regulation therapy; Supportive treatment

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)主要指一类由自身免疫机制介导的脑炎,临床以精神行为异常、癫痫发作、近事记忆障碍等多灶或弥漫性脑损害为主要表现,多由肿瘤及感染诱发,但早期因无特异性检测手段而易被误诊及漏诊,从而使得AE的预后较差<sup>[1]</sup>,因此,给予尽早的诊断与治疗至关重要。临床中给予相应临床症状的患者进行系统的检查,尽早的腰穿检测自身免疫性抗体,视频脑电图及头颅影像学检查,以及精神量表评估等手段,均可早期识别AE,进而能够尽早的对AE患者实施免疫治疗,从而提升AE治愈率,减轻后遗症<sup>[1-3]</sup>。但现阶段的诊断及治疗手段还具有一定的局限性,也需要进一步的总结与探索,故

本文即对自身免疫性脑炎治疗的新进展进行综述,以期临床更好的诊治提供理论基础。

### 1 自身免疫性脑炎分类及其表现

依据自身抗体对应抗原位置分类是自身免疫性脑炎最常见的分类方法,常见细胞表面抗原包括如下几类,其表现也各有其独特之处。

#### 1.1 抗NMDAR脑炎

临床中最为常见的AE即为抗NMDAR(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎,而NMDAR的有效激活与海马突触可塑性密切相关,进而间接的干预记忆及学习等能力<sup>[4]</sup>,故其主要表现可见意识减退、言语及行动功能障碍、认知障碍

作者单位:哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科,黑龙江,哈尔滨 150001

\*通信作者:张惊宇, E-mail: zhangjingyux@163.com

乃至记忆障碍等症状<sup>[5]</sup>。而对于临床症状而言,成年人与儿童又各有不同,其中成年人多初见记忆缺失、幻觉等精神神经症状,而儿童则多初见咀嚼、反复腿部运动及鬼脸和点头样运动等刻板运动,其次还常见肌张力障碍及癫痫的症状<sup>[6-7]</sup>。

### 1.2 抗MOG脑炎

少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)是一种存在于中枢神经系统髓鞘最外层含量极微的髓鞘蛋白成分,是导致多发性硬化脱髓鞘的关键成分。而有研究表明,抗MOG抗体与脱髓鞘病变关系紧密,其主要见于急性脱髓鞘脑脊髓炎,亦可见于多发或儿童复发非多发性硬化中<sup>[8]</sup>。抗MOG脑炎临床上多见急性脱髓鞘脑脊髓炎、视神经炎等,且与年龄相关,其中年龄越低,急性脱髓鞘脑脊髓炎的患病率越高,随年龄增长,神经炎的可能性变大<sup>[9]</sup>。

### 1.3 抗GAD脑炎

谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)是将谷氨酸转化成抑制性神经递质 $\gamma$ 氨基丁酸的限速酶,其存在于胰岛 $\beta$ 细胞中且由其合成,其可引起边缘性脑炎、僵人综合征、小脑共济失调和癫痫发作等神经系统疾病<sup>[10]</sup>。王小鹏等<sup>[11]</sup>研究即指出抗GAD65抗体和非肿瘤性自身免疫病相关,临床中多见边缘叶脑炎的症状,此外还指出GAD65抗体阳性脑炎是一种神经谱系病,并以癫痫发作为其核心症状。

### 1.4 边缘性脑炎

边缘性脑炎初期可见焦虑及抑郁,随后逐渐可见严重的近记忆功能衰退,其能够累及海马、杏仁核、岛叶及扣带回皮质等边缘结构,临床上还可见精神行为异常和癫痫发作等症状。其诊断可由脑脊液表现,并为抗LGII抗体、抗GABA-BR抗体等相关脑炎<sup>[12]</sup>。杨薇斯等<sup>[13]</sup>通过临床研究总结指出,AE中与抗LGII抗体相关的边缘性脑炎,在临床中多以边缘系统症状为主,其治疗方面以免疫治疗敏感,且其在治疗后的预后良好。

### 1.5 其它

此外,还可见伴随小脑病变的抗Hu(ANNA-1)抗体脑炎、抗Ri(ANNA-2)抗体脑炎及副肿瘤性小脑变性抗Yo(PCA-1)抗体脑炎,抗细胞内突触蛋白自身抗体脑炎,Bickerstaff's脑干脑炎,血管性相关性免疫性脑炎等<sup>[14-16]</sup>。

## 2 自身免疫性脑炎的治疗

### 2.1 免疫调节治疗

糖皮质激素(glucocorticoid, GC),免疫球蛋白等均为治疗AE的临床常用药,其主要通过在AE的早期即将AE的神经损害尽可能的降至最低,及早治疗即可及早恢复神经功能<sup>[17]</sup>。何芳等<sup>[18]</sup>即指出,免疫治疗延迟,或者是未应用免疫疗法,均能够导致AE患者预后不良。Ferlazzo等<sup>[19]</sup>通过研究则指出,GC,免疫球蛋白等临床常用治疗在降低鞘内抗体滴度上效果较不理想,且截止现在仍缺少相关的安全性前瞻性研究,故在应用上尚需要进一步的探索。在此基础上,Newman等<sup>[20]</sup>亦指出,环磷酰胺、利妥昔单抗、霉酚酸等非临床一线用药可在一定程度上或在与GC,免疫球蛋白等临床常用药联合的情况下提升上述不理想的治疗效果。

#### 2.1.1 GC

当GC与细胞内GC受体结合时,可抑制编码细胞因子、趋化因子、黏附分子、炎症酶、受体和蛋白质等多种促炎基因的转录,且可导致T细胞耗竭、抑制Th1细胞分化,并引起巨噬细胞功能紊乱和嗜酸性粒细胞凋亡<sup>[21]</sup>。研究表明,GC对AE虽有治疗作用,但在使用时应考虑如下问题:一方面,GC对减少循环中B细胞数量的作用远小于减少T细胞数量,且对血清抗体效价的影响也比较有限。由于这种疾病主要由抗体介导,因此治疗时需考虑将GC与其他以免疫球蛋白和B细胞为靶点的免疫治疗药物相结合,才能更加有效地治疗AE。另一方面,GC可能诱发或加重与不良事件相关的精神症状,如抑郁、失眠、躁动和精神病等多种医疗并发症<sup>[22]</sup>。

#### 2.1.2 静脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)

大剂量IVIg(1~2 g/kg)可通过自身抗体中和、阻断Fc $\gamma$ R(一种IgGFc受体)活化、上调Fc $\gamma$ R II B抑制、抑制补体、细胞因子和白细胞迁移等机制发挥多种抗炎和免疫调节作用。IVIg虽可作为AE的单药治疗,但更常在高剂量GC、利妥昔单抗或其他免疫治疗药物之后应用或与之联合使用。临床经验表明,IVIg的不良反应较GC小<sup>[23]</sup>。

#### 2.1.3 利妥昔单抗

利妥昔单抗是一种针对CD20的部分人源化单克隆抗体,可通过抗体介导的细胞毒性、补体激

活和诱导细胞凋亡耗尽幼稚B细胞和记忆B细胞。利妥昔单抗在IgG4相关疾病治疗中的高效性可进一步支持利妥昔单抗在AE中的应用,其中IgG4亚类抗体占主导地位,如抗LGII1、抗CASPR2和抗IgG4N5脑炎。利妥昔单抗对CD20阴性细胞(包括长寿命浆细胞)无靶向作用,从而降低了不良的免疫抑制作用<sup>[24]</sup>。

#### 2.1.4 环磷酰胺

环磷酰胺是一种抑制细胞增殖的烷基化剂,对B细胞和T细胞均有影响,可作为免疫抑制剂用于治疗威胁生命或严重的风湿病和肾脏疾病。环磷酰胺通常不用于自身免疫性神经系统疾病的治疗,因其存在潜在的严重不良反应(如骨髓抑制、不孕、出血性膀胱炎及增加恶性肿瘤的风险等)。但与其他二线药物中的免疫治疗药物相比,它的低成本(与利妥昔单抗相比)和对淋巴细胞增殖的直接抑制作用(与一线药物不同)为其应用积累了较多的临床经验,和证明其在难治性病例中使用的合理性。

由此可见,糖皮质激素,免疫球蛋白等治疗AE的常用药物在降低神经损害、改善神经功能方面有较理想的效果,但其在降低鞘内抗体滴度方面的疗效尚不理想,因此在临床中亦可尝试联用环磷酰胺、利妥昔单抗、霉酚酸等非临床一线用药亦提升临床疗效,值得临床进一步探索与应用。

## 2.2 对症支持治疗

除免疫治疗外,临床上还根据AE的临床表现而给予相应的对症支持治疗。尤其在AE临床症状较重时,如癫痫发作、通气不足以及意识障碍等症状,在临床治疗中应相应给予抗癫痫药物、气管插管或人工辅助通气以及电休克治疗等手段。王平等<sup>[25]</sup>即对AE癫痫发作的儿童给予抗癫痫药物,并指出首选抗癫痫药物主要为奥卡西平,而对于AE伴有癫痫发作者,在使用免疫治疗的基础上要在明确癫痫发作类型的前提下,合理选用抗癫痫药物联合治疗,效果较好,说明对于AE伴有癫痫发作的患者要及时对症支持治疗。栾晓丽<sup>[26]</sup>则对精神症状起病的AE进行研究总结指出,以精神症状急性或亚急性起病的患者往往存在运动、言语、意识、记忆障碍,可选择身体管理或电休克治疗,比单纯应用免疫治疗效果显著,这也说明了以精神症状起病的AE除常规治疗外,对症支持治疗至关重要。柴晓洋等<sup>[27]</sup>亦指出AE相关性癫痫的患者要尽早给

予免疫治疗联合抗癫痫药物的治疗,且其能够显著改善其预后,再次说明联合对症治疗的重要性。

## 2.3 其他

除上述治疗方法外,孙梦娇等<sup>[28]</sup>经过总结研究指出,AE常与肿瘤息息相关,并指出不同抗原抗体类型的AE与相应不同的肿瘤密切相关,如抗NMDAR脑炎常伴随畸胎瘤,抗GABABR脑炎多伴有肺部恶性肿瘤等,而对于这类肿瘤相关的AE患者除早期确诊外还需尽早的手术治疗。而Mark等<sup>[29]</sup>亦指出AE还同病毒感染密切相关,尤其是英国的1型单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV),并指出用阿昔洛韦治疗HSV脑炎可显著改善结局,但自身免疫性脑炎的最佳治疗仍不确定。这一观点亦被付子焱等<sup>[30]</sup>研究证实,其对临床中10例成人病毒性脑炎后自身免疫性脑炎患者临床观察与治疗指出,病毒性脑炎后自身免疫性脑炎患者AE期10例均给予一线治疗,2例加用长程免疫治疗,9例患者病情明显缓解,在AE阶段脑脊液抗体由阴转阳,说明AE与病毒感染密切相关。

## 3 总结与展望

自身免疫性脑炎是一种自身免疫反应介导的脑炎,体内产生了“攻击”自身脑组织的特异性抗体,故患者自身可产生一系列神经精神等相关的临床表现,甚至出现癫痫发作、认知障碍及精神行为异常。但目前AE的具体病理机制还不是很清楚,对其分类、诊断与治疗也不尽全面,故本文即对近阶段相关自身免疫性脑炎的相关治疗方法进行综述与总结。随着时代的进步,AE的分类亦表现出与时俱进的改进,其主要分为抗NMDAR脑炎、抗MOG脑炎、抗GAD脑炎等,亦为临床常见,并表现出年龄的差异性。此外,在临床的治疗方面免疫治疗为临床中公认的一线治疗方法,而在临床中疾病千变万化,故在免疫治疗的基础上常常联合对症支持治疗,且对其并发症给予尽早的对症治疗,进而使得AE能够尽早、尽快得到诊断并治疗,因此取得较好的预后,而本文对上述问题的总结与论述,是为临床更早更快更准确的治疗提供理论参考。

## 参考文献

- [1] 郭丽冰,吴伟博,吴嘉颖,等.自身免疫性脑炎相关认知和癫痫精神障碍临床研究[J].脑与神经疾病杂志,2020,28(9):583-587.

- [2] 吴贤丽,李先锋,范利齐. 自身免疫性脑炎的临床研究进展及展望[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018,5(95):197-198.
- [3] Yong-Won Shin, Soon-Tae Lee, Kyung-II Park, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2017, 11:1756285617722347.
- [4] Maxi Kersten, Theresa Rabbe, Roman Blome, et al. Novel object recognition in rats with NMDAR dysfunction in CA1 after stereotactic injection of anti-NMDAR encephalitis cerebrospinal fluid[J]. Front Neurol, 2019, 10:586.
- [5] Esposito S, Principi N, Calabresi P, et al. An evolving redefinition of autoimmune encephalitis[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(2):155-163.
- [6] Zhang L, Wu M, Hao Z, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic review of reported cases[J]. Epilepsy Behav, 2017, 68:57-65.
- [7] Akash Chheda, Karan M Desai, Rishikesh Joshi, et al. A case of anti-NMDAR encephalitis with peculiar gyratory events that reignites the epilepsy versus movement disorders debate[J]. Seizure, 2020, 33:193-196.
- [8] Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome[J]. Neurology, 2017, 89(9):900-908.
- [9] Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(2):89-102.
- [10] Kenneth A Pelkey, Ramesh Chittajallu, Michael T Craig, et al. Hippocampal GABAergic inhibitory interneurons[J]. Physiol Rev, 2017, 97(4):1619-1747.
- [11] 王小鹏,韩曙光,唐海,等. 抗GAD65抗体脑炎的临床特点[J]. 国际感染病学(电子版), 2019,8(4):128-129.
- [12] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2):91-98.
- [13] 杨薇斯,刘俊. 抗LGI1抗体相关边缘性脑炎的临床特征分析[J]. Intern Infect Dis, 2020,9(1):104-105.
- [14] Graus F, Titulaer M, Balu R. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4):391-404.
- [15] Zhu M, Yu X, Liu C, et al. Hashimoto's encephalitis associated with AMPAR2 antibodies: a case report[J]. BMC Neurol, 2017, 17(1):37.
- [16] Santoro JD, Lazzareschi DV, Campen CJ, et al. Pediatric Bickerstaff brainstem encephalitis: a systematic review of literature and case series[J]. J Neurol, 2018, 265(1):141-150.
- [17] Bacchi S, Franke K, Wewegama D, et al. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: a systematic review[J]. J Clin Neurosci, 2018, 52:54-59.
- [18] 刘霄,单伟,陈超,等. PET-CT在自身免疫性脑炎中的应用价值研究[C]. 中国抗癫痫协会. 第八届 CAAE 国际癫痫论坛论文汇编. 中国抗癫痫协会:中国抗癫痫协会, 2019,2:129-130.
- [19] Ferlazzo E, Gasparini S, Sueri C, et al. Status epilepticus of inflammatory: a cohort study[J]. Neurology, 2016, 86(11):1076.
- [20] Newman MP, Blum S, Wong RCW, et al. Autoimmune encephalitis[J]. Intern Med J, 2016, 46(2):148-157.
- [21] Wiseman AC. Immunosuppressive medications[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(2):332-343.
- [22] Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, et al. Chronic stress and glucocorticoids: from neuronal plasticity to neurodegeneration[J]. Neural Plast, 2016, 2016:6391686.
- [23] Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases [J]. N Engl J Med, 2012, 367(21):2015-2025.
- [24] Hachiya Y, Uruha A, Kasai-Yoshida E, et al. Rituximab ameliorates anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis by removal of short-lived plasmablasts [J]. J Neuroimmunol, 2013, 265(1-2):128-130.
- [25] 王平,杨理明,廖红梅,等. 自身免疫性脑炎患儿癫痫发作特点及抗癫痫药物治疗分析[J]. 中南药学, 2019, 17(12):2177-2180.
- [26] 栾晓丽. 精神症状起病的自身免疫性脑炎病例报告及文献综述[D]. 北京:北京市协和医学院, 2018.
- [27] 柴晓洋,王洁,庞倩,等. 自身免疫性脑炎相关性癫痫的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2019(2):207-210.
- [28] 孙梦娇,马莉花,杜转环,等. 自身免疫性脑炎研究新进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(3):274-279.
- [29] Mark Ellul, Tom Solomon. Acute encephalitis-diagnosis and management[J]. Clin Med (Lond), 2018, 18(2):155-159.
- [30] 付子堯,任海涛,薛岚平,等. 成人病毒性脑炎后自身免疫性脑炎的临床特点[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(25):1933-1936.

(上接第 2080 页)

- [13] Damen SAJ, Cramer GE, Dieker HJ, et al. A multi-site coronary sampling study on CRP in non-STEMI: Novel insights into the inflammatory process in acute coronary syndromes [J]. ATHEROSCLEROSIS, 2018, 278(11):117-123.
- [14] 白敏,陈向红,郭照军,等. 血清N末端B型利钠肽原和同型半胱氨酸联合检测对冠状动脉病变的评估价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(3):241-246.
- [15] Popova V, Vazhev Z, Geneva-Popova M, et al. Comparison of RANKL expression, inflammatory markers, and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome with and without rheumatoid arthritis [J]. RHEUMATOL INT, 2019, 39(23):464-466.



# 实验室巡礼

## 云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院 云南省癌症中心

云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院 云南省癌症中心分子诊断中心始建于2013年,于2014年取得了“临床基因扩增实验室”资质认证,2016年建设成为“分子肿瘤学国家重点实验室云南省医院转化医学中心”2017及2020年两度被评为“国家卫计委病理质控评价中心(PQCC)示范实验室”,为云南省唯一一家入选单位,2020年获云南省卫生健康委员会审批,成为“云南省肿瘤分子基因中心”。

中心先后建设成为了“教育部高原区域性高发肿瘤国际合作联合实验室”、“分子肿瘤学国家重点实验室云南转化医学中心”、“中国抗癌协会区域肺癌诊疗 云南省分子病理基地”、“云南省肿瘤精准诊疗工程研究中心”、“云南省肿瘤生物样本库”、“云南省肺癌研究重点实验室”、“云南省肺癌研究所”及“云南省高发肺癌防治研究国际科技合作基地”等临床转化研究和交流平台,是云南省集肿瘤科研、教学和临床转化研究为一体的临床分子诊断平台,是云南省肿瘤分子诊断领域人才培养及学术交流的中心。

中心现有面积1380 m<sup>2</sup>,设有临床基因扩增实验室、一代基因测序实验室、二代高通量测序(NGS)实验室、三代长读长基因测序实验室、数字PCR实验室、肿瘤生物样本库、体外药物敏感检测实验室、血药浓度检测实验室、生物信息分析室及显微切割实验室等功能区域,拥有一代基因测序仪、二代高通量基因测序仪、三代长读长基因测序仪、数字PCR仪、显微切割系统、质谱仪、超速离心机、实时定量基因扩增仪、生物分析仪、高效液相色谱仪、超级计算机及显微共聚焦显微镜等相关的临床检测和研究的实验设备。

中心常规开展肿瘤靶向治疗靶点基因检测及获得性耐药基因检测、肿瘤易感性基因检测、化疗药物代谢酶基因组学检测、肿瘤化疗药物血药浓度监测、循环肿瘤细胞检测及体外化疗药物敏感性检测等多项精准分子诊断业务,有效指导了临床肿瘤患者的个体化诊疗及药物治疗毒副反应的规范化处理。云南省肿瘤医院分子诊断中心严格质量管理,实行标准化质量控制,自2016年开始每年定期参加欧洲分子基因诊断质量联盟(EMQN)、中国卫生部临床检验中心室间质评(EQA)及国家卫计委病理质控室间质评(PQCC),均以优异成绩通过。

云南省肿瘤医院分子诊断中心自建立以来,已完成四万余例临床患者的分子检测,研究工作获2项国家重大专项资助、1项国家自然科学基金重点项目、23项国家自然科学基金、19项省部级科研基金资助,研究成果获“云南省科技进步特等奖”、“云南省科技进步一等奖”及多项省部级奖励。

目前云南省肿瘤医院分子诊断中心已成为西南地区肿瘤分子诊断的示范中心,在规范制定、人才培养及科研合作等方面起到了标杆引领作用。



### 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。

