

疑 难 病 杂 志

Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases



月刊 2002 年 6 月创刊 第 23 卷第 5 期 2024 年 5 月 18 日出版

主 管
中华人民共和国国家
卫生健康委员会

主 办
中国医师协会
编 辑
疑难病杂志编辑委员会
顾 问
王永炎 张运 李春岩 张伯礼
葛均波 于金明 张英泽 刘良
王琦 丛斌 黄璐琦 李佃贵

名 誉 总 编辑
吴以岭
总 编辑
贾振华
社 长 主 编
马 智
出 版
疑难病杂志社
050035 石家庄市天山大街 238 号
电 话(传 真):(0311)85901735
E-mail:ynbzz@163.com
网 址:<http://www.ynbzz.com>

印 刷
石家庄市汇昌印刷有限公司
发 行 范 围
国内外公开发行
国 内:中国邮政集团有限公司
河北省报刊发行局
海 外 总 发 行:中国国际图书贸易
集 团 有 限 公 司
海 外 发 行 代 号:M6888
订 购
全 国 各 地 邮 政 局(所)
邮 发 代 号:18-187
网 址:<http://bk.11185.cn>

零 售
疑难病杂志编辑部
广 告 发 布 登 记 号
石 高 新 13010120190001 号
定 价
每期 20.00 元 全年 240.00 元

中 国 标 准 连 续 出 版 物 号
ISSN 1671-6450
CN 13-1316/R

2024 年版 权 归 疑 难 病 杂 志 社 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;未经本刊编辑部许可,不得任意转载和摘编;本刊如有印刷问题,请向本社调换

以实际行动迎接新中国成立 75 周年

目 次

心血管疾病专题

- 血清 LPS、LOXL2 与阵发性心房颤动患者射频导管消融术后复发的相关性 云冬晔 朱王亮 许志茹 孙欢 袁浩博 513
心电图 P 波参数联合体质量指数在阵发性房颤患者消融术后复发预测中的应用价值 陈冰心 宋雪 古力努尔·依明 芦颜美 范平 518
沙库巴曲缬沙坦用于急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死行急诊 PCI 术后的临床疗效 王钊 张瑶 王书清 宋炳慧 吕晶 523
急性心肌梗死合并射血分数降低的心力衰竭患者 PCI 后不良心血管事件发生的影响因素 刘玲 田芸 袁龙会 巫文丽 杨洋 527
自膨式瓣膜行导管主动脉瓣膜置换术治疗单纯主动脉瓣反流患者 35 例 王华君 吴雪达 石凤梧 刘苏 马千里 安景辉 532

论著·临床

- 老年急性脑梗死患者血清 circTTC3 和 miR-138-5p 水平变化及意义 古红 张奕玲 赵宇 张婷 沈恺 537
血清 HMGA2、P-gp 与老年进展性脑梗死患者预后相关研究 孙一鸣 王翠 尹文超 徐晓琳 付煜颖 542
拉考沙胺联合左乙拉西坦治疗癫痫患儿临床疗效及对神经功能相关指标的影响 谢晓辉 朱燕 赵婷 滕威 阿曼古力 548
巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度和肿瘤进展的相关因素分析 檀浩鹏 屈浙 田军 王坤 李建华 552
血清 eCIRP、suPAR 预测脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值分析 王雷 应佑国 夏正新 丁艳芬 董锦秀 袁慧敏 张志飞 557
血清骨硬化蛋白及戊糖素与 2 型糖尿病肾病患者并发肌少症的关系 周敏 杨爱霞 郭雪娟 刘莉 赵文化 563

基于血清 miR-351、miR-638 水平构建 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的影响因素列线图

| | | |
|---|------------------------------|-----|
| 预测模型与评价 | 关晓燕 曹玲 闫雪梅 宁聪华 伊力多斯·阿里什 | 569 |
| 急性胰腺炎患儿肠内营养喂养不耐受的因素分析及风险预测模型的建立 | 张玉 徐邦红 胡国瑞 黄艳 | 575 |
| 特发性膜性肾病患者血清 ROCK2、renalase 水平及其诊断价值 | 刘慧 钟娇影 陈秀娟 英一铭 刘杰 | 581 |
| 血清铁调素及 MCV、MCH 等红细胞参数在不同严重程度缺铁性贫血患者中的比较研究 | 李丽 邓茜 李海荣 孙蕾 鄢萍 | 585 |
| FZD7、GAL-8 在肝内胆管癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系 | 马彦娥 贺双 刘东梅 苏虎艳 王倩如 郝光军 | 590 |
| 血清 CHIT1、Apelin-13 水平对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值 | 阿布都黑力力·买买提艾力 王健 艾克热木江·艾尔肯 吕青 | 595 |
| 高强度聚焦超声消融联合屈螺酮炔雌醇片治疗子宫腺肌病患者的临床疗效 | 李莉 刘春桃 刘杨 刘明盛 李丽 | 599 |
| 论著·基础 | | |
| 川陈皮素调节 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路对慢性心力衰竭大鼠心肌坏死性凋亡的影响 | 张鹏 林桂雄 卓裕丰 程宏基 陈钦修 谢文杰 冯燕玲 | 605 |
| 罕见病例 | | |
| 黄甲综合征 1 例并文献复习 | 刘燕平 刘志 韩英娜 王晶 王长远 | 613 |
| 阑尾低级别黏液性肿瘤伴子宫脱垂 1 例并文献复习 | 柴登峰 赖斌 程书琴 | 615 |
| 综述 | | |
| 三酰甘油葡萄糖指数与高血压的研究进展 | 冉芮菲 谭伟 | 617 |
| 大动脉炎临床诊治研究进展 | 宋晓莉 杨欣铭 石磊 | 621 |
| 结缔组织病相关肺间质病进展倾向的监察研究现状 | 鲁萍萍 李嘉祺 刁鑫 | 626 |
| miRNA-145 与胃癌相关性研究进展 | 范军杰 席雨 董永红 | 631 |
| 中重度活动性 Graves 眼病药物治疗新进展 | 王璇璐 彭年春 胡颖 | 635 |
| 作者·编者·读者 | | 612 |

期刊基本参数：CN13 - 1316/R * 2002 * m * A4 * 128 * zh * P * ¥20.00 * 1 500 * 26 * 2024 - 05

本期责任编辑： 马智 英文编辑： 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly

Established in June 2002

Volume 23, Number 5

18 May, 2024

Responsible Institution

National Health Commission of
the People's Republic of China

Sponsor

Chinese Medical Doctor Association

Editing

Editorial Board of Chinese Journal of Difficult
and Complicated Cases

Adviser

Wang Yongyan Zhang Yun Li Chunyan
Zhang Boli Ge Junbo Yu Jiming
Zhang Yingze Liu Liang Wang Qi
Cong Bin Huang Luqi Li Diangu

Honorary Editor-in-Chief

Wu Yiling

Editor-in-Chief

Jia Zhenhua

Managing Director

Ma Zhi

Publishing

Publishing House of Chinese Journal of
Difficult and Complicated Cases
238 Tianshan Street, Shijiazhuang
050035, China
Tel(Fax):(0311)85901735
E-mail:ynbzz@163.com
http://www.ynbzz.com

Printing

Shijiazhuang Huichang Printing House

Overseas Distributor

China International Book
Trading Corporation
Code No.M6888

Overseas Price

\$ 20.00 per issue; \$ 240.00 a year

CSSN

ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

Copyright 2024 by Publishing House of *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*

All articles published represent the opinions of the
authors, do not reflect the official policy of the editorial board, unless clearly specified.

CONTENTS

Cardiovascular Disease

| | | |
|---|---|-----|
| Correlation of serum LPS, LOXL2 and recurrence after radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation | Yun Dongye, Zhu Wangliang, Xu Zhiru, et al | 513 |
| Application value of electrocardiogram P-wave parameters combined with body mass index for predicting postoperative recurrence in paroxysmal atrial fibrillation patients | Chen Bingxin, Song Xue, Gulinur Yiming, et al | 518 |
| Clinical efficacy of sacubitril-valsartan on patients with acute anterior wall ST segment elevation myocardial infarction who undergoing emergency PCI | Wang Zhao, Zhang Yao, Wang Shuqing, et al | 523 |
| Influential factors of adverse cardiovascular events after PCI in patients with heart failure with acute myocardial infarction and decreased ejection fraction | Liu Ling, Tian Yun, Yuan Longhui, et al | 527 |
| Transcatheter aortic valve replacement with self-expanding valve in the treatment of 35 patients with simple aortic regurgitation | Wang Huajun, Wu Xueda, Shi Fengwu, et al | 532 |

Original Article : Clinical Research

| | | |
|--|--|-----|
| Changes and significance of serum circTTC3 and miR-138-5p levels in elderly patients with acute cerebral infarction | Gu Hong, Zhang Yiling, Zhao Yu, et al | 537 |
| Study on the association of serum HMGA2, P-gp with prognosis in elderly patients with progressive cerebral infarction | Sun Yiming, Wang Cui, Yin Wenchao, et al | 542 |
| Effects of lacosamide combined with levetiracetam on neurological function and clinical efficacy in children with epilepsy | Xie Xiaohui, Zhu Yan, Zhao Ting, et al | 548 |
| Analysis of factors associated with the extent of tumor resection and tumor progression in patients with giant invasive pituitary adenomas | Tan Haopeng, Qu Zhe, Tian Jun, et al | 552 |

| | | | |
|--|-------|---|-----|
| Analysis of the value of serum eCIRP and suPAR in predicting prognosis in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome | | Wang Lei, Ying Youguo, Xia Zhengxin, et al | 557 |
| The relationship between serum sclerostin, pentosidine and patients with type 2 diabetic nephropathy complicated with sarcopenia | | Zhou Min, Yang Aixia, Guo Xuejuan, et al | 563 |
| Construct a nomogram prediction model and evaluation of influencing factors of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients base on serum miR-351 and miR-638 levels | | Guan Xiaoyan, Cao Ling, Yan Xuemei, et al | 569 |
| Factor analysis and risk prediction model establishment of enteral nutrition feeding intolerance in children with acute pancreatitis | | Zhang Yu, Xu Banghong, Hu Guorui, et al | 575 |
| Serum ROCK2 and renalase levels in patients with idiopathic membranous nephropathy and their diagnostic value | | Liu Hui, Zhong Jiaoying, Chen Xiujuan, et al | 581 |
| Comparison of serum ferritin, MCV, MCH and other erythrocyte parameters in patients with different severity of IDA | | Li Li, Deng Qian, Li Hairong, et al | 585 |
| The expression of FZD7 and GAL-8 in intrahepatic cholangiocarcinoma and their relationship with clinical pathological features and prognosis | | Ma Yan'e, He Shuang, Liu Dongmei, et al | 590 |
| Predictive value of serum CHIT1 and Apelin-13 levels for delayed healing in elderly patients with traumatic fracture | | Abdu Heili Maimaiti Aili, Wang Jian, Aike Re Mujiang Aierken, et al | 595 |
| Efficacy of high-intensity focused ultrasound ablation combined with drospirenone ethinylestradiol tablets in treating adenomyosis patients and its impacts on angiogenic factors and uterine artery hemodynamics | | Li Li, Liu Chuntao, Liu Yang, et al | 599 |
| Original Article : Basic Research | | | |
| The effect of Nobletin regulating the RIP1/RIP3/MLKL signaling pathway on myocardial necrotic apoptosis in rats with chronic heart failure | | Zhang Peng, Lin Guixiong, Zhuo Yufeng, et al | 605 |
| Rare Case Report | | | |
| Yellow nail syndrome: One case and literature review | | Liu Yanping, Liu Zhi, Han Yingna, et al | 613 |
| Low-grade appendiceal mucinous neoplasm with uterine prolapse: a case report and literature review | | Chai Dengfeng, Lai Bin, Cheng Shuqing | 615 |
| Review | | | |
| Research progress of triglyceride glucose index in hypertension | | Ran Ruifei, Tan Wei | 617 |
| Research progress in diagnosis and treatment of Takayasu arteritis | | Song Xiaoli, Yang Xinming, Shi Lei | 621 |
| Status of monitoring the tendency of connective tissue disease related interstitial lung disease | | Lu Pingping, Li Jiaqi, Diao Xin | 626 |
| Research progress on the correlation between miRNA-145 and gastric cancer | | Fan Junjie, Xi Yu, Dong Yonghong | 631 |
| Progress in drug therapy for moderate to severe active Graves ophthalmopathy | | Wang Xuanlu, Peng Nianchun, Hu Ying | 635 |

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 001

心血管疾病专题

血清 LPS、LOXL2 与阵发性心房颤动患者射频导管消融术后复发的相关性

云冬晔, 朱王亮, 许志茹, 孙欢, 袁浩博



基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(2021GG0118)

作者单位: 010017 呼和浩特, 内蒙古自治区人民医院急诊心血管内科

通信作者: 朱王亮, E-mail: 18647991940@163.com

【摘要】 目的 探讨血清脂多糖(LPS)、赖氨酰氧化酶样蛋白2(LOXL2)与阵发性心房颤动(PAF)患者射频导管消融(RFCA)术后复发的相关性。**方法** 选取2020年5月—2022年5月在内蒙古自治区人民医院急诊心血管内科行RFCA术的PAF患者197例(PAF组),同期医院体检健康者78例(健康对照组)。PAF组患者RFCA术后随访1年,根据是否复发分为复发亚组63例和未复发亚组134例。采用酶联免疫吸附法检测血清LPS、LOXL2水平;多因素Logistic回归分析PAF患者RFCA术后复发的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清LPS、LOXL2水平对RFCA术后复发的预测价值。**结果** 与健康对照组比较,PAF组血清LPS、LOXL2水平升高($Z = 5.575, 6.903, P < 0.001$)。197例PAF患者RFCA术后1年复发率为31.98%(63/197)。与未复发亚组比较,复发亚组血清LPS、LOXL2水平升高($Z = 6.431, 6.543, P < 0.001$)。病程较长、左心房内径(LAD)增加、LPS升高、LOXL2升高为PAF患者RFCA术后复发的独立危险因素[$OR(95\% CI) = 2.335 (1.450 \sim 3.761), 1.289 (1.049 \sim 1.586), 1.025 (1.014 \sim 1.035), 1.004 (1.002 \sim 1.006)$];血清LPS、LOXL2及二者联合预测的AUC为0.784、0.789、0.859,二者联合的AUC大于血清LPS、LOXL2水平单独预测的AUC($Z/P = 2.549/0.011, 3.000/0.003$)。**结论** PAF患者血清LPS、LOXL2水平升高,是PAF患者RFCA术后复发的独立危险因素,血清LPS、LOXL2水平联合检测对PAF患者RFCA术后复发有较高的预测价值。

【关键词】 阵发性心房颤动; 脂多糖; 赖氨酰氧化酶样蛋白2; 射频导管消融; 复发

【中图分类号】 R541.7⁺⁵

【文献标识码】 A

Correlation of serum LPS, LOXL2 and recurrence after radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation *Yun Dongye, Zhu Wangliang, Xu Zhiru, Sun Huan, Yuan Haobo. Department of Emergency Cardiovascular, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Inner Mongolia, Huhhot 010017, China*

Funding program: Inner Mongolia Autonomous Region Science and Technology Plan Project (2021GG0118)

Corresponding author: Zhu Wangliang, E-mail: 18647991940@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum lipopolysaccharide (LPS), lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) and recurrence after radiofrequency catheter ablation (RFCA) in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF). **Methods** One hundred and ninety-seven patients with PAF who underwent RFCA in the Department of Emergency Cardiovascular Medicine of the People's Hospital of the Inner Mongolia Autonomous Region from May 2020 to May 2022 (the PAF group) and 78 physically examined healthy people in the same time period (the control group) were selected, and were divided into the recurrent subgroup (63 patients) and the non-recurrent subgroup (134 patients) according to whether or not they had relapsed at the one-year follow up. Serum LPS and LOXL2 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The factors of postoperative recurrence of RFCA in PAF patients were analyzed by multifactorial Logistic regression, and the predictive value of serum LPS and LOXL2 levels for postoperative recurrence of RFCA was analyzed by ROC curve. **Results** Serum LPS and LOXL2 levels were elevated in the PAF group compared with the control group ($Z = 5.575, 6.903$, all $P < 0.001$). The 1-year recurrence rate of RFCA in 197 PAF patients was 31.98% (63/197). Serum LPS and LOXL2 levels were elevated in the recurrent subgroup compared with the non-recurrent subgroup ($Z = 6.431, 6.543$, all $P < 0.001$). Prolonged disease duration, increased LAD, elevated LPS, and elevated LOXL2 were independent risk factors for recurrence after RFCA in patients with PAF [$OR(95\% CI) = 2.335 (1.450 \sim 3.761), 1.289 (1.049 \sim 1.586), 1.025 (1.014 \sim 1.035), 1.004 (1.002 \sim 1.006)$]. The

AUCs predicted by serum LPS, LOXL2 and the combination of the two were 0.784, 0.789, and 0.859, and the AUCs of the combination of the two were greater than the AUCs predicted by serum LPS and LOXL2 levels alone ($Z = 2.549, 3.000, P = 0.011, 0.003$)。Conclusion Elevated serum LPS and LOXL2 levels in patients with PAF are independent risk factors for recurrence after RFCA in patients with PAF, and the combination of serum LPS and LOXL2 levels has a high predictive value for recurrence after RFCA in patients with PAF。

[Key words] Paroxysmal atrial fibrillation; Lipopolysaccharide; Lysyl oxidase-like protein 2; Radiofrequency catheter ablation; Recurrence

心房颤动(以下简称“房颤”)是持续性心律失常最常见的形式,也是多种心脑血管疾病的重要危险因素,伴随人口持续老龄化发展,中国房颤患病率持续增长^[1-3]。房颤患者行射频导管消融(radiofrequency catheter ablation, RFCA)虽然较抗心律失常药物在维持窦性心律方面更有效,但术后复发率仍然很高,阵发性房颤(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)患者RFCA术后1年复发率高达30%~37%^[4-5]。研究表明,炎性反应和心房纤维化在房颤发生发展中发挥重要作用^[6]。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是具有多种活性的内毒素,通过激活炎性反应信号通路促进炎性反应发生发展^[7]。据报道,年龄相关性肠道失调大鼠循环LPS水平升高与房颤发生有关^[8]。赖氨酰氧化酶样蛋白2(lysyl oxidase-like 2, LOXL2)是一种胺氧化酶,能通过维持细胞外基质结构、功能促进组织纤维化^[9]。研究报道,血清LOXL2水平升高是房颤的独立预测因子^[10]。但尚不清楚血清LPS、LOXL2水平对PAF患者的临床意义,基于此本研究探讨二者与PAF患者RFCA术后复发的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年5月—2022年5月内蒙古自治区人民医院急诊心血管内科行RFCA术的PAF患者197例(PAF组),符合《心房颤动基层诊疗指南(2019年)》^[11]PAF诊断标准。其中男137例,女60例,年龄39~76(61.15 ± 8.08)岁;症状分级^[11]:Ⅲ级158例,Ⅳ级39例。另选取同期医院体检健康者78例为健康对照组,男54例,女24例,年龄31~75(61.20 ± 7.56)岁。2组人员性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(202000201L),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄≥18岁;②临床资料完整;③症状分级为Ⅲ级~Ⅳ级;④接受RFCA治疗,且具有RFCA指征。(2)排除标准:①心脏手术史或合并先天性心脏病患者;②合并急慢性感染;③恶性肿瘤;④遗传性心律失常;⑤任何自身免疫

性疾病或其他炎性反应性疾病;⑥永久性、持续性等其他类型房颤;⑦复发性房颤或既往RFCA史;⑧既往瓣膜性心脏病、风湿性心脏病、心肌梗死等心脏病史;⑨合并严重肝功能损伤;⑩近期使用免疫抑制剂。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集PAF患者性别、年龄、吸烟、饮酒、病程、症状分级、合并症(冠心病、糖尿病、高血压)、血脂四项、左心房内径(left atrium diameter, LAD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和术后抗凝药物使用情况等。

1.3.2 血清LPS、LOXL2水平检测:采集PAF患者RFCA术前、健康者体检当日空腹肘静脉血4ml,4℃环境下离心收集血清,使用武汉华美生物工程有限公司CUSABIO®提供的LPS、LOXL2酶联免疫吸附法试剂盒(编号CSB-E09945h、CSB-EL013041HU)检测血清LPS、LOXL2水平。

1.3.3 随访和分组:PAF患者入院后均参考《房颤导管和外科消融的专家共识声明》^[12]接受RFCA术,术后持续使用胺碘酮和抗凝药物3个月,术后通过电话或门诊随访1年,根据是否复发分为复发亚组和未复发亚组。RFCA术后复发定义为RFCA术后3个月,发生持续时间≥30 s的持续性房速、房扑、房颤。

1.4 统计学方法 选用SPSS 28.0软件统计分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用U检验;Logistic回归分析PAF患者RFCA术后复发的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清LPS、LOXL2水平预测PAF患者RFCA术后复发的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清LPS、LOXL2水平比较 PAF组患者血清LPS、LOXL2水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表1。

2.2 RFCA术后不同预后PAF患者临床资料比较 PAF患者RFCA术后随访1年,复发63例(31.98%)。

表 1 健康对照组与 PAF 组血清 LPS、LOXL2 水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$, ng/L]

Tab. 1 Comparison of serum LPS and LOXL2 levels between healthy control group and PAF group

| 组别 | 例数 | LPS | LOXL2 |
|-------|-----|----------------------|------------------------|
| 健康对照组 | 78 | 34.89(26.57, 43.78) | 233.92(164.43, 321.29) |
| PAF 组 | 197 | 67.66(29.14, 121.44) | 525.90(262.22, 730.73) |
| Z 值 | | 5.575 | 6.903 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

与未复发亚组比较,复发亚组患者年龄大、病程长、LAD 高、LVEF 低,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);2 亚组其余资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

2.3 2 亚组血清 LPS、LOXL2 水平比较 复发亚组血清 LPS、LOXL2 水平高于未复发亚组 ($P < 0.01$),见表 3。

2.4 PAF 患者 RFCA 术后复发的多因素 Logistic 回归分析 以 PAF 患者 RFCA 术后复发为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:病程长、LAD 增加、LPS 升高、LOXL2 升高为 PAF 患者 RFCA 术后复发的独立危险因素 ($P < 0.05$),见表 4。

表 2 未复发亚组与复发亚组 RFCA 术后不同预后 PAF 患者临床资料比较

Tab. 2 Comparison of clinical data of PAF patients with different prognosis after RFCA between non-recurrent subgroup and recurrent subgroup

| 项目 | | 未复发亚组($n=134$) | 复发亚组($n=63$) | $\chi^2/t/U$ 值 | P 值 |
|----------------------------------|------|------------------|-----------------|----------------|-------|
| 性别[例(%)] | 男 | 97(72.39) | 40(63.49) | 1.601 | 0.206 |
| | 女 | 37(27.61) | 23(36.51) | | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | | 60.14 ± 8.13 | 63.30 ± 7.59 | 2.596 | 0.010 |
| 吸烟[例(%)] | | 46(34.33) | 26(41.27) | 0.890 | 0.345 |
| 饮酒[例(%)] | | 30(22.39) | 22(34.92) | 3.464 | 0.063 |
| 病程(年)* | | 5.00(4.00,6.00) | 6.00(5.00,7.00) | 3.238 | 0.001 |
| 症状分级[例(%)] | Ⅲ级 | 112(83.58) | 46(73.02) | 3.013 | 0.083 |
| | Ⅳ级 | 22(16.42) | 17(26.98) | | |
| 合并冠心病[例(%)] | | 27(20.15) | 16(25.40) | 0.692 | 0.406 |
| 合并糖尿病[例(%)] | | 15(11.19) | 12(19.05) | 2.235 | 0.135 |
| 合并高血压[例(%)] | | 66(49.25) | 37(58.73) | 1.543 | 0.214 |
| TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | | 4.18 ± 0.80 | 4.33 ± 0.62 | 1.297 | 0.196 |
| TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | | 1.56 ± 0.51 | 1.70 ± 0.59 | 1.654 | 0.100 |
| HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | | 1.15 ± 0.12 | 1.12 ± 0.19 | 1.308 | 0.194 |
| LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | | 3.26 ± 0.64 | 3.39 ± 0.40 | 1.726 | 0.086 |
| LAD($\bar{x} \pm s$, mm) | | 43.22 ± 3.07 | 44.85 ± 3.39 | 3.365 | 0.001 |
| LVEF($\bar{x} \pm s$, %) | | 56.37 ± 4.90 | 54.19 ± 4.73 | 2.947 | 0.004 |
| 术后抗凝药物[例(%)] | 华法林 | 74(55.22) | 43(68.25) | 6.616 | 0.085 |
| | 达比加群 | 42(31.34) | 9(14.29) | | |
| | 阿哌沙班 | 14(10.45) | 8(12.70) | | |
| | 利伐沙班 | 4(2.99) | 3(4.76) | | |

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$ 。

表 3 未复发亚组与复发亚组患者血清 LPS、LOXL2 水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$, ng/L]

Tab. 3 Comparison of serum LPS and LOXL2 levels between non-recurrence subgroup and recurrence subgroup

| 组别 | 例数 | LPS | LOXL2 |
|-------|-----|-----------------------|------------------------|
| 未复发亚组 | 134 | 47.55(22.27, 91.71) | 436.06(188.37, 618.25) |
| 复发亚组 | 63 | 122.28(75.80, 155.61) | 748.97(525.90, 985.89) |
| Z 值 | | 6.431 | 6.543 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

表 4 PAF 患者 RFCA 术后复发的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis of postoperative RFCA recurrence in PAF patients

| 变量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|----------|-----------|-------|--------|--------|-------|---------------|
| 年龄增加 | 0.025 | 0.028 | 0.792 | 0.374 | 1.025 | 0.971 ~ 1.082 |
| 病程长 | 0.848 | 0.243 | 12.162 | <0.001 | 2.335 | 1.450 ~ 3.761 |
| LAD 增加 | 0.254 | 0.106 | 5.803 | 0.016 | 1.289 | 1.049 ~ 1.586 |
| LVEF 升高 | -0.093 | 0.055 | 2.866 | 0.090 | 0.911 | 0.818 ~ 1.015 |
| LPS 升高 | 0.024 | 0.005 | 20.599 | <0.001 | 1.025 | 1.014 ~ 1.035 |
| LOXL2 升高 | 0.004 | 0.001 | 18.213 | <0.001 | 1.004 | 1.002 ~ 1.006 |

2.5 血清 LPS、LOXL2 水平对 PAF 患者 RFCA 术后复发的预测价值 绘制血清 LPS、LOXL2 水平对 PAF 患者 RFCA 术后复发的预测价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 LPS、LOXL2 及二者

联合预测的 AUC 为 0.784、0.789、0.859，二者联合的 AUC 大于血清 LPS、LOXL2 水平单独预测的 AUC ($Z = 2.549, 3.000, P = 0.011, 0.003$)，见表 5、图 1。

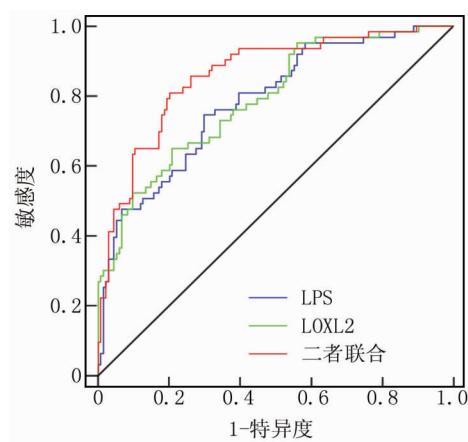


图 1 血清 LPS、LOXL2 水平预测 PAF 患者 RFCA 术后复发的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum LPS and LOXL2 levels for predicting postoperative recurrence of RFCA in PAF patients

3 讨 论

PAF 是指持续时间未超过 7 d 的房颤，属于房颤的早期阶段，若不及时控制可进展为持续性甚至永久性房颤，造成更显著的心脏结构改变，进一步危及患者心血管健康^[13]。近年来 RFCA 逐渐成为房颤节律控制的 I 类推荐治疗方案，其通过射频导管释放射频电流破坏心肌细胞以达到恢复窦性心律、减少房颤发作的目的，尽管技术和器械的进步降低了 RFCA 并发症发生率和复发率，但目前 PAF 患者 RFCA 术后复发率仍然较高，严重降低了 PAF 患者生存质量^[14]。

心房重构与房颤发生和维持直接相关，左心房心外膜脂肪组织能通过自分泌或旁分泌途径释放促炎因子、促氧化应激因子、促纤维化因子、促凋亡因子等，促进心房纤维化，进而引起心房重构，使房颤更趋恶化并持续发作^[6]。肠道微生物群对人体免疫、代谢等多种

功能具有调控作用，并与房颤持续发展密切相关^[15]。LPS 是革兰阴性菌的细胞壁成分，作为免疫细胞的强活化剂，侵入人体后可由脂多糖结合蛋白运送至免疫细胞膜表面，通过结合髓样分化蛋白 2 (myeloid differentiation-2, MD-2) 和 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 形成蛋白复合体 (MD-2/TLR4)，最终激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 2 条炎性反应信号通路，促进促炎细胞因子释放^[16]。实验显示^[17]，将高脂饮食小鼠粪便微生物移植到正常饮食小鼠体内，可引起正常饮食小鼠循环 LPS 水平升高，并通过 TLR4-NF-κB-NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 炎性小体信号通路促进左心房炎性反应和心房纤维化。脂多糖诱导的脓毒症大鼠模型中，大鼠心房肌细胞心电改变会增加房颤易感性^[18]。左琨等^[19]通过宏基因组学研究发现，房颤患者肠道内参与 LPS 合成的细菌明显富集。临床研究报道^[20]，血清 LPS 水平是房颤患者心血管事件的独立危险因素。本研究结果显示，PAF 患者的血清 LPS 水平升高，会增加 PAF 患者 RFCA 术后复发风险。究其原因，PAF 患者血清 LPS 水平升高能刺激免疫细胞形成 MD-2/TLR4，激活 NF-κB 和 MAPK 信号通路，通过释放多种促炎细胞因子促进心房纤维化，加剧心房重构而增加 RFCA 术后复发风险^[16]。实验也证实，LPS 可刺激小鼠心房炎性反应浸润和纤维化，通过刺激电重构增强房颤易感性，而抑制炎性反应能减弱心房电重构和减少房颤复发^[21]。同时，LPS 升高还能抑制核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶 1 信号通路激活，通过氧化应激反应促进心房肌细胞凋亡，引起心房纤维化从而增加 PAF 患者 RFCA 术后复发风险^[22]。

细胞外基质蛋白沉积与降解失衡在心房纤维化中发挥着重要作用^[23]。LOXL2 作为心脏成纤维细胞释放的细胞外基质相关酶，能通过催化细胞外基质中弹性蛋白与胶原蛋白的共价交联，以维持细胞外基质结构、功能，但过高的 LOXL2 水平会进一步促进细胞外基质蛋白沉积，进而促进组织纤维化^[9]。血管紧张素

表 5 血清 LPS、LOXL2 水平对 PAF 患者 RFCA 术后复发的预测价值

Tab. 5 Predictive value of serum LPS and LOXL2 levels for postoperative recurrence of RFCA in PAF patients

| 指 标 | Cut-off | AUC | 95% CI | P 值 | 敏 感 度 | 特 异 度 | Youden 指 数 |
|-------|-------------|-------|---------------|--------|-------|-------|------------|
| LPS | 80.57 ng/L | 0.784 | 0.720 ~ 0.840 | <0.001 | 0.746 | 0.702 | 0.448 |
| LOXL2 | 645.51 ng/L | 0.789 | 0.726 ~ 0.844 | <0.001 | 0.651 | 0.791 | 0.442 |
| 二项联合 | | 0.859 | 0.803 ~ 0.905 | <0.001 | 0.809 | 0.799 | 0.608 |

Ⅱ诱导的大鼠心肌细胞肥厚模型中,沉默 LOXL2 能减少转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、母亲抗肢瘫同系物(mothers against decapentaplegic homolog, Smad)3 等促纤维化因子表达,以减轻心肌肥厚^[24]。Wu 等^[25]实验显示,LOXL2 在血管紧张素Ⅱ诱导的小鼠房颤模型中上调,抑制 LOXL2 表达能阻止心房纤维化和减弱房颤易感性。Zhao 等^[10]也报道,房颤患者血清 LOXL2 水平升高与左心房纤维化程度呈正相关。本研究结果显示,PAF 患者血清 LOXL2 水平升高,会增加 PAF 患者 RFCA 术后复发风险。究其原因,PAF 患者血清 LOXL2 水平升高能促进 TGF- β_1 、Smad2/3 磷酸化,从而激活 TGF- β_1 -Smad2/3 信号通路,促进心房纤维化而增加 RFCA 术后复发风险^[26]。

本研究结果还显示,病程较长、LAD 增加会增加 PAF 患者 RFCA 术后复发风险,考虑原因可能是,病程越长的 PAF 患者说明心房不规则跳动时间越长,LAD 增加说明心房扩大越严重,可能通过更严重的心脏结构和功能损伤增加 RFCA 术后复发风险^[27]。ROC 曲线显示,血清 LPS、LOXL2 水平为 80.57 ng/L、645.51 ng/L 时,预测 PAF 患者 RFCA 术后复发的 AUC 为 0.784、0.789,血清 LPS、LOXL2 水平联合预测的 AUC 为 0.859,大于血清 LPS、LOXL2 水平单独预测。说明血清 LPS、LOXL2 水平可能成为 PAF 患者 RFCA 术后复发的辅助预测指标。

综上所述,血清 LPS、LOXL2 水平升高与 PAF 患者 RFCA 术后复发密切相关,血清 LPS、LOXL2 水平联合预测 PAF 患者 RFCA 术后复发的预测价值较高。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

云冬晔、许志茹:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;朱王亮:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;孙欢:实施研究过程,资料搜集整理,试验数据整理,论文撰写、修改;袁浩博:进行统计学分析,论文撰写、修改

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会.心房颤动诊断和治疗中国指南[J].中华心血管病杂志,2023,51(6):572-618. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20230416-00221.
- [2] 张宁,侯明,梅波,等.心房颤动治疗的未来发展方向——混合消融[J].中国全科医学,2023,26(9):1136-1145. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0760.
- [3] 王怀根,胡甲木,王亭忠,等.1990—2019年中国心房颤动和心房扑动疾病负担及危险因素变化情况的分析[J].中华心律失常学杂志,2023,27(1):38-43. DOI:10.3760/cma.j.cn113859-20220809-00161.
- [4] 吕海玉,林慧君,黎檀香,等.血清脑钠肽、超敏 C 反应蛋白、可溶性 ST2 对阵发性心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值研究[J].现代生物医学进展,2023,23(3):524-528. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.03.025.
- [5] 刘晓晨,李晶晶,王岳胜.超声心动图、心脏磁共振和心电图 P 波电位预测心房颤动射频消融术后复发的应用价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(3):501-504. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2023.03.024.
- [6] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会,中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会.心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)[J].中华心律失常学杂志,2022,26(1):15-88. DOI:10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264.
- [7] 罗润箫,张海波,关玮琨,等.脂多糖对动物免疫功能的调节及营养调控研究进展[J].中国畜牧杂志,2022,58(12):31-35. DOI:10.19556/j.0258-7033.20211123-03.
- [8] Zhang Y, Zhang S, Li B, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome [J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(3):785-797. DOI:10.1093/cvr/cvab114.
- [9] 孙陈琛,邵晨,杜荣增. LOXL2 与心血管疾病关系的研究进展[J].中南医学科学杂志,2022,50(4):618-620,624. DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.04.039.
- [10] Zhao Y, Tang K, Tianbao X, et al. Increased serum lysyl oxidase-like 2 levels correlate with the degree of left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation[J]. Biosci Rep, 2017, 37(6):BSR20171332. DOI:10.1042/BSR20171332.
- [11] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.心房颤动基层诊疗指南(2019 年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(6):465-473. DOI:10.3760/cma.j.cn114798-20191118-00838.
- [12] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2017, 14(10):e275-e444. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- [13] 胡耀武,王佳,李艳,等.构建预测非瓣膜性阵发性心房颤动进展为持续性心房颤动的评分模型研究[J].上海医学,2022,45(5):343-348. DOI:10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2022.05.010.
- [14] 赵墨,赵春慧,宋凌慧,等.血浆 ATF4、vWF 水平对持续性心房颤动患者射频消融术后复发的预测效能[J].疑难病杂志,2022,21(7):694-699. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.005.
- [15] 朱浩东,陈嘉伟,肖宜超.肠道菌群与心房颤动的关系及其可能机制[J].实用心脑肺血管病杂志,2022,30(4):19-22. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.082.
- [16] Di Lorenzo F, Duda KA, Lanzetta R, et al. A journey from structure to function of bacterial lipopolysaccharides[J]. Chem Rev, 2022, 122(20):15767-15821. DOI:10.1021/acs.chemrev.0c01321.
- [17] Kong B, Fu H, Xiao Z, et al. Gut microbiota dysbiosis induced by a high-fat diet increases susceptibility to atrial fibrillation[J]. Can J Cardiol, 2022, 38(12):1962-1975. DOI:10.1016/j.cjca.2022.08.231.

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 002

心血管疾病专题

心电图 P 波参数联合体质量指数在阵发性房颤患者消融术后复发预测中的应用价值

陈冰心, 宋雪, 古力努尔·依明, 芦颜美, 范平



基金项目: 新疆维吾尔自治区科技支疆项目(2022E02111)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院心脏中心心功能科(陈冰心、范平、宋雪, 古力努尔·依明),

心脏中心起搏电生理科(芦颜美)

通信作者: 范平, E-mail: xjarrhyip@163.com

【摘要】 目的 探讨心电图 P 波参数联合体质量指数(BMI)在阵发性房颤(PAF)患者射频消融术后复发预测中的应用价值。**方法** 回顾性选取 2021 年 3 月—2022 年 12 月新疆医科大学第一附属医院心脏中心收治 PAF 消融术后患者 109 例为研究对象, 根据术后 1 年内复发情况分为复发组($n=24$)和未复发组($n=85$)。109 例 PAF 患者均于术前及术后 24 h 内行 12 导联心电图检测。收集患者术前 BMI、左心房内径(LAD)等临床资料并采用多因素 Logistic 回归模型分析 PAF 患者术后复发的影响因素; 采用 ROC 曲线分析 P 波参数联合 BMI 对 PAF 患者术后复发的预测价值。**结果** 109 例 PAF 患者中术后 1 年内复发 24 例, 复发率 22.02%。复发组房颤病程、高血压占比、LAD、中性粒细胞/淋巴细胞计数比值(NLR)以及 BMI 均高于未复发组($t/\chi^2/P = 2.559/0.012, 5.827/0.016, 4.557/ < 0.001, 5.254/ < 0.001, 4.436/ < 0.001$)。复发组术前 P 波时限(PWD)、最大 PWD(Pmax)及 P 波离散度(Pd)均较未复发组显著升高($t = 5.617, 4.005, 9.078, P$ 均 < 0.001)。多因素 Logistic 分析显示, BMI、LAD、NLR、高血压、PWD、Pmax 及 Pd 均为 PAF 患者术后复发的危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.163(1.008 \sim 1.342), 1.256(1.024 \sim 1.540), 1.458(1.106 \sim 1.922), 1.435(1.045 \sim 1.971), 1.509(1.136 \sim 2.005), 1.157(1.005 \sim 1.332), 1.714(1.308 \sim 2.246)$]。四者联合预测 PAF 患者术后复发的 AUC 优于 PWD、Pmax、BMI 各自单独预测效能 ($Z/P = 2.017/0.044, 2.476/0.013, 2.788/0.005$), 而与 Pd 单独预测的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ($Z/P = 1.946/0.052$)。**结论** BMI、LAD、NLR、高血压、PWD、Pmax 及 Pd 是 PAF 患者术后复发的影响因素, 术前 PWD、Pmax 和 Pd 联合 BMI 对 PAF 患者术后复发具有较高预测价值。

【关键词】 阵发性房颤; 术后复发; 心电图 P 波参数; 体质量指数; 预测

【中图分类号】 R541.7⁺⁵

【文献标识码】 A

Application value of electrocardiogram P-wave parameters combined with body mass index for predicting postoperative recurrence in paroxysmal atrial fibrillation patients Chen Bingxin*, Song Xue, Gulinur Yiming, Lu Yanmei, Fan Ping. *Department Cardiac Function, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xingjiang Province, Urumqi 830054, China

Funding program: Autonomous Region Science and Technology Support Xinjiang Project (2022E02111)

Corresponding author: Fan Ping, E-mail: xjarrhyip@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the application value of electrocardiogram P-wave parameters combined with body mass index (BMI) for predicting the recurrence of paroxysmal atrial fibrillation (PAF) patients after radiofrequency ablation. **Methods** A total of 109 patients after PAF ablation admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from March 2021 to December 2022 were retrospectively selected as the study objects, and they were separated into a recurrence group ($n=24$) and a non-recurrence group ($n=85$) based on their postoperative recurrence within one year. 109 patients with PAF underwent 12-lead electrocardiogram before and within 24 hours after surgery. Clinical data such as preoperative BMI and left atrial diameter (LAD) were collected and a multivariate Logistic regression model was applied to analyze the influencing factors of postoperative recurrence in patients with PAF. ROC curve was used to analyze the predictive value of P wave parameters combined with BMI in postoperative recurrence of PAF patients. **Results** Among 109 patients with PAF, 24 experienced recurrence within one year after surgery, with a recurrence rate of 22.02%. Duration of atrial

fibrillation, proportion of hypertension, LAD, ratio of neutrophil/lymphocyte count (NLR) and BMI in the relapsed group were higher than those in the non-relapsed group ($t/\chi^2/P = 2.559/0.012, 5.827/0.016, 4.557/ < 0.001, 5.254/ < 0.001, 4.436/ < 0.001$). The preoperative P-wave duration (PWD), maximum PWD (Pmax), and P-wave dispersion (Pd) in the recurrence group were greatly higher than those in the non-recurrence group ($t = 5.617, 4.005, 9.078$, all $P < 0.001$). Multivariate Logistic analysis showed that BMI, LAD, NLR, hypertension, PWD, Pmax and Pd were the risk factors for postoperative recurrence in PAF patients [$OR (95\% CI) = 1.163 (1.008 - 1.342), 1.256 (1.024 - 1.540), 1.458 (1.106 - 1.922), 1.435 (1.045 - 1.971), 1.509 (1.136 - 2.005), 1.157 (1.005 - 1.332), 1.714 (1.308 - 2.246)$]. The combined prediction of AUC in PAF patients was better than PWD, Pmax and BMI ($Z/P = 2.017/0.044, 2.476/0.013, 2.788/0.005$), and compared with the AUC predicted by Pd alone, the difference was not statistically significant ($Z/P = 1.946/0.052$). **Conclusion** BMI, LAD, NLR, hypertension, PWD, Pmax, and Pd are influencing factors for postoperative recurrence in patients with PAF. Preoperative PWD, Pmax, and Pd combined with BMI have high predictive value for postoperative recurrence in PAF patients.

[Key words] Paroxysmal atrial fibrillation; Postoperative recurrence; P-wave parameters of electrocardiogram; Body mass index; Prediction

房颤是一种心律失常疾病,即心房电活动紊乱,在我国 35 岁以上人群中的发病率约为 0.71%^[1]。阵发性房颤(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)一般持续 7 d 以内,临床表现有头晕、乏力、心悸、气短等,严重者容易引起动脉栓塞,其发生与酗酒以及糖尿病、心肌病、高血压等的发生有关^[2-3]。射频消融术创伤小、恢复快、成功率高,在 PAF 消融手术中处于统治地位,但也有部分患者术后会复发^[4]。PAF 患者术后的复发受多因素影响,探寻与其术后复发相关的指标并进行预测对于改善患者预后具有积极意义^[5]。有研究认为,房颤患者术后复发与体质质量指数(body mass index, BMI)有一定关系^[6]。此外,心电图 P 波能够反映左右心房激动情况,在心律失常的评价上具有重要意义,多项研究表明 PAF 术后复发与 P 波参数紧密相关,但报道的预测价值不一^[7-8]。因此,本研究通过分析 PAF 患者术后复发的影响因素,并分析心电图 P 波参数联合 BMI 对 PAF 患者术后复发的预测价值,为 PAF 的临床治疗提供帮助,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2021 年 3 月—2022 年 12 月新疆医科大学第一附属医院心脏中心收治 PAF 消融术后患者 109 例为研究对象。根据术后 1 年内复发情况分为复发组($n = 24$)和未复发组($n = 85$)。复发组房颤病程、高血压占比、LAD 以及 NLR 均高于未复发组($P < 0.05$),其他资料 2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2023020802),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合 PAF 诊断标准^[9];②首次行射频消融术治疗;③术后 1、3、6、12 个月门诊复查;④年龄 18~75 岁。(2)排除标准:①

临床资料不完整;②近期进行其他手术;③合并肿瘤;④术后未成功恢复窦性心律;⑤肝肾功能不全;⑥伴血液系统疾病;⑦先天性心脏病;⑧合并免疫系统疾病。

表 1 复发组、未复发组房颤患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between recurrent and non recurrent atrial fibrillation patients

| 资料 | 复发组 (n = 24) | 未复发组 (n = 85) | t/ χ^2 值 | P 值 |
|--|-----------------|------------------|---------------|---------|
| 男性[例(%)] | 15(62.50) | 44(51.76) | 0.869 | 0.351 |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | 58.38 ± 6.62 | 56.46 ± 6.25 | 1.312 | 0.192 |
| 房颤病程($\bar{x} \pm s$,月) | 59.29 ± 6.59 | 55.74 ± 5.83 | 2.559 | 0.012 |
| 高血压[例(%)] | 11(45.83) | 18(21.18) | 5.827 | 0.016 |
| 糖尿病[例(%)] | 6(25.00) | 11(12.94) | 1.253 | 0.263 |
| 冠心病[例(%)] | 4(16.67) | 7(8.24) | 0.684 | 0.408 |
| 高脂血症[例(%)] | 8(33.33) | 19(22.35) | 1.211 | 0.271 |
| 吸烟史[例(%)] | 13(54.17) | 37(43.53) | 0.853 | 0.356 |
| 饮酒史[例(%)] | 11(45.83) | 32(37.65) | 0.525 | 0.469 |
| LVEF($\bar{x} \pm s$,%) | 57.16 ± 5.65 | 59.25 ± 5.71 | 1.587 | 0.115 |
| LAD($\bar{x} \pm s$,mm) | 43.57 ± 4.43 | 39.19 ± 4.08 | 4.557 | < 0.001 |
| WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$) | 6.52 ± 1.26 | 6.13 ± 1.15 | 1.437 | 0.154 |
| PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$) | 175.64 ± 20.01 | 168.57 ± 17.92 | 1.663 | 0.099 |
| hs-CRP($\bar{x} \pm s$,mg/L) | 1.51 ± 0.29 | 1.42 ± 0.25 | 1.503 | 0.136 |
| NLR($\bar{x} \pm s$) | 2.67 ± 0.35 | 2.31 ± 0.28 | 5.254 | < 0.001 |
| SCr($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol}/L$) | 74.18 ± 8.64 | 72.59 ± 7.93 | 0.850 | 0.397 |
| Hb($\bar{x} \pm s$,g/L) | 139.42 ± 16.51 | 137.65 ± 15.74 | 0.481 | 0.631 |
| Alb($\bar{x} \pm s$,g/L) | 39.25 ± 4.73 | 41.06 ± 5.12 | 1.554 | 0.123 |

注:LVEF. 左心室射血分数, LAD. 左房内径, WBC. 白细胞计数, PLT. 血小板计数, hs-CRP. 高敏 C 反应蛋白, SCr. 血肌酐, Hb. 血红蛋白, Alb. 白蛋白。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 心电图 P 波参数检测:采用 FX-7402 Cardi Max 心电图仪(北京福田)于患者手术前 24 h 内行 12 导联心电图检测,患者静息 10 min 后保持仰卧位检查,纸速 25 mm/s,电压 10 mm/mV。利用 Adobe Pho-

toshop CS6 中电子标测量 P 波参数, 连续测 3 个 P 波取平均值, 计算 P 波时限 (P-wave duration, PWD)、最大 PWD (maximum PWD, Pmax)、最小 PWD (minimum PWD, Pmin)、P 波离散度 (P-wave dispersion, Pd)、P 波振幅 (P-wave amplitude, PWA)。

1.3.2 BMI 计算: 患者入院后测量身高和体质量, 并计算 BMI, $BMI = \text{体质量}(\text{kg})/\text{身高}(\text{m})^2$ 。

1.3.3 术后随访及复发评价: 根据患者术后 1、3、6、12 个月复诊时 12 导联心电图特征进行评价, 捕捉到持续 30 s 以上房扑、房颤、心动过速即为复发^[10]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以频数或率 (%) 表示, 比较行 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 t 检验; 多因素 Logistic 回归模型分析 PAF 患者射频消融术后复发的影响因素; 受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 P 波参数联合 BMI 对 PAF 患者射频消融术后复发的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组射频消融术前 P 波参数比较 复发组术前 PWD、Pmax 及 Pd 均较未复发组升高 ($P < 0.01$), 2 组 Pmin 及 PWA 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.2 2 组 BMI 比较 复发组术前 BMI 为 $(25.91 \pm 2.29)\text{kg}/\text{m}^2$, 高于术前未复发组的 $(23.65 \pm 2.18)\text{kg}/\text{m}^2$, 差异有统计学意义 ($t = 4.436$, $P < 0.001$)。

2.3 PAF 患者射频消融术后复发的多因素 Logistic 回归分析 以 PAF 患者射频消融术后复发为因变量 (复发 = 1、未复发 = 0), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目 (除高血压外均为连续变量) 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, BMI、LAD、NLR、高血压、PWD、Pmax 及 Pd 等高均为 PAF 患者术后复发的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 P 波参数联合 BMI 对 PAF 患者术后复发的预测价值 绘制 P 波参数联合 BMI 对 PAF 患者术后复发预测价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示, PWD、Pmax、Pd 和 BMI 单独及四者联合预测

PAF 患者术后复发的 AUC 分别为 0.752、0.744、0.755、0.677、0.891, 四者联合预测 PAF 患者术后复发的 AUC 优于 PWD、Pmax、BMI 各自单独预测效能 ($Z/P = 2.017/0.044, 2.476/0.013, 2.788/0.005$), 而与 Pd 单独预测的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ($Z = 1.946$, $P = 0.052$), 见图 1、表 4。

表 3 PAF 患者术后复发的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of postoperative recurrence in patients with PAF

| 变 量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|------|-----------|-------|--------|--------|-------|---------------|
| BMI | 0.151 | 0.073 | 4.279 | 0.039 | 1.163 | 1.008 ~ 1.342 |
| LAD | 0.228 | 0.104 | 4.803 | 0.028 | 1.256 | 1.024 ~ 1.540 |
| NLR | 0.377 | 0.141 | 7.151 | 0.007 | 1.458 | 1.106 ~ 1.922 |
| 房颤病程 | 0.041 | 0.033 | 1.554 | 0.212 | 1.042 | 0.977 ~ 1.112 |
| 高血压 | 0.361 | 0.162 | 4.970 | 0.026 | 1.435 | 1.045 ~ 1.971 |
| PWD | 0.411 | 0.145 | 8.052 | 0.005 | 1.509 | 1.136 ~ 2.005 |
| Pmax | 0.146 | 0.072 | 4.102 | 0.043 | 1.157 | 1.005 ~ 1.332 |
| Pd | 0.539 | 0.138 | 15.246 | <0.001 | 1.714 | 1.308 ~ 2.246 |

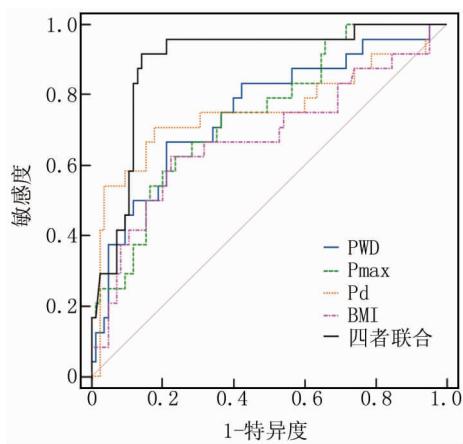


图 1 P 波参数联合 BMI 预测 PAF 患者术后复发的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of predicting postoperative recurrence in PAF patients using P-wave parameters combined with BMI

3 讨 论

随着生活方式的变化, 心血管疾病的发生率呈现上升趋势, 由此引发的房颤病例也逐渐增加^[11]。PAF 可采用药物控制, 对于药物疗效不佳且反复发作的

表 2 复发组、未复发组房颤患者术前 P 波参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of preoperative P-wave parameters between recurrent and non recurrent atrial fibrillation patients

| 组 别 | 例数 | PWD(ms) | Pmax(ms) | Pmin(ms) | Pd(ms) | PWA(mV) |
|------------|----|--------------------|-------------------|------------------|------------------|-----------------|
| 未复发组 | 85 | 126.12 ± 9.39 | 114.84 ± 8.12 | 71.25 ± 6.74 | 43.59 ± 4.52 | 0.11 ± 0.02 |
| 复发组 | 24 | 138.56 ± 10.25 | 122.63 ± 9.41 | 69.16 ± 6.55 | 53.47 ± 5.34 | 0.12 ± 0.03 |
| <i>t</i> 值 | | 5.617 | 4.005 | 1.350 | 9.078 | 1.920 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | 0.180 | <0.001 | 0.057 |

表 4 P 波参数联合 BMI 对 PAF 患者术后复发的预测价值

Tab. 4 Predictive value of P-wave parameters combined with BMI for postoperative recurrence in patients with PAF

| 变 量 | 截断值 | AUC | 95% CI | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|------|-------------------------|-------|---------------|-------|-------|-------|
| PWD | 134.99 ms | 0.752 | 0.660 ~ 0.830 | 0.667 | 0.788 | 0.455 |
| Pmax | 117.07 ms | 0.744 | 0.651 ~ 0.822 | 0.625 | 0.765 | 0.390 |
| Pd | 48.64 ms | 0.755 | 0.663 ~ 0.832 | 0.708 | 0.824 | 0.532 |
| BMI | 24.83 kg/m ² | 0.677 | 0.580 ~ 0.763 | 0.625 | 0.777 | 0.402 |
| 四者联合 | | 0.891 | 0.817 ~ 0.943 | 0.917 | 0.859 | 0.776 |

PAF 患者,需要行消融术治疗。目前关于 PAF 术后复发率的报道不一,朱小山等^[12]报道,122 例 PAF 患者术后 3 个月复发率为 18.45%,赵伟伟等^[13]报道,96 例 PAF 患者射频消融术后 1 年内 24 例复发,复发率 25.00%。本研究中 109 例 PAF 患者术后 1 年内复发率为 22.02%,该复发率与样本量及纳入、排除标准有很大关系,不能完全代表 PAF 患者整体复发情况。

影响 PAF 术后复发的因素多种多样,本研究通过对复发组、未复发组临床资料进行单因素及多因素分析发现,BMI、LAD、NLR 及高血压为 PAF 术后复发的影响因素。赵志浩等^[14]进行的多因素分析也表明,LAD 及 NLR 为 PAF 术后复发的影响因素。许盛松等^[15]研究报道,除 BMI、高血压外,PAF 术后复发与术前高敏 C 反应蛋白和血尿酸水平也有关。由于是回顾性研究,本研究纳入的指标尚不全面。分析原因:(1)BMI。肥胖的 PAF 患者心脏负荷高,容易引起左心房增大,且脂肪细胞释放的炎性因子也会影响心脏电生理,故高 BMI 会增加 PAF 术后复发风险^[16]。(2)LAD。研究认为,左心房扩大与房颤互为因果关系,LAD 增加的人群房颤的几率高,房颤的反复复发又会使 LAD 增加^[17]。(3)NLR。NLR 是 2 个指标的比值,反映的是一种平衡状况,因此比单一指标的评价效果好,目前 NLR 在房颤、心脏病等疾病的评估中应用较广泛^[18]。NLR 越高,炎性反应越强烈,而炎性反应能够加速心肌重构过程。(4)高血压。高血压也与房颤关系密切,长期高血压会增加心脏负荷,影响心房电活动稳定性^[19]。综上,PAF 患者术后复发与术前 BMI、LAD、NLR 及高血压发生与否紧密相关。

心电图对于 PAF、心脏瓣膜病、心包炎等心脏疾病的诊断及病情评估至关重要,不同疾病患者的 P 波参数呈现不同异常^[20]。本研究多因素分析提示,PWD、Pmax 及 Pd 越高,PAF 患者术后复发几率越高,这与陈文霞等^[21]的研究基本一致,提示 PAF 患者术后复发与术前 PWD、Pmax 及 Pd 密切相关。本研究进一步分

析心电图 P 波参数 PWD、Pmax、Pd 联合 BMI 对 PAF 患者术后复发的预测效能,结果显示,PWD、Pmax、Pd、BMI 单独预测 PAF 患者术后复发的敏感度均不高。张璐等^[22]的报道中,Pmax 预测 PAF 术后复发的敏感度为 0.737,特异度 0.571,与本研究也有较大偏倚,可能与敏感度及特异度的准确性受样本量影响有关。本研究中 PWD、Pmax、Pd、BMI 等 4 项指标联合预测的敏感度达 0.917,特异度 0.859,表明多指标联合预测效能较佳。临幊上可根据 PAF 患者心电图 P 波参数,并结合 BMI 以及 NLR、基础疾病等对术后复发情况进行预测,为患者的治疗及术后护理工作提供指导。

综上所述,BMI、LAD、NLR、高血压、PWD、Pmax 及 Pd 是 PAF 患者术后复发的影响因素,此外,术前 BMI、PWD、Pmax 和 Pd 能够在一定程度上预测 PAF 患者术后复发。预测敏感度及特异度受样本量影响,后续将通过多中心、大样本研究对术前 BMI、PWD、Pmax 和 Pd 预测 PAF 术后复发的效能进行验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈冰心:课题设计、文章撰写;宋雪、古力努尔·依明、芦颜美:统计学分析、实施研究过程;范平:资料收集,文章审核
参考文献

- [1] Buzhanov KA, Abzaliyev KB, Baibetov AK, et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review) [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2023, 34 (1): 153-165. DOI:10.1111/jce.15759.
- [2] Sarnholm J, Skúladóttir H, Rück C, et al. Cognitive behavioral therapy improves quality of life in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 82 (1): 46-56. DOI:10.1016/j.jacc.2023.04.044.
- [3] Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II [J]. JACC Clin Electrophysiol, 2021, 7 (5): 614-627. DOI:10.1016/j.jacep.2021.02.014.
- [4] Erhard N, Metzner A, Fink T. Late arrhythmia recurrence after atrial fibrillation ablation: incidence, mechanisms and clinical implications [J]. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2022, 33 (1): 71-76. DOI:10.1007/s00399-021-00836-6.
- [5] Wei Y, Bao Y, Lin C, et al. Early recurrence after cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: mechanism and implication in long-term outcome [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22 (1): 400-412. DOI:10.1186/s12872-022-02816-1.
- [6] Tabaja C, Younis A, Santageli P, et al. Impact of obesity on catheter ablation of atrial fibrillation: Patient characteristics, procedural complications, outcomes, and quality of life [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2023, 34 (8): 1648-1657. DOI:10.1111/jce.15987.
- [7] Zhang ZR, Ragot D, Massin SZ, et al. P-Wave duration/amplitude ratio quantifies atrial low-voltage area and predicts atrial arrhythmia recurrence after pulmonary vein isolation [J]. Can J Cardiol, 2023, 39

- [10] :1421-1431. DOI:10.1016/j.cjca.2023.04.014.
- [8] Slimak J, Mercik J, Unkell M, et al. P-wave duration and interatrial conduction abnormalities in paroxysmal and persistent typical atrial flutter[J]. *Physiol Res*, 2022, 71 (5) : 597-606. DOI: 10.33549/physiolres.934731.
- [9] 谭琛.《2020 ECS/EACTS 心房颤动诊断和管理指南》解读[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(2):129-132. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2021.02.01.
- [10] 黄从新,张澍,黄德嘉,等.心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2018,32(4):315-368. DOI:10.13333/j.cnki.cjcp.2018.04.001.
- [11] Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23 (1) :6-15. DOI:10.3390/ijms23010006.
- [12] 朱小山,周汉云,杨峰,等.外周血CC家族趋化因子配体21、CXC趋化因子受体7与阵发性房颤射频消融术后早期复发的相关性分析[J].安徽医药,2023,27(11):2233-2236. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.11.025.
- [13] 赵伟伟,葛建敏,王文珊,等.血清脑钠肽、高敏C反应蛋白、可溶性生长刺激表达基因2在阵发性心房颤动患者射频消融术后复发中的预测价值[J].疑难病杂志,2023,22(9):924-928. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.006.
- [14] 赵志浩,张凤云,杨煜.炎症相关因子及左心房内径对阵发性心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值[J].中国医药,2021,16(9):1295-1299. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.09.004.
- [15] 许盛松. LVEF降低的阵发性房颤患者射频消融术后复发的影响因素分析[J].黑龙江医药科学,2023,46(6):91-92,95. DOI:10.3969/j.issn.1008-0104.2023.06.034.
- [16] Tonnesen J, Pallisgaard J, Ruwald MH, et al. Short- and long-term risk of atrial fibrillation recurrence after first time ablation according to body mass index: A nationwide Danish cohort study [J]. *Europace*, 2023, 25 (2) :425-432. DOI:10.1093/europace/euac225.
- [17] Peng Z, Wen-Heng L, Qing Z, et al. Risk factors for late recurrence in patients with nonvalvular atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2022, 27 (2) :e12924. DOI:10.1111/anec.12924.
- [18] Fagundes A Jr, Ruff CT, Morrow DA, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and clinical outcomes in 19,697 patients with atrial fibrillation: Analyses from ENGAGE AF-TIMI 48 trial [J]. *Int J Cardiol*, 2023, 386 (1) :118-124. DOI:10.1016/j.ijcard.2023.05.031.
- [19] Truong CD, Nguyen BT, Van Cong Tran T. Prediction of risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37 (12) :3413-3421. DOI:10.1007/s10554-021-02331-y.
- [20] Bouzid Z, Al-Zaiti SS, Bond R, et al. Remote and wearable ECG devices with diagnostic abilities in adults: A state-of-the-science scoping review [J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19 (7) :1192-1201. DOI:10.1016/j.hrthm.2022.02.030.
- [21] 陈文霞,保积英,袁利,等.高海拔藏族人群P波参数与老年阵发性房颤复发的关系[J].国际心血管病杂志,2022,49(2):122-124. DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.017.
- [22] 张璐,何健,李晓刚. P波参数、斑点追踪技术指标、冠状动脉粥样硬化性心脏病一年龄一心房内径—阵发性房颤评分系统预测阵发性房颤患者冷冻球囊导管消融术后早期复发的价值[J].中国临床医生杂志,2023,51(3):300-304. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2023.03.013.

(收稿日期:2024-02-05)

(上接 517 页)

- [18] 吕永,樊哲儒,罗俊苗,等.脓毒症大鼠心房肌细胞部分心电改变及其对心房颤动易感性的影响[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2022,36(1):52-57. DOI:10.13333/j.cnki.cjcp.2022.01.013.
- [19] 左琨,张婧,房辰,等.基于宏基因组学的心房颤动患者肠道菌群脂多糖合成功能研究[J].中华心血管病杂志,2022,50(3):249-256. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20210106-00015.
- [20] Pastori D, Ettorre E, Carnevale R, et al. Interaction between serum endotoxemia and proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) in patients with atrial fibrillation: A post-hoc analysis from the ATHERO-AF cohort[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 10 (289) :195-200. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.002.
- [21] Ying H, Guo W, Tang X, et al. Colchicine attenuates the electrical remodeling of post-operative atrial fibrillation through inhibited expression of immune-related hub genes and stabilization of microtubules [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19 (9) : 2934-2956. DOI: 10.7150/ijbs.81961.
- [22] Zhao X, Liu Y, Han X, et al. Dapagliflozin attenuates the vulnerability to atrial fibrillation in rats with lipopolysaccharide-induced myocardial injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125 (Pt A) :111038.
- [23] 李东坤,温华知.心外膜脂肪组织对心房颤动心房肌纤维化作用机制的相关研究进展[J].中国医药,2022,17(11):1725-1727. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.11.028.
- [24] Luo J, Wu Y, Zhu X, et al. LOXL2 silencing suppresses angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through the EMT process and TGF- β_1 /Smad3/NF- κ B pathway[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25 (8) :964-969. DOI:10.22038/IJBM.2022.63338.13981.
- [25] Wu Y, Can J, Hao S, et al. LOXL2 inhibitor attenuates angiotensin II-induced atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation through inhibition of transforming growth factor beta-1 Smad2/3 pathway[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2022, 51 (2) :188-198. DOI:10.1159/000518526.
- [26] Wu Y, Luo J, Song X, et al. Irisin attenuates angiotensin II-induced atrial fibrillation and atrial fibrosis via LOXL2 and TGF β_1 /Smad2/3 signaling pathways[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26 (6) :717-724. DOI:10.22038/IJBM.2023.68639.14967.
- [27] 王佳琪,刘永太,高鹏,等.心房颤动患者左心房结构和功能的无创评估[J].中国心血管杂志,2022,27(2):182-186. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2022.02.018.

(收稿日期:2024-01-11)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 003

心血管疾病专题

沙库巴曲缬沙坦用于急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死行急诊 PCI 术后患者的临床疗效

王钊, 张瑶, 王书清, 宋炳慧, 吕晶



基金项目: 齐齐哈尔市科技计划创新激励项目(CSF GG-2022077)

作者单位: 161000 黑龙江省齐齐哈尔市第一医院心内科

通信作者: 宋炳慧, E-mail: sbh_1216@163.com

【摘要】 目的 探究沙库巴曲缬沙坦用于急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)行急诊 PCI 术后患者的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 3 月—2023 年 3 月齐齐哈尔市第一医院心内科收治急性前壁 STEMI 行急诊 PCI 治疗的患者 80 例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组 40 例和观察组 40 例,对照组以常规药物和依那普利治疗,观察组在对照组的基础上给予沙库巴曲缬沙坦钠治疗。治疗 1 个月后比较 2 组患者临床疗效,治疗前后血清学指标、左心室功能以及主要心脏不良事件(MACE)发生率、治疗期间的不良反应。**结果** 观察组临床总有效率显著高于对照组(97.50% vs. 77.50%, $\chi^2/P = 7.314/0.007$);与治疗前比较,2 组治疗后的 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)均下降,左心室射血分数(LVEF)均升高,且观察组各指标降低/升高幅度大于对照组($t/P = 5.507/ < 0.001, 11.006/ < 0.001, 5.287/ < 0.001, 4.297/ < 0.001, 6.647/ < 0.001, 2.330/0.022$);观察组的 MACE 发生率低于对照组(5.00% vs. 20.00%, $\chi^2/P = 4.114/0.043$);2 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦用于急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死行急诊 PCI 术后的患者疗效显著,患者的心功能有所改善,MACE 发生率降低,且相对安全。

【关键词】 急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死; 沙库巴曲缬沙坦; PCI 手术; 疗效

【中图分类号】 R542.2² 【文献标识码】 A

Clinical efficacy of sacubitril-valsartan on patients with acute anterior wall ST segment elevation myocardial infarction who undergoing emergency PCI Wang Zhao, Zhang Yao, Wang Shuqing, Song Binghui, Lyu Jing. Department of Cardiology, The First Hospital of Qiqihar, Heilongjiang Province, Qiqihar 161000, China

Funding program: Qiqihar Science and Technology Plan Innovation Incentive Project (CSF GG-2022077)

Corresponding author: Song Binghui, E-mail: sbh_1216@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy of sacubitril-valsartan on patients with acute anterior wall ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) who undergoing emergency PCI. **Methods** Eighty patients with acute anterior wall STEMI who underwent emergency PCI treatment in our hospital from March 2022 to March 2023 were selected as the study subjects, and they were grouped into a observation group (40 cases) and a control group (40 cases) using a random number table. The control group was treated with conventional drugs and enalapril, and the observation group was treated with sacubitril-valsartan sodium tablets on the basis of the control group. The efficacy, serological indicators, left ventricular function, incidence of major adverse cardiac events (MACE), and adverse reactions during treatment were compared before and after treatment. **Results** The total clinical effective rate of the observation group was obviously higher than that of the control group (97.50% vs. 77.50%, $\chi^2/P = 7.314/0.007$). Compared with the same group before treatment, the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin I (cTnI), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), left ventricular end diastolic volume (LVEDV), left ventricular end systolic volume (LVESV) in both groups obviously decreased after treatment, left ventricular ejection fraction (LVEF) obviously increased, and the changes in various indicators in the observation group were greater than those in the control group ($t/P = 5.507/ < 0.001, 11.006/ < 0.001, 5.287/ < 0.001, 4.297/ < 0.001, 6.647/ < 0.001, 2.330/0.022$). The incidence of MACE in the control group was higher than that in the observation group (5.00% vs. 20.00%, $\chi^2/P = 4.114/0.043$). **Conclusion** Sacubitril-valsartan has an obvious efficacy on patients with acute anterior wall ST segment elevation myocardial infarction undergoing emergency PCI, it can improve cardiac func-

tion and the incidence of MACE, and is relatively safe.

[Key words] Acute anterior wall ST segment elevation myocardial infarction; Sacubitril-valsartan; Percutaneous coronary intervention; Therapeutic effect

急性心肌梗死是心血管疾病发病和死亡的重要原因^[1]。ST 段抬高型心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是急性心肌梗死病情严重的临床表现^[2]。急性前壁心肌梗死在 STEMI 中占比较大, 其随着病情的发展可能出现心力衰竭现象^[3]。经皮冠状动脉介入术(PCI)是前壁 STEMI 常用的治疗方法, 虽疗效较好, 但其术后发生心脏不良事件的风险较高^[4-7]。沙库巴曲缬沙坦钠片是由血管紧张素受体Ⅱ受体阻滞剂和血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂组成的新型抗慢性心力衰竭药物, 对于抗心力衰竭以及预防心室重构有较好的效果^[8]。本研究观察沙库巴曲缬沙坦用于急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死行急诊 PCI 术后的患者的临床疗效, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 3 月—2023 年 3 月齐齐哈尔市第一医院心内科收治急性前壁 STEMI 行急诊 PCI 治疗的患者 80 例作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组 40 例和观察组 40 例。2 组患者临床资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(20220117), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组和观察组 STEMI 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between the control group and the observation group

| 临床资料 | 对照组 (n=40) | 观察组 (n=40) | χ^2/t 值 | P 值 |
|--|-------------------------------------|------------------------|--------------|-------|
| 性别[例(%)] | 男 24(60.00) 女 16(40.00) | 22(55.00) 18(45.00) | 0.205 | 0.651 |
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 62.25 ± 8.85 | 61.83 ± 8.26 | 0.219 | 0.827 |
| 病程($\bar{x} \pm s$, h) | 8.24 ± 1.45 | 8.33 ± 1.57 | 0.266 | 0.791 |
| BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | 21.85 ± 2.69 | 22.13 ± 2.97 | 0.442 | 0.660 |
| 收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg) | 126.43 ± 13.01 | 126.11 ± 12.95 | 0.110 | 0.912 |
| 舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg) | 75.56 ± 8.13 | 76.02 ± 8.35 | 0.250 | 0.804 |
| 心率($\bar{x} \pm s$, 次/min) | 76.25 ± 9.68 | 75.76 ± 9.23 | 0.232 | 0.817 |
| Killip 分级 | < II 级 32(80.00) ≥ II 级 8(20.00) | 31(77.50) 9(22.50) | 0.075 | 0.785 |
| 合并症 | 高血压 20(50.00) 糖尿病 18(45.00) | 21(52.50) 16(40.00) | 0.050 | 0.823 |
| 吸烟史[例(%)] | 9(22.50) | 11(27.50) | 0.267 | 0.606 |
| 饮酒史[例(%)] | 16(40.00) | 14(35.00) | 0.213 | 0.644 |
| 既往 PCI 史[例(%)] | 2(5.00) | 3(7.50) | 0.000 | 1.000 |

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①急性前壁的 STEMI 符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指

南》的诊断标准^[9];②经冠状动脉造影和心电图确诊为 STEMI;③首次发病且在 12 h 内接受 PCI 治疗。(2) 排除标准:①有慢性心力衰竭等既往病史;②曾行心脏辅助设备植入和心脏移植手术;③肝肾功能严重不全;④对本研究所用药物存在过敏史;⑤自身免疫疾病。

1.3 治疗方法 常规治疗: 经过 PCI 术后患者进行心电图监测、吸氧以及卧床休息的同时, 给予患者硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲制药有限公司生产)75 mg, 每天 1 次; 阿司匹林肠溶片(Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l. 生产)100 mg 口服, 每天 1 次; 琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司生产)47.5 mg, 每天 1 次; 阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司生产)20 mg, 每晚 1 次。对照组: 在常规治疗的基础上, 给予马来酸依那普利片(扬子江药业集团生产)10 mg, 每天 2 次。观察组: 在对照组治疗的基础上, 给予沙库巴曲缬沙坦钠片(Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Private Ltd 生产)初始剂量 50 mg, 每天 2 次, 2 周后调整剂量为 100 mg, 每天 2 次。2 组患者均连续治疗 1 个月, 病情好转后, 上述药物应长期服用。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 NT-proBNP、cTnI、hs-CRP 检测: 收集患者治疗前(入院时)、治疗 1 个月后空腹肘静脉血 5 ml, 离心留取血清, 以酶联免疫吸附检测法检测 N 末端脑钠肽前体(NT-pro BNP, ELISA 试剂盒购自武汉博欧特生物科技有限公司, 货号 orb1205106), 心肌肌钙蛋白 I(cTnI, ELISA 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司, 货号 KL4653), 高敏 C 反应蛋白(hs-CRP, ELISA 试剂盒购自上海富雨生物科技有限公司, 货号 FY-03502H2) 水平。

1.4.2 左心室功能指标: 使用多普勒超声检测仪(江苏佳华电子设备有限公司, 型号: 佳华三维彩色超声 JH-950) 检测治疗前后的左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室射血分数(LVEF)。

1.4.3 主要心脏不良事件发生率: 患者出院后随访 6 个月, 记录患者发生心力衰竭、心绞痛、复发心肌梗死等主要心脏不良事件(MACE) 的发生情况。

1.4.4 不良反应: 记录治疗时患者低血压、恶心及头晕等不良反应发生情况。

1.5 临床疗效评价 以《急性 ST 段抬高型心肌梗死

诊断和治疗指南》规范疗效作为评定标准^[9]。显效：呼吸功能和心功能明显提高，水肿消散，心率恢复；有效：呼吸功能和心功能有所提高，体力活动受限较小；无效：症状未缓解，甚至加重。临床有效率=显效率+有效率。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间、组内比较用独立样本 *t* 检验、配对 *t* 检验；计数资料以频数或率(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 1 个月后，观察组临床总有效率(97.50%, 39/40)高于对照组(77.50%, 31/40)，差异有统计学意义($P < 0.01$)，见表 2。

表 2 对照组与观察组 STEMI 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the control group and the observation group

| 组 别 | 例 数 | 显 效 | 有 效 | 无 效 | 总 有 效 率 (%) |
|--------------|-----|-------------|-----------|------------------|-------------|
| 对照组 | 40 | 17(42.50) | 14(35.00) | 9(22.50) | 77.50 |
| 观察组 | 40 | 23(57.50) | 16(40.00) | 1(2.50) | 97.50 |
| U/χ^2 值 | | $U = 0.655$ | | $\chi^2 = 7.314$ | |
| <i>P</i> 值 | | 0.513 | | 0.007 | |

2.2 2 组治疗前后血清学指标比较 治疗前，2 组血清 NT-proBNP、cTnI、hs-CRP 水平比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后 2 组血清 NT-proBNP、cTnI、hs-CRP 水平均降低，且观察组降低幅度大于对照组($P < 0.01$)，见表 3。

2.3 2 组治疗前后左心室功能比较 治疗前，2 组的左心室功能水平比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后 2 组 LVEF 均升高，LVEDV、LVESV 均下降，且观察组 LVEF 升高和 LVEDV、LVESV 下降幅度大于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，见表 4。

2.4 2 组 MACE 发生率比较 对照组发生心力衰竭、难治性心绞痛、再发心肌梗死以及心源性死亡各 2 例，观察组发生难治性心绞痛和再发心肌梗死各 1 例；观察组的 MACE 发生率为 5.00%，低于对照组的 20.00% ($\chi^2 = 4.114, P = 0.043$)，见表 5。

表 5 对照组与观察组 STEMI 患者 MACE 发生率比较 [例(%)]

Tab. 5 Comparison of MACE incidence rates between control group and observation group patients

| 组 别 | 例 数 | 心 力 衰 竭 | 顽 固 心 绞 痛 | 再 发 心 肌 梗 死 | 心 源 性 死 亡 | MACE 发 生 率 (%) |
|-----|-----|---------|-----------|-------------|-----------|----------------|
| 对照组 | 40 | 2(5.00) | 2(5.00) | 2(5.00) | 2(5.00) | 8(20.00) |
| 观察组 | 40 | 0 | 1(2.50) | 1(2.50) | 0 | 2(5.00) |

表 3 对照组与观察组 STEMI 患者治疗前后血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serological indicators between the control group and the observation group before and after treatment

| 组 别 | 时间 | NT-proBNP (ng/L) | cTnI (μg/L) | hs-CRP (mg/L) |
|------------------|-----|---------------------|------------------|------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 334.66 ± 56.17 | 11.01 ± 2.26 | 14.56 ± 3.68 |
| (n=40) | 治疗后 | 271.17 ± 38.27 | 8.69 ± 1.74 | 8.53 ± 1.64 |
| 观察组 | 治疗前 | 329.89 ± 50.24 | 11.38 ± 2.37 | 14.19 ± 3.37 |
| (n=40) | 治疗后 | 229.68 ± 28.39 | 5.32 ± 0.85 | 6.87 ± 1.12 |
| <i>t/P</i> 对照组内值 | | 14.139/ <0.001 | 12.793/ <0.001 | 19.272/ <0.001 |
| <i>t/P</i> 观察组内值 | | 24.499/ <0.001 | 28.778/ <0.001 | 24.085/ <0.001 |
| <i>t/P</i> 治后组间值 | | 5.507/ <0.001 | 11.006/ <0.001 | 5.287/ <0.001 |

表 4 对照组与观察组 STEMI 患者治疗前后左心室功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of left ventricular function between control group and observation group patients before and after treatment

| 组 别 | 时间 | LVEF(%) | LVEDV(ml) | LVESV(ml) |
|------------------|-----|------------------|------------------|------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 41.38 ± 6.77 | 81.16 ± 9.25 | 50.13 ± 6.37 |
| (n=40) | 治疗后 | 44.73 ± 7.21 | 61.27 ± 7.43 | 33.84 ± 4.26 |
| 观察组 | 治疗前 | 42.12 ± 6.83 | 81.57 ± 9.33 | 51.01 ± 6.59 |
| (n=40) | 治疗后 | 48.52 ± 7.34 | 54.66 ± 6.28 | 28.17 ± 3.31 |
| <i>t/P</i> 对照组内值 | | 5.562/ <0.001 | 26.652/ <0.001 | 31.965/ <0.001 |
| <i>t/P</i> 观察组内值 | | 10.396/ <0.001 | 36.062/ <0.001 | 42.725/ <0.001 |
| <i>t/P</i> 治后组间值 | | 2.330/ <0.022 | 4.297/ <0.001 | 6.647/ <0.001 |

2.5 2 组不良反应发生率比较 对照组发生低血压 3 例，头晕、恶心各 1 例，不良反应总发生率为 12.50%；观察组低血压、头晕、恶心各 1 例，不良反应总发生率为 7.50%。2 组不良反应总发生率比较，差异无统计学意义($\chi^2 = 0.556, P = 0.456$)，见表 6。

3 讨 论

急性前壁 STEMI 是心肌梗死中病情最严重的一种^[10-11]，主要是由于心肌供血的快速下降，导致患者左心室梗死，以及心肌细胞的坏死，从而引发心室重构和心力衰竭^[12-13]。急性前壁 STEMI 常见的治疗方法是 PCI 治疗，但经 PCI 治疗后，患者的预后不太理想^[14-15]。因此本研究通过沙库巴曲缬沙坦钠片对急性前壁 STEMI 行 PCI 治疗后的效果进行分析，为临床急性前壁 STEMI 的治疗提供参考。

表 6 对照组与观察组 STEMI 患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between control group and observation group patients

| 组 别 | 例数 | 低血压 | 头晕 | 恶心 | 总发生率 (%) |
|-----|----|---------|---------|---------|----------|
| 对照组 | 40 | 3(7.50) | 1(2.50) | 1(2.50) | 12.50 |
| 观察组 | 40 | 1(2.50) | 1(2.50) | 1(2.50) | 7.50 |

据报道,沙库巴曲缬沙坦钠片可以改善急性前壁 STEMI 于 PCI 术后合并射血分数降低心力衰竭患者的室壁运动障碍,提高左心功能^[16]。东洋等^[17]发现沙库巴曲缬沙坦对 STEMI 急诊 PCI 术后合并心力衰竭患者的治疗效果显著,对肾功能及钾离子的影响较小,且可降低不良心血管事件的发生率。本研究结果中,观察组患者的临床总有效率显著高于对照组;提示沙库巴曲缬沙坦钠片对于急性前壁 STEMI 行急诊 PCI 术后患者的疗效较好,与上述研究结果类似。究其原因,PCI 治疗对梗死血管有疏导作用,及时为梗死部位提供血液,避免左心室重构的发生^[18]。同时沙库巴曲缬沙坦钠片对脑啡肽酶的降解有抑制作用,以及对血管平滑肌有促进作用,从两方面改善血管和心室重构,减轻心脏的压力^[19]。

NT-proBNP 来自于心肌细胞,与心肌细胞和心功能的损伤有关^[20];当急性心肌梗死发生时,cTnI 水平急剧上升,可用于急性心肌梗死的诊断^[21];hs-CRP 在动脉粥样硬化和血栓的形成过程中起到重要作用。因此本研究检测了 2 组患者的血清 NT-proBNP、cTnI、hs-CRP 水平,结果显示对照组和观察组治疗后的 NT-proBNP、cTnI、hs-CRP 水平显著低于治疗前,观察组 NT-proBNP、cTnI、hs-CRP 水平显著低于治疗后对照组,提示沙库巴曲缬沙坦钠片可改善患者 PCI 术后心肌细胞的坏死和心功能的损伤。同时本研究通过对心功能指标的检测发现,对照组和观察组治疗后的 LVEF 显著高于治疗前,LVEDV、LVESV 显著低于治疗前,且观察组 LVEF 显著高于对照组,LVEDV、LVESV 显著低于对照组。究其原因,沙库巴曲缬沙坦钠片对利尿、血管扩张以及心功能改善起到重要作用,通过水钠平衡,抑制纤维化,延缓心脏重构,减轻心脏压力,缓解心脏缺血症状^[22],因此与患者病情相关的血清学指标和心功能指标均得到改善。

急性前壁 STEMI 行 PCI 治疗后,预后情况较差,MACE 发生率较高。因此本研究对患者进行 6 个月的随访,结果显示,观察组的 MACE 发生率显著低于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦钠片降低患者 MACE 的发生率。究其原因,沙库巴曲缬沙坦钠片有效缓解心力

衰竭的发生以及心室重构,血管和心功能被改善,提高急性前壁 STEMI 行 PCI 术后患者的治疗效果。同时本研究记录分析 2 组患者在治疗期间的不良反应,对照组和观察组的不良反应发生率差异不显著,说明在增加沙库巴曲缬沙坦钠片治疗后,患者的不良反应并未增加,沙库巴曲缬沙坦钠片相对较安全。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦用于急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死行急诊 PCI 术后的患者的临床疗效较好,且 MACE 发生率和治疗期间不良反应的发生率较低。本研究的不足之处在于,样本量较少,之后的研究中应该增加样本量,对急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死行急诊 PCI 术后的患者进行深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王钊:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张瑶:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王书清:进行统计学分析;宋炳慧:实施研究过程,论文修改;吕晶:资料搜集整理

参考文献

- Rajtar-Salwa R, Bobrowska B, Batko J, et al. Lipid-lowering therapy after acute coronary syndrome in outpatient practice-how to achieve goal [J]. J Clin Med, 2023, 12 (20): 6579-6589. DOI: 10. 3390/jcm12206579.
- Zarà M, Baggiano A, Amadio P, et al. Circulating small extracellular vesicles reflect the severity of myocardial damage in STEMI patients [J]. Biomolecules, 2023, 13 (10): 1470-1484. DOI: 10. 3390/biom13101470.
- 刘美丽,那堃,李宇珊,等.不同梗死部位急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后心肺运动试验特点分析 [J]. 临床军医杂志, 2022, 50 (6): 554-557. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2022. 06. 02.
- Vogel RF, Delewi R, Wilschut JM, et al. Direct stenting versus conventional stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction-a compare crush sub-study [J]. J Clin Med, 2023, 12 (20): 6645-6656. DOI: 10. 3390/jcm12206645.
- Tsai TY, Lin JF, Tu YK, et al. Validation of ICD-10-CM diagnostic codes for identifying patients with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction in a national health insurance claims database [J]. Clin Epidemiol, 2023, 15 (1): 1027-1039. DOI: 10. 2147/ CLEP. S431231.
- 孙慧荣,柯志强,王艺烨,等.基于 fQRS 波构建的列线图模型对急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 术后近期 MACE 的预测价值 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21 (7): 1255-1260. DOI: 10. 12102/j. issn. 1672-1349. 2023. 07. 017.
- 陶辉宇,孙翔,杨浩,等.前壁 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗后早期应用沙库巴曲缬沙坦的临床观察 [J]. 岭南心血管病杂志, 2022, 28 (5): 407-410. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-9688. 2022. 05. 05.
- 常英,齐皓杰,刘振国.芪苈强心胶囊结合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的效果及对 NT-proBNP 水平的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8 (30): 97-100. DOI: 10. 19347/j. cnki. 2096-1413. 202330025.

(下转 531 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 004

心血管疾病专题

急性心肌梗死合并射血分数降低的心力衰竭患者 PCI 后不良心血管事件发生的影响因素

刘玲,田芸,袁龙会,巫文丽,杨洋



基金项目: 四川省卫生计生委科研课题(16PJ042)

作者单位: 610000 四川成都, 成都市第三人民医院心内科

通信作者: 刘玲, E-mail: liuling092800@163.com

【摘要】 目的 探讨急性心肌梗死合并射血分数降低的心力衰竭患者行 PCI 后 6 个月不良心血管事件发生的影响因素。**方法** 选择 2019 年 1 月—2022 年 1 月成都市第三人民医院心内科接诊的急性心肌梗死合并射血分数降低患者 112 例作为研究对象, 所有患者均在医院心内科行 PCI 治疗, 统计患者一般临床资料, 随访 6 个月患者发生不良心血管事件的发生率以及患者预后情况, 采用单因素分析联合多因素 Logistic 回归分析影响患者 PCI 后不良心血管事件发生的相关因素。**结果** 纳入研究患者心血管不良事件发生主要包括动脉夹层、局部血肿、局部出血、假性动脉瘤、上肢肿痛以及感染, 不良事件发生率为 36.61% (41/112)。血管不良事件患者中普遍年龄较大, 且有不良生活史 (78.05% vs. 40.85%)、术后抗凝药物使用不规范 (68.29% vs. 28.17%)、合并基础疾病 (56.10% vs. 26.76%) 比例明显较高, 且经多因素 Logistic 回归分析后上述因素均为不良心血管事件发生的影响因素。ROC 分析结果发现, 年龄 ($AUC = 0.837$)、抗凝药物使用不规范 ($AUC = 0.701$)、不良生活史 ($AUC = 0.691$)、合并基础疾病 ($AUC = 0.647$) 对是否易发生不良心血管事件具有一定的预测价值 ($P < 0.05$)。**结论** 急性心肌梗死合并射血分数降低的心力衰竭患者年龄、基础病史、不良生活史、凝血药物用药不规范均是影响 PCI 后不良心血管事件发生的影响因素, 可作为判断不良心血管事件发生的重要参考。

【关键词】 急性心肌梗死; 心力衰竭, 射血分数降低型; 经皮冠状动脉介入治疗; 心血管事件; 影响因素

【中图分类号】 R542.2⁺²; R541.6

【文献标识码】 A

Influential factors of adverse cardiovascular events after PCI in patients with heart failure with acute myocardial infarction and decreased ejection fraction Liu Ling, Tian Yun, Yuan Longhui, Wu Wenli, Yang Yang. Department of Cardiology, Chengdu Third People's Hospital, Sichuan Province, Chengdu 610000, China

Funding program: Research Project of Sichuan Provincial Health and Family Planning Commission (16PJ042)

Corresponding author: Liu Ling, E-mail: liuling092800@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the influencing factors of adverse cardiovascular events 6 months after PCI in patients with heart failure with acute myocardial infarction and decreased ejection fraction. **Methods** One hundred and twelve patients with acute myocardial infarction (AMI) complicated with decreased ejection fraction who were admitted to the Cardiology Department of Chengdu Third People's Hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the study objects. All the patients included in the study were treated by PCI in the cardiology department of the hospital. After the operation, the general clinical data of the patients were counted, and the incidence of adverse vascular events and the prognosis of the patients were followed up. Single factor analysis combined with multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the related factors affecting the occurrence of cardiovascular events. **Results** The incidence of cardiovascular adverse events in patients included in the study mainly included arterial dissection, local hematoma, local bleeding, pseudoaneurysm, upper limb swelling and pain, and infection. The incidence of adverse events was 36.61% (41/112), and patients with vascular adverse events were generally older, The proportion of patients with a history of unhealthy life style (78.05% vs. 40.85%), non-standard use of anticoagulant drugs after surgery (68.29% vs 28.17%), and with concomitant underlying diseases (56.10% vs 26.76%) were significantly higher. Through multivariate Logistic regression analysis, it was found that older age, a history of unhealthy life style, non-standard use of postoperative anticoagulants, concomitant underlying diseases, were important influencing factors for the occurrence of adverse neovascular events in patients. After treatment, a retrospective comparison of the prognosis of patients with and without cardiovascular adverse events found

that the readmission rate and mortality rate of patients with cardiovascular adverse events were significantly higher than those without cardiovascular adverse events. The difference was statistically significant. Through ROC analysis, it can be seen that age ($AUC = 0.837$), non-standard use of anticoagulant drug ($AUC = 0.701$), unhealthy life style history ($AUC = 0.691$), with underlying diseases ($AUC = 0.647$) were of high predictive value for cardiovascular adverse events ($P < 0.05$).

Conclusion The patient's age, basic medical history, unhealthy life style history, non-standard use of anticoagulant drugs are all influencing factors for the occurrence of adverse cardiovascular events after PCI. Therefore, after PCI, it is necessary to timely adjust the treatment plan according to the patient's corresponding conditions to reduce the incidence of adverse cardiovascular events.

[Key words] Acute myocardial infarction; Heart failure, decreased ejection fraction; Percutaneous coronary intervention; Cardiovascular events; Influence factor

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)

是在冠状动脉疾病基础上发生的急性心肌缺血性疾病,由于心肌细胞供血突然中断,导致心肌细胞功能异常,甚至部分细胞出现缺血性坏死,从而导致心脏射血功能下降,射血分数降低^[1-2]。急性心肌梗死患者需要在最短时间内进行溶栓,保证缺血心肌再灌注,维持体循环的稳定^[3-4]。近年来随着经皮冠状动脉介入治疗(PCI)技术的发展,急性心肌梗死急重症患者进行PCI手术的频率越来越高^[5]。但临床实践中发现,实施PCI患者的术后康复时间较长且出现心血管不良事件的概率也相对较高^[6-7]。本研究对急性心肌梗死合并射血分数降低的心力衰竭患者行PCI后不良心血管事件发生的影响因素进行分析,报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选择2019年1月—2022年1月成都市第三人民医院心内科接诊的急性心肌梗死合并射血分数降低患者112例作为研究对象,均进行PCI手术,根据术后6个月是否发生不良心血管事件,分为发生组41例与未发生组71例。

1.2 病例选择标准 纳入标准^[8]:①年龄≥18岁且接受PCI手术患者;②精神正常,依从性较高;③符合急性心肌梗死诊断标准;④左心室射血分数<40%。排除标准^[9-10]:①合并严重肝肾疾病;②患者既往房颤或者室颤病史,装有心脏起搏器;③凝血功能异常患者;④合并恶性肿瘤患者。

1.3 PCI手术方法 经桡动脉入路^[11]:患者平卧,一般选择右上肢桡动脉为穿刺动脉,采用Seldinger法进行穿刺,术中采用5F多功能造影显示血管走形以及穿刺针位置,术后拔出动脉鞘管,绷带包扎止血;经股动脉入路:一般选择右侧股动脉作为穿刺血管,成功植入7F动脉鞘管后,采用6F造影管进行动脉造影,其余操

作与经桡动脉入路PCI操作一致。

1.4 观测指标与方法 入组患者进行基本临床信息采集,包括性别、年龄、身高、体质量、病程、不良生活史(吸烟、饮酒)、基础疾病史及手术入路方式、手术时间、术后抗凝药物使用等。术前1d清晨(餐前)检查患者血糖、血脂、肝肾功能等相关指标。记录患者手术时间、术后治疗药物以及术后治疗措施。

1.5 随访 术后随访6个月,统计患者心血管不良事件发生情况。根据患者术后不良事件发生与否对上述资料进行分析比较^[12]。

1.6 统计学方法 采用SPSS 21.00统计学软件对所有数据进行分析。计数资料以频数或率(%)表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;多因素分析采用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 心血管事件发生情况统计 术后6个月,纳入研究患者发生不良心血管事件41例,不良事件发生率为36.61%,主要包括动脉夹层(5例)、局部血肿(12例)、局部出血(6例)、假性动脉瘤(5例)、上肢肿痛(10例)以及感染(3例)。

2.2 影响PCI术后心血管事件的单因素分析 通过对发生或未发生不良心血管事件患者的一般临床资料比较发现,年龄较大、不良生活史、术后抗凝药物使用不规范、合并基础疾病的不良心血管事件发生率较高,是心血管事件的影响因素,见表1。

2.3 影响PCI术后心血管事件的多因素Logistic回归分析 以心血管事件的发生为因变量,单因素分析有统计学意义的指标为自变量(年龄、不良生活史,合并基础疾病:是=1,否=0;抗凝药物使用:规范=0,不规范=1),通过单因素分析可以发现,发生不良心血管事件患者中普遍年龄较大,且有不良生活史(78.05%

表 1 影响急性心肌梗死合并射血分数降低的心力衰竭患者 PCI 术后心血管事件的单因素分析

Tab. 1 Univariate analysis of cardiovascular events after PCI in heart failure patients with acute myocardial infarction and decreased ejection fraction

| 因 素 | | 未发生组(n=71) | 发生组(n=41) | χ^2/t 值 | P 值 |
|---|--------|------------------|------------------|--------------|-------|
| 性别[例(%)] | 男 | 38(53.52) | 23(56.10) | 0.627 | 0.701 |
| | 女 | 33(46.48) | 18(43.90) | | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | | 47.68 ± 2.95 | 53.07 ± 4.51 | 6.864 | 0.001 |
| BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²) | | 21.23 ± 3.19 | 20.19 ± 3.27 | 1.426 | 0.059 |
| 病程($\bar{x} \pm s$,年) | | 0.96 ± 0.28 | 1.06 ± 0.47 | 2.017 | 0.053 |
| 不良生活史[例(%)] | | 29(40.85) | 32(78.05) | 14.506 | 0.001 |
| 手术入路方式[例(%)] | 经桡动脉途径 | 35(49.30) | 21(51.22) | 0.217 | 0.836 |
| | 经股动脉途径 | 36(50.70) | 20(48.78) | | |
| 手术时间($\bar{x} \pm s$,h) | | 0.58 ± 0.21 | 0.67 ± 0.28 | 1.929 | 0.056 |
| 术后抗凝药物使用[例(%)] | 规范 | 51(71.83) | 13(31.71) | 10.216 | 0.001 |
| | 不规范 | 20(28.17) | 28(68.29) | | |
| 合并基础疾病[例(%)] | 是 | 19(26.76) | 23(56.10) | 10.261 | 0.001 |
| | 否 | 52(73.24) | 18(43.90) | | |
| 总胆固醇($\bar{x} \pm s$,mmol/L) | | 4.87 ± 0.99 | 4.95 ± 1.03 | 1.028 | 0.083 |
| 三酰甘油($\bar{x} \pm s$,mmol/L) | | 1.88 ± 0.31 | 1.93 ± 0.29 | 1.461 | 0.085 |
| 血肌酐($\bar{x} \pm s$,μmol/L) | | 75.91 ± 7.19 | 73.49 ± 7.28 | 2.019 | 0.063 |
| 丙氨酸氨基转移酶($\bar{x} \pm s$,U/L) | | 62.39 ± 7.01 | 60.27 ± 6.29 | 2.081 | 0.065 |

vs. 40.85%)、术后抗凝药物使用不规范(68.29% vs. 28.17%)、合并基础疾病(56.10% vs. 26.76%)比例明显较高,结合多因素 Logistic 回归分析再次表明,上述因素均是影响患者不良心血管事件发生的重要危险因素,见表 2。

表 2 影响 AMI 合并射血分数降低的心力衰竭患者 PCI 术后心血管事件的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 2 Multivariate Logistic regression analysis of cardiovascular events after PCI in heart failure patients with AMI and decreased ejection fraction

| 因 素 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|---------|-----------|-------|--------|-------|-------|----------------|
| 年龄大 | 0.261 | 0.173 | 5.271 | 0.013 | 1.472 | 1.026 ~ 2.018 |
| 不良生活史 | 1.124 | 0.551 | 4.161 | 0.042 | 3.077 | 1.405 ~ 9.061 |
| 抗凝药物不规范 | 2.293 | 0.674 | 11.569 | 0.001 | 9.909 | 2.643 ~ 37.152 |
| 合并基础疾病 | 1.329 | 0.621 | 4.583 | 0.032 | 3.776 | 1.119 ~ 12.743 |

2.4 PCI 后不良心血管事件的 ROC 分析 通过 ROC 分析可以看出,年龄大($AUC = 0.837$)、抗凝药物使用不规范($AUC = 0.701$)、不良生活史($AUC = 0.691$)、合并基础疾病($AUC = 0.647$)对是否易发生不良心血管事件的预测价值比较高,见图 1。

3 讨 论

PCI 介入治疗是目前临床常用的心脑血管疾病治疗手术方式,对于急性心肌梗死患者,PCI 可以在短时间内开通闭塞血管,使缺血心肌恢复血流灌注,且 PCI 介入治疗创伤较小,患者接受程度较高^[13-15]。但由于

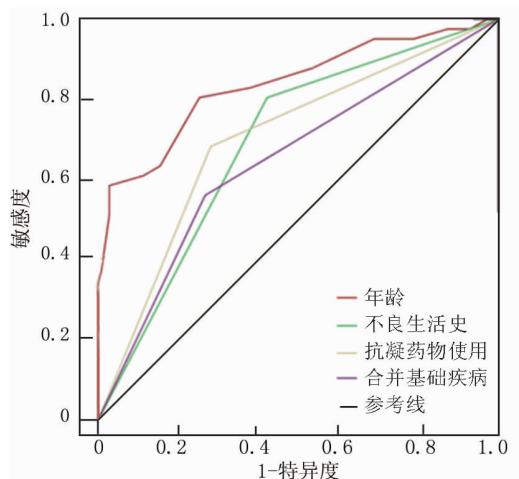


图 1 AMI 合并射血分数降低的心力衰竭患者 PCI 后不良心血管事件的 ROC 分析

Fig. 1 ROC analysis of adverse cardiovascular events after PCI in heart failure patients with AMI and decreased ejection fraction

开展 PCI 手术准备较为匆忙,患者身体状况评估不全面,因此仍然存在一定的风险性^[16-17]。术后部分患者不能得到及时的健康宣讲、医护工作不够细致,常会导致皮下血肿、淤血、血栓等并发症的发生^[18]。本研究探究急性心肌梗死患者 PCI 后不良心血管事件的影响因素,可以为临床 PCI 手术的规范化管理提供指导,同时也为 PCI 手术患者的个性化治疗提供理论依据。

本研究共纳入患者 112 例,其中 41 例患者术后发

生不良心血管事件,主要包括动脉夹层、局部血肿、局部出血、假性动脉瘤、上肢肿痛以及感染,不良心血管事件发生率为 36.61%,与相关临床统计结果一致^[19]。其中局部出血、局部血肿以及假性动脉瘤的发生率较高,主要和术中操作有一定关系,由于急性心肌梗死抢救时间紧急,因此在术前准备以及术中操作均有可能存在不规范的情况,这也是导致患者 PCI 治疗后不良心血管事件高的原因之一^[20-22]。根据单因素联合多因素 Logistic 回归分析显示,年龄大、不良生活史、术后抗凝药物使用不规范及合并基础疾病的患者术后发生不良心血管事件的概率显著升高,主要由于年龄大、既往烟酒史以及合并基础疾病患者可能存在免疫力低下等情况,术后抗凝药物的不规范使用可能导致凝血功能紊乱,从而引发血栓或者出血。

针对本研究结果显示 PCI 术后不良心血管事件的影响因素,在急性心肌梗死患者行 PCI 治疗过程中需要严格按规范操作,加强 PCI 手术医生的技能培训,尽可能在有限的抢救时间内全面评估患者病情,避免不规范操作,同时加强护理管理,根据不同患者病情制定个性化治疗方案,降低术后心血管不良事件发生的风险^[23-25]。此外针对年龄较大、既往烟酒史以及合并基础疾病患者要加强监测力度,防患于未然,制定个性化治疗方案,并制定责任护士,及时发现潜在风险,同时积极对患者进行健康宣讲,提高患者的依从性,从而达到更好的康复效果^[26]。尽管本研究取得一定成果,但仍存在局限性,纳入研究患者有限,评估时间较短,因此需要在后续的临床研究中进一步讨论。

综上认为,患者年龄、基础病史、不良生活史、凝血药物用药不规范均是影响 AMI 合并射血分数降低的心力衰竭患者 PCI 后不良心血管事件发生的危险因素,因此在 PCI 处理后,需要针对患者相应状况及时调整治疗方案,减少不良心血管事件发生率。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明

刘玲:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;田芸、巫文丽、杨洋:分析试验数据,论文审核;袁龙会:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] 陈赟赟,卢冬雨. 血清肌红蛋白联合 SYNTAX-II 评分对急性心肌梗死 PCI 术后近期预后的预测分析[J]. 中国急救医学, 2020, 40(10):961-965. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2020.10.011.
- [2] 李耀霞,吴钦洋,杨巧红,等. 远程照护在急性心肌梗死患者 PCI 术后康复中的应用及研究进展[J]. 护士进修杂志, 2020, 35(23):2137-2141. DOI:10.16821/j.cnki.hsjx.2020.23.006.
- [3] 陈利,赵一奇,葛宏想,等. 沙库巴曲缬沙坦治疗急性心肌梗死合并射血分数保留型心力衰竭的疗效及预后分析[J]. 心肺血管病杂志, 2023, 42(5):400-405. DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2023.05.003.
- [4] 陈钻,王志华. 替格瑞洛对急性心肌梗死急诊 PCI 围术期抗血小板效率的研究[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(10):1349-1353. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2020.10.016.
- [5] 王静,周云英. 急性心肌梗死急诊 PCI 术后护理风险预警模型的构建与应用[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(2):196-200. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.02.020.
- [6] 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]. Catheter Cardiovasc Interv, 2020, 95(5):924-931. DOI:10.1002/ccd.28455.
- [7] Honda Y. Intravascular imaging to guide pci for acute myocardial infarction: Shifting from "whether" to "how" [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2021, 14(22):2444-2446. DOI:10.1016/j.jcin.2021.09.010.
- [8] 李胜,郑光美. 斑点追踪超声心动图对急性心肌梗死 PCI 术后左心室重构的评价作用研究[J]. 影像科学与光化学, 2020, 38(4):626-631. DOI:10.7517/issn.1674-0475.191111.
- [9] 李其勇,苏莱,陶剑虹,等. 替格瑞洛对急性心肌梗死患者冠脉血流和短期预后的影响[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(2):187-192. DOI:10.3969/j.issn.1674-2257.2019.02.011.
- [10] Marengo G, De Filippo O, D'Ascenzo F, et al. IVUS guided PCI in patients with acute myocardial infarction - The route toward a "plaque oriented" PCI[J]. Int J Cardiol, 2022, 352:54-55. DOI:10.1016/j.ijcard.2022.02.010.
- [11] Hemradj VV, Karami M, Sjauw KD, et al. Pre-PCI versus immediate post-PCI impella initiation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock[J]. PLoS One, 2020, 15(7):e0235762. DOI:10.1371/journal.pone.0235762.
- [12] Thiele H, Desch S, de Waha S. Acute myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction : ESC guidelines 2017 [J]. Herz, 2017, 42(8):728-738. DOI:10.1007/s00059-017-4641-7.
- [13] 徐小燕,宋子凯,张洋,等. 急性心肌梗死急诊行 PCI 术后患者血清氨基末端脑钠肽前体和脂蛋白 a 水平变化及其临床意义[J]. 吉林大学学报:医学版, 2020, 46(1):132-137. DOI:10.13481/j.1671-587x.20200123.
- [14] Zhou J, Li J. Application value of remote ecg monitoring in early diagnosis of PCI for acute myocardial infarction[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:8552358. DOI:10.1155/2022/8552358.
- [15] 梁钟琴,赵瑞芳. 循证护理在急诊 PCI 术治疗急性心肌梗死患者中的应用价值[J]. 重庆医学, 2019, 48(20):3486-3488, 3492. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.20.015.
- [16] Lee DW, Cavender MA. Periprocedural myocardial infarction in contemporary practice[J]. Interv Cardiol Clin, 2019, 8(2):209-223. DOI:10.1016/j.iccl.2018.12.001.
- [17] 邹芸,郑梅. 急性心肌梗死患者 PCI 术后再发的相关影响因素分析[J]. 中国卫生统计, 2020, 37(3):452-455.
- [18] Thielmann M, Wendt D, Slottosch I, et al. Coronary artery bypass graft surgery in patients with acute coronary syndromes after primary percutaneous coronary intervention: A current report from the northrhine westphalia surgical myocardial infarction registry [J]. J Am

- Heart Assoc, 2021, 10 (18) : e021182. DOI: 10. 1161/JAHA. 121. 021182.
- [19] 廉铮, 吕峰峰, 王佳旺, 等. RDW 联合 SYNTAX II 积分对急性心肌梗死患者行 PCI 后发生不良心血管事件的预测价值 [J]. 山东医药, 2020, 60 (4) : 66-69. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2020. 04. 017.
- [20] Calabretta R, Castello A, Linguanti F, et al. Prediction of functional recovery after primary PCI using the estimate of myocardial salvage in gated SPECT early after acute myocardial infarction [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45 (4) : 530-537. DOI: 10. 1007/s00259-017-3891-1.
- [21] Fernando H, Dinh D, Duffy SJ, et al. Rescue PCI in the management of STEMI: Contemporary results from the Melbourne Interventional Group registry [J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2021, 33 : 100745. DOI: 10. 1016/j. ijcha. 2021. 100745.
- [22] 田塬, 冯俊, 黄海涛, 等. 急性心肌梗死患者血清 ITLN-1、ANGPTL4 水平与冠状动脉病变程度的相关性分析 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22 (3) : 236-240. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023.
- [23] 黄彩霞. 中老年急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后再发现况及其危险因素调查 [J]. 护理实践与研究, 2020, 17 (20) : 24-26. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9676. 2020. 20. 009.
- [24] 闫奎坡, 张剑剑, 郭雨晴. 完全血运重建对急性 ST 段抬高型心肌梗死合并多支血管病变患者预后影响的 Meta 分析 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (11) : 1186-1192. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 11. 013.
- [25] 戴佩佩, 王卫, 章晓君, 等. 丹红注射液联合 PCI 对急性心肌梗死患者血清 sP-sel 和 Cys-C 的影响 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36 (6) : 785-787. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2021. 06. 026.
- [26] Lyu WY, Qin CY, Wang XT, et al. The application of myocardial contrast echocardiography in assessing microcirculation perfusion in patients with acute myocardial infarction after PCI [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22 (1) : 233. DOI: 10. 1186/s12872-021-02404-9.

(收稿日期:2023-05-04)

(上接 526 页)

- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47 (10) : 766-783. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2019. 10. 003.
- [10] 马贵州, 徐荣和, 周琳洁, 等. 急性前壁心肌梗死患者急诊经皮冠脉介入术后主动脉内球囊反搏与重组人脑利钠肽对心功能的保护作用 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38 (21) : 2720-2726. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2022. 21. 016.
- [11] Sjögren H, Pahlm U, Engblom H, et al. Anterior STEMI associated with decreased strain in remote cardiac myocardium [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2022, 38 (2) : 375-387. DOI: 10. 1007/s10554-021-02391-0.
- [12] 杨洋, 李楠, 赖红梅. 急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死患者介入治疗前血清血管内皮生长因子与左心室重构的关联性研究 [J]. 中国心血管病研究, 2021, 19 (9) : 818-823. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5301. 2021. 09. 012.
- [13] Lin G, Chen W, Wu M, et al. The value of sacubitril/valsartan in acute anterior wall st-segment elevation myocardial infarction before emergency percutaneous coronary intervention [J]. Cardiology, 2022, 147 (5-6) : 479-485. DOI: 10. 1159/000527357.
- [14] 陈波, 王国宏, 陈喆, 等. 经血栓抽吸导管应用替罗非班及硝普钠对急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 治疗效果的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20 (11) : 2064-2067. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2020. 11. 012.
- [15] Maruszak N, Pilch W, Januszek R, et al. Risk factors of suboptimal coronary blood flow after a percutaneous coronary intervention in patients with acute anterior wall myocardial infarction [J]. J Pers Med, 2023, 13 (8) : 1217. DOI: 10. 3390/jpm13081217.
- [16] 王海燕, 姜卫星, 田丽, 等. 沙库巴曲缬沙坦对急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 术后心力衰竭患者心功能的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2020, 41 (3) : 254-258, 267. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3205. 2020. 03. 002.
- [17] 东洋, 杜秋红, 杨蕾, 等. 沙库巴曲缬沙坦对急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗术后合并心力衰竭患者治疗效果观察 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48 (10) : 1248-1249, 1252. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2020. 10. 40.
- [18] 滕海蛟. 冠状动脉内注射替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 冠状动脉介入手术治疗 (PCI) 中对血流动力学的影响 [J]. 中国医药指南, 2023, 21 (30) : 104-106. DOI: 10. 15912/j. cnki. goem. 2023. 30. 045.
- [19] 初艳. 沙库巴曲缬沙坦钠片与琥珀酸美托洛尔治疗冠心病合并慢性心力衰竭的效果分析 [J]. 中国医药指南, 2023, 21 (24) : 53-56. DOI: 10. 15912/j. cnki. goem. 2023. 24. 023.
- [20] 陆荣荣, 薄利雪, 托合提阿吉木·阿布都热合曼. 接受 PCI 的 STEMI 住院患者中左心房内径、血尿酸浓度及 NT-proBNP、和胰素水平与新发房颤的关系研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21 (18) : 1927-1931. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2022. 18. 007.
- [21] 杨海滨, 谢蛟龙, 刘丽萍. 慢性心力衰竭合并心房颤动应用沙库巴曲缬沙坦治疗的效果研究 [J]. 中国现代药物应用, 2023, 17 (19) : 77-80. DOI: 10. 14164/j. cnki. cn11-5581/r. 2023. 19. 019.
- [22] 冯建程, 田野. 血清 CLEC2、SERPIN A3、hs-CRP/ALB 与 STEMI 患者 PCI 后 MACE 的关系及其预测效能分析 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20 (11) : 1544-1549. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 11. 010.

(收稿日期:2023-12-15)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 005

心血管疾病专题

自膨式瓣膜行导管主动脉瓣膜置换术治疗单纯主动脉瓣反流患者 35 例

王华君,吴雪达,石凤梧,刘苏,马千里,安景辉



基金项目: 河北省医学科学研究课题(20230440)

作者单位: 050000 石家庄,河北医科大学第二医院心脏外科

通信作者: 安景辉,E-mail:anjinghui2009@126.com

【摘要】 目的 评价主动脉瓣膜反流(AR)患者应用自膨式瓣膜行经导管主动脉瓣膜置换术(TAVR)的安全性及可行性。**方法** 回顾性分析 2019 年 8 月—2022 年 8 月于河北医科大学第二医院心脏外科应用自膨式瓣膜行 TAVR 的重度 AR 患者 35 例,其中男 25 例,女 10 例,年龄 59~83(70.03 ± 1.07)岁。分析手术成功率、病死率、手术并发症发生率及术后患者左心功能变化。**结果** 35 例患者均采用自膨式介入瓣膜经股动脉行 TAVR 手术成功,成功率 100%,无死亡病例。采用体外循环辅助完成手术的患者 17 例(48.6%),平均体外循环辅助时间(32.5 ± 14.6)min。同期行经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗的患者 5 例(14.3%)。采用瓣中瓣技术的患者 14 例(40.0%)。术前 LVEF (48.01 ± 12.20),术后 1 周 LVEF (50.22 ± 15.11),差异无统计学意义($t = 0.552, P > 0.05$);术前左心室舒张末期内径(65.04 ± 10.10)mm,术后 1 周左心室舒张末期内径(63.44 ± 11.03)mm,差异无统计学意义($t = 0.710, P > 0.05$)。术前 5 例患者存在二尖瓣中量及以上反流,术后二尖瓣反流均较术前减轻,其中 2 例转为少中量反流,3 例转为少量反流。术后即刻出现完全性左束支传导阻滞 14 例(40.0%),三度传导阻滞 1 例(2.9%),转入心内科植入永久起搏器。术中出现心包积液 1 例(2.9%),胸骨正中剑突下切口植入心包引流管后痊愈。少中量瓣周漏 3 例(8.6%),其余为少量及微量瓣周反流 32 例(91.4%)。**结论** 应用自膨式瓣膜经股动脉行 TAVR 治疗重度主动脉瓣关闭不全患者手术安全性高,具有创伤小、并发症少、恢复快等优点。

【关键词】 主动脉瓣反流;主动脉瓣关闭不全;经导管主动脉瓣膜置换术;自膨式瓣膜;治疗效果;并发症

【中图分类号】 R542.5⁺²

【文献标识码】 A

Transcatheter aortic valve replacement with self-expanding valve in the treatment of 35 patients with simple aortic regurgitation Wang Huajun, Wu Xueda, Shi Fengwu, Liu Su, Ma Qianli, An Jinghui. Department of Cardiology, Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China

Funding program: Hebei Medical Science Research Project (20230440)

Corresponding author: An Jinghui, E-mail: anjinghui2009@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and feasibility of transcatheter aortic valve replacement (transcatheter aortic valve replacement, TAVR) in patients with aortic valve regurgitation (aortic regurgitation, AR). **Methods** Retrospective analysis of 35 patients with severe AR in the Second Hospital of Hebei Medical University from August 2019 to August 2022, including 25 male and 10 female, aged 59 to 83 (70.03 ± 1.07). Surgical success rate, mortality rate, incidence of surgical complications and left heart function changes of postoperative patients were analyzed. **Results** All 35 patients underwent successful transfemoral TAVR procedures with the self-expanding interventional valve, with a 100% success rate and no deaths. 17 patients (48.6%) completed the procedure with cardiopulmonary bypass assistance, with the mean time of cardiopulmonary bypass assistance (32.5 ± 14.6) min. 5 patients (14.3%) were treated with concurrent percutaneous coronary intervention (percutaneous coronary intervention, PCI). Fourteen (40.0%) patients used the medium valve technique. Preoperative LVEF (48.01 ± 12.20), 1 week LVEF (50.22 ± 15.11) ($t = 0.552, P > 0.05$), preoperative left ventricular end diastolic diameter (65.04 ± 10.10) mm, and ventricular end diastolic diameter (63.44 ± 11.03) mm ($t = 0.710, P > 0.05$). Before surgery, 5 patients had medium or above mitral regurgitation, and postoperative mitral regurgitation was reduced compared with preoperative patients. Among them, 2 patients turned to small and medium regurgitation, and 3 patients turned to small regurgitation. Immediately after surgery, 14 cases (40.0%) and 1 third degree block (2.9%) were transferred to cardiology with permanent

pacemaker. One intraoperative pericardial effusion (2.9%) was recovered after implantation of the pericardial drainage tube in the median sternal subxiphoid incision. Low and moderate paravalvular leakage was 3 (8.6%); the remaining minor and trace regurgitation was 32 (91.4%). **Conclusion** TAVR with self-expansive valve via femoral artery is safe for patients with severe aortic regurgitation. It has the advantages of less trauma, fewer complications and faster recovery, and is worthy of clinical application.

[Key words] Aortic valve regurgitation; Aortic valve insufficiency; Transcatheter aortic valve replacement; Self-expanding valve; Treatment effect; Complication

经导管主动脉瓣膜置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)是一种微创治疗主动脉瓣膜疾病的有效手术方式之一,特别是经股动脉入路行TAVR治疗主动脉瓣膜病变更具有创伤小、风险小、恢复快的优点,TAVR在主动脉瓣膜狭窄(aortic stenosis, AS)病例中的应用已经积累了丰富的成功经验,不仅仅是二叶畸形,三叶畸形的AS患者均可应用TAVR技术完成治疗。目前,我国主动脉瓣反流(aortic regurgitation, AR)患者应用自膨式瓣膜行TAVR手术的例数甚少,经验尚浅。随着我国人口老龄化比例的升高,老年退行性瓣膜病的发病率逐年增加。据统计,我国75岁以上人群AS的发病率约为4%,患病人数约190万^[1-2]。严重主动脉瓣关闭不全和射血分数<30%的患者每年死亡风险高达20%,而根据欧洲心脏瓣膜中心调查数据显示,这些患者接受常规外科手术的比例很低,只有5%^[3],故十分需要一种微创手术技术治疗AR,从而降低开胸手术的风险和体外循环手术并发症的发生率,从而进一步提高高龄人群的生活质量。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究为回顾性研究,纳入2019年8月—2022年8月于河北医科大学第二医院心脏外科应用自膨式瓣膜经股动脉入路行TAVR治疗的单纯AR患者35例。其中男25例,女10例,年龄为59~83(70.03±1.07)岁。术前心电图合并心律失常5例,其中心房颤动(房颤)4例,室性早搏(室早)1例;合并高血压19例,高血脂13例,糖尿病7例,冠心病8例,慢性阻塞性肺疾病12例,外周血管疾病5例,肾功能不全12例,陈旧性脑梗死5例。所有患者入院前均存在不同程度的心功能不全(纽约心脏病协会分级≥Ⅲ级),其中心功能Ⅳ级27例,心脏手术风险评估模型(STS)评分为4.21~8.67(5.49±1.13)分。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1)单纯AR患者;(2)所有患者术前均行主动脉电子计算机断层血管成像(computer tomography angiography, CTA)示主动脉瓣膜无钙化;(3)STS评分>4分;(4)年龄>60岁。排

除标准:(1)主动脉瓣狭窄患者;(2)瓣环直径≥28 mm。

1.3 术前准备

1.3.1 完善术前检查:完善术前心电图检查,了解有无传导阻滞、心律失常等;胸部X线明确有无胸部及肺部疾病;常规实验室检查、术前四项、肝肾功能、电解质、血Pro-BNP等明确心力衰竭指数,有无电解质紊乱、贫血、肝肾功能不全等;心脏超声明确心功能状态,瓣膜病变程度及分型,有无合并二尖瓣及其他瓣膜病变;心脏+冠状动脉(冠脉)+主动脉CTA明确有无合并冠脉病变,根据CTA结果评估主动脉根部结构大小,包括左心室流出道、瓣环、窦管交界测量值,利用CTA分析结果准确测量瓣环周长、直径及瓣口面积评估瓣环大小以准确选用合适大小瓣膜,利用分析软件将无冠窦、左冠窦、右冠窦均匀展开,测量出最佳释放角度,并根据结果评估瓣叶长度是否引起冠脉阻塞;充分评估外周血管入路有无钙化及迂曲,术中避免血管并发症发生。

1.3.2 术前特殊准备:体外循环机器处于湿备状态,股动静脉插管连接体外循环机,必要时使用体外循环短时间辅助完成手术。

1.4 手术治疗

1.4.1 麻醉方案:均采用常规全身麻醉,右侧颈内静脉置入6F鞘管将临时心脏起搏电极置入右心室心尖部,全身肝素化(3 mg/kg),转流期间维持全血激活凝血时间(activated clotting time, ACT)在480 s以上,平均动脉压维持在40~60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),转流结束后鱼精蛋白1:1中和肝素。转流期间体温保持在34.0~36.1℃。

1.4.2 手术过程:所有患者均在杂交手术室同一TAVR手术团队协作下顺利完成。麻醉成功后,常规消毒铺无菌巾,胸骨正中切口部位留好备用,常规体外循环肝素抗凝。双侧股动静脉切开游离成功后,常规右侧股动脉作为主入路,左侧作为辅入路+股动脉插管(17~21F)备用,左侧股静脉荷包缝合插股静脉双极或单极管(20~22F)备用,连接体外循环机。术中

左侧股动脉穿刺置入 10F/8F 鞘管并交换为 20F 或 22F 鞘管, 左侧辅入路置入 6F 鞘管后将造影猪尾管置入主动脉根部无冠窦底部进行造影, 进一步确认主动脉根部结构及形态。右侧主入路置入猪尾管跨瓣后交换为塑形后的加硬导丝(美国 COOK 公司 Lunderquist 超硬导丝), 必要时可用相应大小球囊作一次球囊扩张观察并了解冠脉有无风险。确定自膨式瓣膜大小以后, 将瓣膜预装到合适大小输送系统沿血管入路输送到主动脉瓣更换位置, 定位准确后, 超速起搏 180~200 次/min, 血压降低到 50 mmHg 以下缓慢释放, 必要时体外循环启动转机模式, 采用“放血”模式, 即将血液回流到机器, 心脏处于低容量状态, 以减少瓣膜移位距离, 瓣膜释放后造影确认瓣膜反流及瓣膜位置是否合适, 心脏超声评估结果良好后, 停体外循环机, 中和肝素, 拔除各插管, 手术结束。

1.4.3 术后抗凝方案: 术后安返病房或重症监护病房(ICU)后, 6~8 h 后常规给予低分子肝素 4 100 U 抗凝, 每 12 h 1 次。术后第 2 天常规给予华法林 2.5 mg, 同时监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR), 控制在 2.0~2.5。同时停用肝素, 继续口服抗凝药, 定期复查凝血常规, 调整抗凝药物用量。

1.5 观察指标与方法 包括术前资料、手术成功率、术后心功能变化、自膨式瓣膜植入情况及手术并发症。(1)术前资料包括性别、年龄、合并症、吸烟史、饮酒史、主动脉瓣是否钙化、纽约心脏病协会分级和 B 型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、STS 评分;(2)术后资料包括手术效果、心功能变化指标[左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)]和二尖瓣反流情况, 手术并发症(传导阻滞、心包积液、瓣周漏)等。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 2 组比较采用成组 *t* 检验; 计数资料以频数或率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 植入情况及手术成功率 35 例患者均采用自膨式介入瓣膜经股动脉行 TAVR 手术成功, 成功率 100%, 无死亡病例。采用体外循环辅助完成手术的患者 17 例(48.6%), 平均体外循环辅助时间(32.5 ± 14.6) min。同期行经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗的患者 5 例(14.3%)。采用瓣中瓣技术的患者 14 例(40.0%)。

2.2 手术前后心功能变化 术前 LVEF 为 $(48.01 \pm 12.20)\%$, 术后 1 周 LVEF 为 $(50.22 \pm 15.11)\%$, 差异无统计学意义($t = 0.552, P = 0.401$)。术前左心室舒张末期内径 $(65.04 \pm 10.10)\text{ mm}$, 术后 1 周左心室舒张末期内径 $(63.44 \pm 11.03)\text{ mm}$, 差异无统计学意义($t = 0.710, P = 0.429$)。术前 5 例患者存在二尖瓣中量及以上反流, 术后二尖瓣反流均较术前减轻, 其中 2 例转为少中量反流, 3 例转为少量反流。

2.3 手术并发症 术后即刻出现完全性左束支传导阻滞 14 例(40.0%), 三度传导阻滞 1 例(2.9%), 转入心内科植入永久起搏器。术中出现心包积液 1 例(2.9%), 胸骨正中剑突下切口植人心包引流管后痊愈。少中量瓣周漏 3 例(8.6%), 其余为少量及微量瓣周反流 32 例(91.4%)。

3 讨 论

TAVR 应用于临床已有 20 余年, 它的问世极大地缓解了瓣膜病患者的痛苦, 特别是主动脉瓣膜狭窄的高龄患者, 无需开胸或体外循环即可完成主动脉瓣膜置换。随着全球人口老龄人口的增加, 我国 75 岁以上人群的比例逐年增加, 退行性瓣膜病的患者发病率逐年增多。有研究显示, 我国老年患者的 AR 发病率高于 AS^[1-3]。目前国内指南均将主动脉瓣膜狭窄定为 TAVR 手术的适应证, 同时 TAVR 也适用于合并 AR 的患者^[4-6]。而单纯 AR 患者, 由于缺乏足够的临床证据, 尚未常规推荐行 TAVR, 但有经验的心脏中心可以探索性尝试应用于 AR 患者^[1,7]。至今国内外有部分医学心脏中心尝试使用自膨式瓣膜经外周血管入路行 TAVR 治疗单纯 AR, 仅个案病例报道^[8-10]。故本研究应用自膨式瓣膜经股动脉入路行 TAVR 治疗单纯 AR 患者, 以降低开胸手术的风险和体外循环手术并发症的发生率, 从而进一步提高高龄人群的生活质量。35 例患者全部植入成功, 无死亡病例。结果发现, 术后即刻出现完全性左束支传导阻滞 14 例(40.0%), 发生率较高, 一般术后 1~3 d 内可自动转复为正常心律, AR 患者一般选择植入瓣膜应超过瓣环及左心室流出道直径, 传导束损伤与心肌近期水肿有关, 随着心肌水肿恢复后心律失常随之消失。术后三度传导阻滞 1 例(转入心内科植入永久起搏器), 发生率 2.9%, 低于既往研究球扩式瓣膜 TAVR 术后新发传导阻滞概率(5%~12%), 而既往研究自膨式瓣膜 TAVR 术后新发传导阻滞的概率可高达 24%~33%^[11-13]。

目前自膨式瓣膜在 TAVR 术治疗 AR 较 AS 难度高。主要体现在以下 3 点:(1)AR 患者结构特殊, 主动脉根部结构往往偏大, 同时满足左心室流出道、瓣环

及窦管交界 3 个锚定位置可能性较小;(2)主动脉瓣叶无钙化增厚,自膨式瓣膜无明显且固定的锚定位置,瓣膜容易移位(图 1);(3)由于根部结构较大,释放瓣膜移位,瓣周漏发生率较高,瓣中瓣植入率偏高(图 2)。目前国内外市场上有部分瓣膜适用于 AR 患者。例如,我国自主研发的 J-Valve 支架瓣膜系统对单纯 AR 患者也有很好的疗效^[14]。但是这一瓣膜系统需采用经心尖入路,无法通过经股动脉入路完成。另外有许多学者尝试应用治疗 AS 患者的 CoreValve 自膨胀支架和 Edwards 球囊扩张支架用于 AR 患者,但是效果均不理想。Testa 等^[15]回顾分析了应用 CoreValve 自膨胀支架治疗的患者 1 557 例,其中 AS 患者 1 531 例,AR 患者 26 例,AS 组支架置入成功率为 98%,而 AR 组只有 79%,AR 组术后 1 年的全因死亡率为 31%,而 AS 组为 19%。Edwards 球囊扩张支架应用于 AR 的研究较少,原因在于瓣膜释放过程中扩张的球囊完全将主动脉瓣口堵住,此时左心室产生巨大的压力,加之 AR 患者没有瓣叶钙化,极易导致球囊因血流冲击出现滑动,使得支架置入位置不准确。

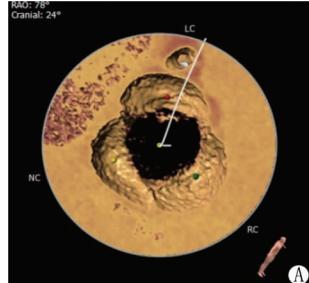


图 1 术前心脏 CTA 显示 AR 患者瓣环无钙化



图 2 术前心脏 CTA 显示心脏角度较大,呈横位

外科手术瓣周漏 (paravalvular leak, PVL) 是瓣膜置换术后的常见并发症之一,发生率为 2% ~ 17%^[16-18],TAVR 术后的瓣周反流是常见并发症之一,发生率明显高于传统的外科开胸主动脉瓣置换术 (SAVR)。既往研究证实,中量及以上的瓣周反流会影响临床结果及预后^[19]。本研究中 14 例患者采用了瓣中瓣技术将瓣周反流程度纠正为轻度反流,发生率 40.0%,较开胸主动脉瓣置换术瓣周漏发生率高。AR 患者出现瓣周反流原因有以下几点:第一,瓣环结构太大,自膨式瓣膜释放后不能封闭瓣环;第二,瓣膜释放位置过深或过浅,支架瓣膜裸区残余分流。中量以上反流多数采用瓣中瓣技术达到手术满意效果。

本研究通过应用自膨式瓣膜行 TAVR 术治疗 AR 患者,对 35 例患者逐一分析主动脉根部结构。根据主

动脉 CTA 结果,分析瓣环、左心室流出道及窦管交界大小。结合患者心脏彩色超声结果,根部结构较大不能同时满足 3 个锚定位置的患者,笔者采用术中应用相应大小球囊做预测分析,或者体外循环辅助,做好瓣中瓣植入准备(图 3)。通过分析患者指标总结以下经验:(1)AR 与 AS 患者瓣膜选择不同,因自膨式瓣膜结构的特殊性,所以选择瓣膜时需要较 CTA 瓣环测量值超出 15% ~ 20%,以便有足够的锚定力固定瓣膜。(2)如果主动脉根部结构较大,窦管交界及升主动脉太大,只有瓣环和左心室流出道符合标准,有必要连接体外循环辅助,往往这种患者左心室明显扩大,心脏呈横位,瓣膜释放过程中难以把握准确定位释放,若释放位置波动较大,可采用体外循环小流量辅助,采用“放血”疗法既将人体血放回体外循环机,使心脏容量明显减少,这样可轻易控制瓣膜准确释放。(3)瓣膜释放过程中采用慢—快—慢—快的节奏完成瓣膜释放。即瓣膜定位准确后先行缓慢释放至瓣膜 1/4 处,后超速起搏 180 次/分,快速释放至瓣膜 1/2 处,这时人工瓣膜已开始工作,如果位置良好,可以缓慢释放至瓣膜 2/3 处,术中造影确认瓣膜形态位置良好,可以快速释放瓣膜(图 4)。(4)对于结构较大,瓣环及流出道均较大,可选用最大号瓣膜,但是在瓣膜释放结束后不易快速结束手术,因为随着心脏跳动,自膨式瓣膜释放结束后,短时间内有可能发生位置移动,一定要等到超声评估结束后再做撤出导管准备。

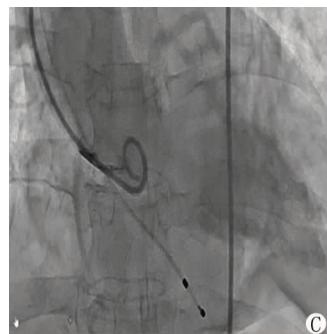


图 3 术中根部造影示大瓣环

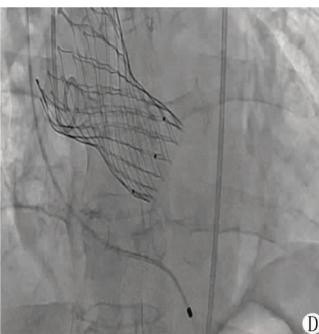


图 4 术中自膨式瓣膜释放

综上,应用自膨式瓣膜经股动脉入路行 TAVR 术治疗 AR 患者尤其是合并心功能衰竭、外科手术高风险的患者是可行的,且手术结果满意,尤其是对于主动脉根部结构较大、心脏角度较大且呈横位的患者,体外循环辅助完成瓣膜植入是非常有必要的。本研究发现术后即刻出现完全性左束支传导阻滞发生率较高,但

随着术后心肌恢复,流出道心肌水肿减轻,约 2/3 患者恢复正常心律,出现的完全性左束支阻滞并未影响患者心功能。但是本研究尚有不足:仅纳入笔者医院心脏外科单中心数据,有一定的局限性,并且纳入的患者数量有限,缺少术后远期随访结果,仍待后续更大规模的数据总结和更多的临床经验积累证明自膨式瓣膜在治疗单纯 AR 的安全性和长期有效性。此外,随着经股动脉入路 TAVR 输送系统器械和技术的不断改革创新,相信在不久的将来会出现更多的瓣膜款式和更安全的输送系统治疗 AR,使得治疗过程中的并发症进一步降低,进一步提高手术安全性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王华君:可行性分析,文献检索,统计学分析及论文撰写;吴雪达:数据收集与整理,患者随访;石凤梧、刘苏、马千里:进行论文修订,文章质量控制及审校;安景辉:提出研究构思并制订整体研究目标

参考文献

- [1] 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会. 经导管主动脉瓣置换术中国专家共识(2020 更新版)[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2020, 28(6):301-309. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-8812. 2020. 06. 001.
- [2] 中华医学会心血管病学分会结构性心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会. 中国经导管主动脉瓣置换术临床路径专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2018, 26(12):661-668. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-8812. 2018. 12. 001.
- [3] Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease [J]. Eur Heart J, 2003, 24(13):1231-1243. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
- [4] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2021, 143(5):e35-e71. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000932.
- [5] 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会, 中华医学会心血管病学分会结构性心脏病学组. 经导管主动脉瓣置换术中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(12):661-667. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-8812. 2015. 12. 001.
- [6] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Eur Heart J, 2017, 38(36):2739-2791. DOI: 10.1093/eurheartj/exh391.
- [7] 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会. 中国经导管主动脉瓣置换术临床路径专家共识(2021 版)[J].
- [8] 中国循环杂志, 2022, 37(1):12-23. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-3614. 2022. 01. 003.
- [9] 时瑞娟, 张依曼, 陈飞, 等. 经导管主动脉瓣置换术治疗高危单纯性主动脉瓣重度反流一例[J]. 华西医学, 2020, 35(4):459-462. DOI: 10.7507/1002-0179. 202003061.
- [10] 蒋巨波, 刘先宝, 高峰, 等. 经导管主动脉瓣置换术治疗白塞病合并重度主动脉瓣反流一例[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(1):71-73. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00127.
- [11] Gomes B, Bekeredjian R, Leuschner F, et al. Transfemoral aortic valve replacement for severe aortic valve regurgitation in a patient with a pulsatile-flow biventricular assist device[J]. ESC Heart Fail, 2019, 6(1):217-221. DOI: 10.1002/eihf2.12384.
- [12] Bax JJ, Delgado V, Bapat V, et al. Open issues in transcatheter aortic valve implantation . Part 2 : procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation [J]. Eur Heart J, 2014, 35(38):2639-2654. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu257.
- [13] Siontis GC, Jüni P, Pilgrim T, et al . Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR : A meta analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(2):129-140. DOI: 10.1016/j.jacc. 2014. 04. 033.
- [14] Tarantini G, Mojoli M, Purita P, et al . Unravelling the (arte) fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve[J]. EuroIntervention, 2015, 11(3):343-350. DOI: 10.4244/EIJY14M11_06. PMID: 25405801.
- [15] Liu H, Yang Y, Wang W, et al. Transapical transcatheter aortic valve replacement for aortic regurgitation with a second-generation heart valve[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 156(1):106-116. DOI: 10.1016/j.jtcvs. 2017. 12. 150.
- [16] Testa L, Latib A, Rossi ML, et al. CoreValve implantation for severe aortic regurgitation: A multicentre registry [J]. EuroIntervention, 2014, 10(6):739-745. DOI: 10.4244/EIJV10I6A127.
- [17] Kinno M, Raissi SR, Olson KA, et al. Three-dimensional echocardiography in the evaluation and management of paravalvular regurgitation[J]. Echocardiography, 2018, 35(12):2056-2070. DOI: 10.1111/echo. 14194.
- [18] 陈宗皓, 张海波, 李岩, 等. 术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平与心脏瓣膜置换术后急性肾损伤发生的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(8):809-814. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 08. 007.
- [19] 谭威, 李儒正, 邢杰, 等. 心脏瓣膜病置换术同期行冠状动脉搭桥术 116 例临床分析[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(9):943-946. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2017. 09. 020.
- [20] Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U. K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(20):2130-2138. DOI: 10.1016/j.jacc. 2011. 08. 050.

(收稿日期:2024-01-13)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 006

论著 · 临床

老年急性脑梗死患者血清 circTTC3 和 miR-138-5p 水平变化及意义

古红, 张奕玲, 赵宇, 张婷, 沈恺



基金项目: 四川省自然科学基金资助项目(2022NSFSC1463)

作者单位: 610000 成都, 四川大学华西医院老年医学中心/干部医疗科(古红), 神经内科(张奕玲、赵宇), 老年内科(张婷), 血液科(沈恺)

通信作者: 沈恺, E-mail: 545235787@qq.com

【摘要】 目的 探究老年急性脑梗死(ACI)患者血清环状 RNA TTC3(circTTC3)和微小 RNA-138-5p(miR-138-5p)水平变化及意义。**方法** 选取 2021 年 9 月—2023 年 9 月四川大学华西医院老年医学中心/干部医疗科诊治老年 ACI 患者 128 例(ACI 组), 根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)分为轻度亚组 42 例、中度亚组 49 例和重度亚组 37 例, 同期医院门诊体检的健康人员 120 例作为健康对照组; 采用实时荧光定量 PCR 法测定血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平, Pearson 法分析老年 ACI 患者血清 circTTC3 和 miR-138-5p 的相关性, Spearman 法分析老年 ACI 患者血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平与 NIHSS 评分相关性, 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平对老年 ACI 患者神经缺损程度的诊断价值。**结果** 与健康对照组比较, ACI 组血清 circTTC3 表达水平升高, miR-138-5p 降低($t/P = 17.207/ < 0.001, 16.239/ < 0.001$)。血清 circTTC3 水平比较, 轻度亚组 < 中度亚组 < 重度亚组, miR-138-5p 表达水平比较, 轻度亚组 > 中度亚组 > 重度亚组($F/P = 26.579/ < 0.001, 105.935/ < 0.001$)。老年 ACI 患者血清 circTTC3 表达水平与 NIHSS 评分呈正相关($r = 0.521, P < 0.001$), 与大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)血流速度呈负相关($r = -0.425, -0.392, P$ 均 < 0.001); miR-138-5p 表达水平与 NIHSS 评分呈负相关($r = -0.785, P < 0.001$), 与 MCA、ACA 血流速度呈正相关($r = 0.571, 0.635, P$ 均 < 0.001)。circTTC3、miR-138-5p 及二者联合诊断 ACI 神经缺损程度的 AUC 分别为 0.817、0.810、0.878, 二者联合诊断价值优于单独诊断($Z/P = 2.106/0.035, 2.406/0.016$)。**结论** 老年 ACI 患者血清 circTTC3 表达水平升高, miR-138-5p 表达水平降低, 二者与患者病情的严重程度密切相关, 可能作为 ACI 病情诊断、治疗相关的作用靶点。

【关键词】 急性脑梗死; 环状 RNA TTC3; 微小 RNA-138-5p; 神经功能; 老年人

【中图分类号】 R743.3; R446.11⁺²

【文献标识码】 A

Changes and significance of serum circTTC3 and miR-138-5p levels in elderly patients with acute cerebral infarction

Gu Hong*, Zhang Yiling, Zhao Yu, Zhang Ting, Shen Kai. * Geriatrics Center, West China Hospital of Sichuan University, Sichuan Province, Chengdu 610000, China

Funding program: Sichuan Natural Science Foundation (2022NSFSC1463)

Corresponding author: Shen Kai, E-mail: 545235787@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the changes and significance of serum cyclic RNA TTC3 (circTTC3) and microRNA-138-5p (miR-138-5p) levels in elderly patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** From September 2021 to September 2023, the Geriatric Medicine Center/Cadre Medical Department of West China Hospital of Sichuan University treated 128 elderly patients with ACI (ACI group), according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), elderly ACI patients were separated into a mild group of 42 cases, a moderate group of 49 cases, and a severe group of 37 cases, meantime, 120 healthy individuals who came to the outpatient clinic for physical examination were regarded as a control group, real-time fluorescence quantitative PCR method was applied to determine the expression levels of circTTC3 and miR-138-5p in serum, Pearson method was applied to analyze the correlation between serum circTTC3 and miR-138-5p in elderly ACI patients, Spearman method was applied to analyze the correlation between serum circTTC3 and miR-138-5p levels and NIHSS scores in elderly ACI patients, ROC curve was applied to analyze the diagnostic value of serum circTTC3

and miR-138-5p expression levels in elderly ACI patients. **Results** Compared with the control group, the expression level of circTTC3 in serum of ACI group was increased, and miR-138-5p was decreased ($t/P = 17.207 / < 0.001, 16.239 / < 0.001$). The serum circTTC3 level in mild subgroup was lower than that in moderate subgroup than that in severe subgroup, and the expression level of miR-138-5p in mild subgroup was higher than that in moderate subgroup than that in severe subgroup ($F/P = 26.579 / < 0.001, 105.935 / < 0.001$). Serum circTTC3 expression level in elderly ACI patients was positively correlated with NIHSS score ($r = 0.521, P < 0.001$), and negatively correlated with MCA and ACA ($r = -0.425, -0.392$, all $P < 0.001$). The expression level of miR-138-5p was negatively correlated with NIHSS score ($r = -0.785, P < 0.001$), and positively correlated with MCA and ACA ($r = 0.571, 0.635$, all $P < 0.001$). The AUC of circTTC3, miR-138-5p and combined Mir-138-5P in the diagnosis of ACI nerve defect was 0.817, 0.810 and 0.878, respectively, and the combined diagnosis value was better than that of single diagnosis ($Z = 2.106, 2.406, P = 0.035, 0.016$). **Conclusion** The expression levels of circTTC3 and miR-138-5p in the serum of elderly ACI patients increase, and the expression levels of miR-138-5p decrease. The two are closely related to the severity of condition and may serve as targets for the diagnosis and treatment of ACI.

[Key words] Acute cerebral infarction; Circular RNA TTC3; MicroRNA-138-5p; Neurological function; Elderly

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是全球范围内使患者死亡的第一大病理原因,其致残和致死率可能给社会和家庭带来沉重负担^[1-2]。因此,寻找对ACI早期诊断和治疗相关的血清标志物对于抑制该病的发展至关重要。环状RNA是一类非编码的RNA,在疾病基因调控中的作用获得了广泛的研究^[3]。环状RNA TTC3(circTTC3)在各种疾病中的研究较少,最近研究发现circTTC3能够参与缺氧损伤的调控,在发生心肌缺血再灌注损伤小鼠模型中表达上调,促进病情发展^[4]。微小RNA(miRNA)在调控心脑血管疾病、炎性反应等方面发挥重要作用^[5]。miRNAs在神经发育和神经发生等脑功能中起关键作用^[6]。Deng等^[7]的研究显示,微小RNA-138-5p(miR-138-5p)表达下调能够抑制缺氧和葡萄糖剥夺损伤的星形胶质细胞的增殖和迁移,促进细胞凋亡和炎性反应。但目前关于circTTC3和miR-138-5p在老年ACI患者血清中的表达变化以及与神经缺损严重程度的关系尚未进行系统论述。因此,本研究通过测定老年ACI患者血清中circTTC3和miR-138-5p表达水平变化,分析其与神经缺损程度的关系以及对ACI病情的诊断价值,旨在为老年ACI患者的病情诊断以及治疗提供新的靶点,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年9月—2023年9月四川大学华西医院老年医学中心/干部医疗科诊治老年ACI患者128例(ACI组),男72例,女56例,年龄60~88(70.25 ± 7.36)岁;平均病程(8.15 ± 1.33)h;发病诱因:情绪剧烈波动56例,劳累40例,精神紧张23例,其他9例;基础病:高血压21例,糖尿病14例,高血脂18例;吸烟68例,饮酒80例;病变部位:脑大

动脉和颈内动脉主干68例,脑部深穿支动脉60例;有家族遗传史4例。同期医院门诊体检的健康人员120例作为健康对照组,男69例,女51例,年龄61~86(69.35 ± 7.84)岁;2组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过(2021-0818),受试者及家属均知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①ACI诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中诊断标准^[8];②年龄≥60岁;③所有ACI患者均为首次发病。(2)排除标准:①合并有严重颅脑损伤患者;②合并有严重血液系统疾病患者;③合并有恶性肿瘤患者;④合并有严重心功能、肝肾功能障碍患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清circTTC3和miR-138-5p表达水平测定:于ACI患者入院和健康人员体检当日清晨抽取空腹静脉血3ml,静置(室温)15min后,离心收集上层血清,于-80℃条件下冻存备检。采用实时荧光定量PCR法测定血清circTTC3和miR-138-5p表达水平。采用TRIzol试剂(北京普利莱基因技术有限公司,货号R1030)进行总RNA提取,按照逆转录试剂盒PrimeScript™ RT(日本Takara公司,货号RR037A)说明书进行反转录合成cDNA。引物序列见表1。分别以GAPDH和U6为内参进行PCR扩增, $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行计算circTTC3和miR-138-5p相对表达水平。所有实验至少重复3次。

1.3.2 NIHSS评分:按照美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)对老年ACI患者入组时神经系统缺损进行评分,分为轻度神经功能障碍(<4分)、中度神经功能障碍(4~15

分)、重度神经功能障碍(>15 分)^[9],并将老年 ACI 患者分为轻度亚组 42 例、中度亚组 49 例和重度亚组 37 例。

表 1 circTTC3 和 miR-138-5p 引物序列

Tab. 1 CircTTC3 and miR-138-5p primer sequences

| 基 因 | 上游引物 | 下述引物 |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|
| circTTC3 | 5'-CACGATTGCATCCCTG-TGTG-3' | 5'-ACTGTCACGTTCAAGAT-CACT-3' |
| miR-138-5p | 5'-AGTCTGGTGTGAA-TCAGGC-3' | 5'-AACATGTACAGTCCATG-GATG-3' |
| GAPDH | 5'-AAGCCACCCCACCTCT-CTCTAA-3' | 5'-AATGCTATCACCTCCCC-TGTGT-3' |
| U6 | 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-A-3' | 5'-AACGCTTCACGAATTG-CGT-3' |

1.3.3 血流检测:老年 ACI 患者入组时,采用经颅多普勒超声检测大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)血流速度。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,3 组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-q 检验; Pearson 法分析老年 ACI 患者血清 circTTC3 和 miR-138-5p 的相关性; Spearman 法分析老年 ACI 患者血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平与 NIHSS 评分相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平对老年 ACI 患者神经缺损程度的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平比较 与健康对照组比较,ACI 组血清 circTTC3 表达水平升高,miR-138-5p 降低($P < 0.01$),见表 2。

表 2 健康对照组与 ACI 组血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum circTTC3 and miR-138-5p expression levels between healthy control group and ACI group

| 组 别 | 例数 | circTTC3 | miR-138-5p |
|------------|-----|-------------|-------------|
| 健康对照组 | 120 | 1.02 ± 0.20 | 1.05 ± 0.24 |
| ACI 组 | 128 | 1.69 ± 0.38 | 0.64 ± 0.15 |
| <i>t</i> 值 | | 17.207 | 16.239 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 circTTC3 和 miR-138-5p 靶向关系预测 经 ENCORI 数据库(<https://rnasysu.com/encori/agoClipRNA.php?source=mRNA>)查询,circTTC3 和 miR-138-5p 存在特异性结合位点,见图 1。

Target: 5' GUGUCAGAUUCAUCUUCAGCACCAGCU 3'

 ||| : ||||| : ||| : |||||

miRNA : 3' GCCGGACUAAGU---GUUGUGGUCGA 5'

图 1 circTTC3 和 miR-138-5p 靶向结合位点预测

Fig. 1 Prediction of target binding sites for circTTC3 and miR-138-5p

2.3 老年 ACI 患者不同亚组血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平比较 血清 circTTC3 水平比较,轻度亚组 < 中度亚组 < 重度亚组,miR-138-5p 表达水平比较轻度亚组 > 中度亚组 > 重度亚组(P 均 < 0.01),见表 3。

表 3 老年 ACI 患者不同亚组血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum circTTC3 and miR-138-5p expression levels in elderly ACI patients in 3 subgroups

| 组 别 | 例数 | circTTC3 | miR-138-5p |
|------------|----|-------------|-------------|
| 轻度亚组 | 42 | 1.55 ± 0.16 | 0.76 ± 0.08 |
| 中度亚组 | 49 | 1.70 ± 0.18 | 0.63 ± 0.07 |
| 重度亚组 | 37 | 1.84 ± 0.19 | 0.52 ± 0.07 |
| <i>F</i> 值 | | 26.579 | 105.935 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.4 老年 ACI 患者不同亚组血流速度比较 MCA、ACA 血流速度比较,轻度亚组 > 中度亚组 > 重度亚组(P 均 < 0.01),见表 4。

表 4 老年 ACI 患者不同亚组血流速度比较 ($\bar{x} \pm s, \text{cm/s}$)

Tab. 4 Comparison of blood flow velocity in elderly ACI patients in 3 subgroups

| 组 别 | 例数 | MCA | ACA |
|------------|----|--------------|--------------|
| 轻度亚组 | 42 | 53.17 ± 6.19 | 43.17 ± 5.91 |
| 中度亚组 | 49 | 42.19 ± 5.47 | 35.18 ± 4.86 |
| 重度亚组 | 37 | 33.53 ± 4.21 | 29.54 ± 3.15 |
| <i>F</i> 值 | | 131.741 | 79.807 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.5 血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平与 NIHSS 评分、血流速度的相关性 老年 ACI 患者血清中 circTTC3 表达水平与 NIHSS 评分呈正相关,与 MCA、ACA 血流速度呈负相关;miR-138-5p 表达水平与 NIHSS 评分呈负相关,与 MCA、ACA 血流速度呈正相关($P < 0.01$),见表 5。

2.6 血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平诊断老年 ACI 神经缺损程度的价值 绘制血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平诊断老年 ACI 神经缺损程度的

表 5 血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平与 NIHSS 评分及血流速度的相关性

Tab. 5 Correlation between serum circTTC3 and miR-138-5p expression levels and NIHSS score and blood flow velocity

| 项 目 | circTTC3 | | miR-138-5p | |
|----------|----------|--------|------------|--------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| NIHSS 评分 | 0.521 | <0.001 | -0.785 | <0.001 |
| MCA 血流速度 | -0.425 | <0.001 | 0.571 | <0.001 |
| ACA 血流速度 | -0.392 | <0.001 | 0.635 | <0.001 |

价值 ROC 曲线，并计算曲线下面积(AUC)，结果显示：circTTC3、miR-138-5p 及二者联合诊断 ACI 患者神经缺损程度的 AUC 分别为 0.817、0.810、0.878，二者联合诊断价值优于单独诊断($Z = 2.106, 2.406, P = 0.035, 0.016$)，见图 2、表 6。

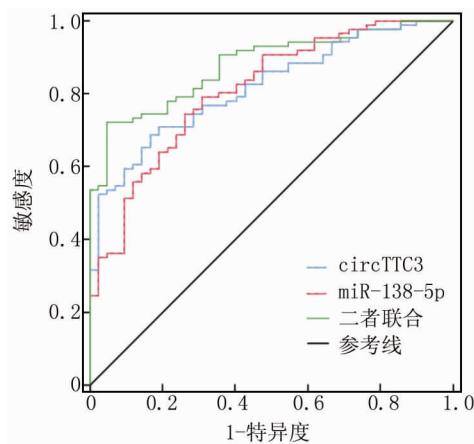


图 2 血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平诊断老年 ACI 神经缺损程度的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of serum circTTC3 and miR-138-5p expression levels for diagnosing the degree of ACI nerve defect in elderly patients

表 6 血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平诊断老年 ACI 神经缺损程度的价值分析

Tab. 6 Value analysis of serum circTTC3 and miR-138-5p expression levels in diagnosing the degree of ACI nerve defect in elderly patients

| 指 标 | 截断值 | AUC | 95% CI | 敏 感 度 | 特 异 度 | 约登 指数 |
|------------|------|-------|---------------|-------|-------|-------|
| circTTC3 | 1.68 | 0.817 | 0.739 ~ 0.880 | 0.651 | 0.857 | 0.508 |
| miR-138-5p | 0.66 | 0.810 | 0.731 ~ 0.874 | 0.733 | 0.738 | 0.471 |
| 二者联合 | | 0.878 | 0.808 ~ 0.929 | 0.721 | 0.952 | 0.673 |

3 讨 论

ACI 是一种临幊上较为常见的脑部血管疾病，其

发生主要是由于高血压、糖尿病等多种病因引起的脑部血液循环障碍，脑组织缺氧、缺血导致脑组织出现局部坏死及神经功能缺损，老年人是主要的发病群体^[10-11]。随着基因诊断技术的不断进步，血清基因诊断是早期发现 ACI 较为灵敏的诊断手段，对其早干預、早治疗具有重要意义。

环状 RNA(circRNAs)已经被确定为一种没有 5'-3'聚腺苷化或极性尾部的环状结构的关键调控 RNA，其中一个重要生物学功能是充当分子海绵，在短时间内显著改变 miRNA 水平，与缺血性脑卒中或急性脑梗死密切相关^[12]。据报道，circRNAs 能够调节缺血性脑卒中后神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的功能恢复^[13]。Yu 等^[14]研究显示，circTTC3 能够通过下调 miR-449a 保护细胞免受缺氧损伤。Yang 等^[15]通过建立大脑中动脉闭塞/抑制和缺氧缺糖再灌注小鼠模型，发现这 2 种类型小鼠的星形胶质细胞中 circTTC3 的表达上调，这导致 NSCs 功能障碍，促使星形胶质细胞损伤。提示 circTTC3 在多种疾病中均可发挥重要作用。本研究显示，ACI 组血清 circTTC3 高表达，且神经缺损程度越严重其水平越高，与 NIHSS 评分、MCA、ACA 血流速度均显著相关，提示 circTTC3 可能与 ACI 的发生及病情进展有关，且与患者的神经缺损及脑血流水平均在一定程度上具有相关性，推测 circTTC3 表达上调能够抑制 NSCs 的增殖和分化，促使 ACI 患者脑缺血再灌注损伤，加重 ACI 病情。

miRNAs 作为一种单链的非编码 RNA，能够通过与靶基因(mRNA)结合参与到调控相关基因的转录后表达水平^[16]。既往研究发现，miRNAs 在 ACI 患者血清中异常表达，能够作为疾病诊断以及预后评估的标志物^[17-19]。Tang 等^[20]研究显示 miR-138 对脑缺血再灌注损伤大鼠模型具有保护作用。Li 等^[21]通过大脑动脉闭塞和缺氧缺糖再灌注小鼠模型进行体外实验，发现 miR-138-5p 能够被 lncRNA H19 负调控，下调 miR-138-5p 表达并作用于其靶标 p65(核因子 NF-κB p65 亚基)，从而促进缺血再灌注损伤诱导的炎性反应，加重缺血性卒中的神经损伤。然而关于 miR-138-5p 在 ACI 患者血清中的表达变化的研究较少。本研究结果显示，ACI 组血清 miR-138-5p 低表达，且随神经缺损程度的增加而降低，与 NIHSS 评分及 MCA、ACA 血流速度均具有相关性，提示 miR-138-5p 可能参与老年 ACI 的发生发展，且其与 ACI 患者的神经缺损严重程度及脑血流速度均有关，推测可能是 miR-138-5p 表达下调，其对脑缺血再灌注损伤的保护作用被抑制，从而增强了炎性因子的分泌及释放，促进 ACI 病

情发展。

环状 RNA 可以与特定的 miRNA 相互作用, 阻止 miRNA 的翻译, 这一过程涉及细胞增殖、凋亡、自噬等生物学过程和心血管疾病、神经系统疾病、癌症等疾病的病理过程^[22-24]。Hu 等^[25]的研究发现环状 RNA Cdr1as 通过 PARP 和 SP1 抑制 miR-7a 表达, 在心肌梗死损伤加重时诱导心肌细胞凋亡。本研究首先通过网站预测发现 circTTC3 和 miR-138-5p 之间存在靶向关系, 又进行了相关性分析, 结果表明血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平呈负相关, 提示 miR-138-5p 可能是 circTTC3 的负调控因子。因此, 本研究推测 circTTC3 通过靶向负调控 miR-138-5p 表达以参与 ACI 病情进展, circTTC3 表达水平升高, 与 miR-138-5p 特定位点相结合, 抑制其翻译过程, 从而抑制了对脑缺血再灌注损伤的保护作用, 增强 NSCs 功能障碍, 导致神经缺损程度增加。同时, 本研究构建 ROC 曲线探究血清 circTTC3 和 miR-138-5p 在 ACI 患者中的临床应用价值, 结果显示, circTTC3 和 miR-138-5p 对 ACI 患者的神经缺损程度具有一定的诊断价值, 提示二者可能作为 ACI 患者病情发展进程评估的标志物。

综上, 老年 ACI 患者血清 circTTC3 表达水平升高, miR-138-5p 表达水平降低, 二者与患者病情的严重程度密切相关, 可能作为 ACI 神经缺损程度诊断、治疗相关的作用靶点。本研究中样本量较少, 研究结果可能存在一定的偏差, 有待增加样本量作更深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

古红:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张奕玲、赵宇:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张婷:进行统计学分析;沈恺:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] 聂晓慧,薛茜,寇文辉,等.急性脑梗死患者外周血 LncRNA-NEAT1,miR-93-5p 表达水平及临床意义[J].现代检验医学杂志,2022,37(6):94-98. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.017.
- [2] 张燕,谢曙光,韩能.急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶和同型半胱氨酸水平变化及其临床意义[J].临床与病理杂志,2021,41(2):304-309. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.010.
- [3] Huang Z,Ma W,Xiao J,et al. CircRNA_0092516 regulates chondrocyte proliferation and apoptosis in osteoarthritis through the miR-337-3p/PTEN axis [J]. Biochem, 2021, 169 (4): 467-475. DOI: 10.1093/jb/mvaa119.
- [4] Cai L,Qi B,Wu X,et al. Circular RNA Ttc3 regulates cardiac function after myocardial infarction by sponging miR-15b [J]. Mol Cell Cardiol, 2019, 130 (1): 10-22. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.03.007.
- [5] Gugliandolo A,Silvestro S,Sindona C,et al. MiRNA: Involvement of the mapk pathway in ischemic stroke. A promising therapeutic target [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57 (10): 1053-1068. DOI: 10.3390/medicina57101053.
- [6] Liu Y,Li Y,Zang J,et al. Circogdh is a penumbra biomarker and therapeutic target in acute ischemic stroke [J]. Circ Res, 2022, 130 (6): 907-924. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.319412.
- [7] Deng Y,Chen D,Gao F,et al. Exosomes derived from microRNA-138-5p-overexpressing bone marrow-derived mesenchymal stem cells confer neuroprotection to astrocytes following ischemic stroke via inhibition of LCN2 [J]. Biol Eng,2019,13(1):71-88. DOI:10.1186/s13036-019-0193-0.
- [8] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.04.016.
- [9] 梁磊,赵跃华,骆嵩,等.急性脑梗死患者外周血 miR-34c 的表达情况及临床意义[J].安徽医学,2022,43(6):629-633. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.06.002.
- [10] Guan Y,Wang P,Wang Q,et al. Separability of acute cerebral infarction lesions in ct based radiomics:Toward artificial intelligence-assisted diagnosis [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020 (1): 1-8. DOI: 10.1155/2020/8864756.
- [11] 骆嵩,屈洪党,刘晓林,等. miR-34c 在急性脑梗死患者血清中的表达[J].中国老年学杂志,2021,41(6):1136-1138. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.06.005.
- [12] Zang J,Lu D,Xu A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: An important part of circRNA maintenance and function [J]. Neurosci Res,2020,98(1):87-97. DOI:10.1002/jnr.24356.
- [13] Wang G,Han B,Shen L,et al. Silencing of circular RNA HIPK2 in neural stem cells enhances functional recovery following ischaemic stroke [J]. EbioMedicine,2020,52(1):1-14. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102660.
- [14] Yu L,Wang Q,Liu N,et al. Circular RNA circ-Ttc3 protects HaCaT cells from hypoxic injury by downregulation of miR-449a [J]. IUBMB Life, 2020, 72 (3): 505-514. DOI:10.1002/iub.2236.
- [15] Yang B,Zang L,Cui J,et al. Circular RNA TTC3 regulates cerebral ischemia-reperfusion injury and neural stem cells by miR-372-3p/TLR4 axis in cerebral infarction [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12 (1): 125-135. DOI:10.1186/s13287-021-02187-y.
- [16] Madadi S,Saidijam M,Yavari B,et al. Downregulation of serum miR-106b: A potential biomarker for Alzheimer disease [J]. Arch Physiol Biochem, 2022, 128 (4): 875-879. DOI: 10.1080/13813455.2020.1734842.
- [17] Xu P,Xin J,Song L,et al. Serum miR-133 as a potential biomarker in acute cerebral infarction patients [J]. Clin Lab, 2020, 66 (10): 1-10. DOI:10.7754/Clin. Lab. 2019.190933.
- [18] Zhao P,Xu E,Yuan R,et al. The predictive value of contrast-enhanced ultrasound combined with serum miR-124 level in acute cerebral infarction and their correlation with the contrast enhancement of carotid atherosclerotic plaque [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18 (1):1397-1403. DOI:10.2147/NDT.S372557. (下转 547 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 007

论著 · 临床

血清 HMGA2、P-gp 与老年进展性脑梗死患者预后相关研究

孙一鸣, 王翠, 尹文超, 徐晓琳, 付煜颖



基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目(2020-ZD-231)

作者单位: 116033 辽宁省大连市中心医院神经内科

通信作者: 王翠, E-mail: 1902579879@qq.com

【摘要】 目的 探讨血清高迁移率族蛋白 A2(HMGA2)、P-糖蛋白(P-gp)在老年进展性脑梗死患者中的表达水平及其与预后的关系。**方法** 收集 2020 年 2 月—2023 年 2 月大连市中心医院神经内科收治老年进展性脑梗死患者 67 例为进展组, 老年非进展性脑梗死患者 79 例为非进展组; 进展组根据治疗后 3 个月神经功能恢复情况分为预后良好亚组($n = 39$, mRS 评分 0~2 分)和预后不良亚组($n = 28$, mRS 评分 3~6 分)。采用酶联免疫吸附法检测血清 HMGA2、P-gp 水平, Pearson 积矩相关分析血清 HMGA2、P-gp 与 NIHSS 评分的关系, Logistic 回归分析进展性脑梗死患者预后不良的影响因素, 受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 HMGA2、P-gp 对预后不良的预测价值。**结果** 进展组血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分高于非进展组($t/P = 13.672/ < 0.001, 8.095/ < 0.001, 8.226/ < 0.001$)。进展性脑梗死患者血清 HMGA2、P-gp 与 NIHSS 评分均呈正相关($r/P = 0.732/ < 0.001, 0.708/ < 0.001$); 预后不良亚组患者年龄大于预后良好亚组, 血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分高于预后良好亚组($t/P = 5.092/ < 0.001, 5.103/ < 0.001, 4.449/ < 0.001, 2.357/ 0.021$)。多因素 Logistic 回归结果显示, 高龄和血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分升高是进展性脑梗死患者预后不良独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.429(1.093 \sim 1.869), 1.288(1.082 \sim 1.533), 1.586(1.161 \sim 2.165), 1.483(1.120 \sim 1.963)$]; 血清 HMGA2、P-gp 及二者联合预测进展性脑梗死患者预后不良的 AUC 分别为 0.738、0.740、0.895, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P = 2.031/0.002, 2.006/0.003$)。**结论** 血清 HMGA2、P-gp 在老年进展性脑梗死患者中异常升高, 并与病情严重程度以及预后不良有关, 早期联合检测两项指标可预测患者预后不良风险发生。

【关键词】 进展性脑梗死; 高迁移率族蛋白 A2; P-糖蛋白; 神经功能缺损评分; 预后; 老年人

【中图分类号】 R743.33

【文献标识码】 A

Study on the association of serum HMGA2, P-gp with prognosis in elderly patients with progressive cerebral infarction

Sun Yiming, Wang Cui, Yin Wenchao, Xu Xiaolin, Fu Yuying. Department of Neurology, Dalian Central Hospital, Liaoning Province, Dalian 116033, China

Funding program: Liaoning Provincial Natural Science Foundation (2020-ZD-231)

Corresponding author: Wang Cui, E-mail: 1902579879@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels of serum high mobility group protein A2 (HMGA2) and P-glycoprotein (P-gp) in elderly patients with progressive cerebral infarction and their relationship with prognosis. **Methods**

A total of 67 elderly patients with progressive cerebral infarction and 79 elderly patients with non-progressive cerebral infarction admitted to the Department of Neurology of Dalian Central Hospital from February 2020 to February 2023 were selected as the progressive group and the non-progressive group, respectively. According to the neurological recovery at 3 months after treatment, the progressive group was divided into good prognosis subgroup ($n = 39$, mRS Score 0~2) and poor prognosis subgroup ($n = 28$, mRS Score 3~6). Serum HMGA2 and P-gp levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson product-moment correlation analysis was used to analyze the relationship between serum HMGA2, P-gp and NIHSS score. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with progressive cerebral infarction. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum HMGA2 and P-gp for poor prognosis. **Results** The levels of serum HMGA2 and P-gp and NIHSS score in the progression group were higher than those in the non-progression group ($t/P = 13.672/ < 0.001, 8.095/ < 0.001,$

8.226/ <0.001)。The serum levels of HMGA2 and P-gp were positively correlated with NIHSS score in patients with progressive cerebral infarction ($r/P=0.732/\text{<0.001}$, $0.708/\text{<0.001}$)。The patients in the poor prognosis subgroup were older than those in the good prognosis subgroup, and the serum HMGA2 and P-gp levels and NIHSS condition were higher than those in the good prognosis subgroup ($t/P=5.092/\text{<0.001}$, $5.103/\text{<0.001}$, $4.449/\text{<0.001}$, $2.357/0.021$)。Multivariate logistic regression analysis showed that, advanced age, elevated serum HMGA2, P-gp levels and NIHSS score were independent risk factors for poor prognosis in patients with progressive cerebral infarction [OR(95% CI) = 1.429 (1.093 – 1.869), 1.288 (1.082 – 1.533); 1.586 (1.161 – 2.165), 1.483 (1.120 – 1.963)]；The AUC of serum HMGA2, P-gp and their combination in predicting poor prognosis of patients with progressive cerebral infarction were 0.738, 0.740 and 0.895, respectively, and the combination of HMGA2 and P-gp was better than each of them alone ($Z=2.031$, 2.006 , $P=0.002$, 0.003)。Conclusion Serum HMGA2 and P-gp levels are abnormally elevated in elderly patients with progressive cerebral infarction, and are related to the severity of the disease and poor prognosis. Early combined detection of the two indicators can predict the risk of poor prognosis in patients, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

[Key words] Progressive cerebral infarction; High mobility group protein A2; P-glycoprotein; NIHSS score; Prognosis; Elderly

进展性脑梗死是脑梗死发生后局限性脑缺血及神经功能缺损症状渐进式发展且病情持续加重的过程，致残致死率高、预后差^[1-3]。早期预测并制定针对性干预措施，可控制疾病进展，改善预后。高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group protein A2, HMGA2) 是一种结构性转录因子，参与细胞生长、增殖和分化等过程，在正常人体中不表达或呈低水平表达，异常表达可激活炎性细胞释放促炎因子，诱发并放大炎性反应，介导动脉粥样硬化性心脏病等炎性疾病发生发展^[4]。自发性脑出血患者 HMGA2 表达上调并与病情严重性及预后相关^[5]。P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 广泛存在于人体多个器官组织，通过调控炎性反应中内皮细胞、中性粒细胞与血小板之间黏附而参与炎性反应^[6]。P-gp 还存在于脑内血脑屏障毛细血管内皮细胞中，在癫痫及脑缺血患者中表达上调^[7-8]。本研究旨在探讨血清 HMGA2 和 P-gp 在老年进展性脑梗死患者中的表达及其与预后不良的关系，报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2020 年 2 月—2023 年 2 月大连市中心医院神经内科收治老年进展性脑梗死患者 67 例作为进展组，并选择医院同期收治的老年非进展性脑梗死患者 79 例为非进展组。所有患者均经头颅 CT 或 MR 等影像学检查确诊，并符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9] 诊断标准。进展性脑梗死诊断标准^[10]：急性脑梗死发病后 3 d 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分较发病后 1 d 升高 ≥ 2 分；非进展性脑梗死诊断标准：发病后 3 d 与发病后 1 d 的 NIHSS 评分相比升高 < 2 分。进展组与非进展组性别、年龄、体质质量指数等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (20191206004)，

患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准：①患者年龄 ≥ 60 岁；②首次发病且发病至入院时间 < 24 h；③患者入院后均接受急性脑梗死的规范化治疗；④患者临床病历资料完整，且出院后均完成定期随访。(2) 排除标准：①心脏功能不全及肝、肾功能不全者；②急、慢性炎性反应性疾病及自身免疫性疾病患者；③代谢紊乱、充血性心力衰竭、心肌梗死等诱发的进展性脑梗死患者；④梗死后脑出血、出血性脑梗死、腔隙性脑梗死以及无症状性脑出血患者；⑤近 3 个月内有脑外伤史患者；⑥其他脑部疾病患者；⑦恶性肿瘤及精神疾病患者；⑧患者治疗过程中病情突然加重或中途死亡患者；⑨其他研究者认为需要排除的对象。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 HMGA2、P-gp 水平检测：采集患者清晨空腹肘静脉血 4 ml 并在室温下静置 1 h，离心留取血清并保存在 -80°C 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 HMGA2、P-gp 水平，检测仪器为美国赛默飞公司的 Varioskan LUX 多功能酶标仪，HMGA2 试剂盒由南京诺唯赞医疗科技有限公司提供，P-gp 试剂盒购自于上海生物科技有限公司。

1.3.2 神经功能评估：采用 NIHSS 评估患者入院时的神经功能受损情况，量表总分为 42 分，得分越高则神经功能受损越严重^[11]。

1.3.3 随访及预后评估：所有患者均进行定期随访，随访方式包括门诊和电话随访，自发病之日起，所有患者至少随访到发病后 90 d，采用改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS)^[12] 评估患者发病后 90 d 神经功能恢复情况。mRS 总分为 6 分，0 ~ 2 分为预后良好，3 ~ 6 分为预后不良。

表 1 进展组和非进展组脑梗死患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between progressive and non progressive stroke patients

| 项目 | | 非进展组(n=79) | 进展组(n=67) | t/χ ² 值 | P 值 |
|---|----------|--------------|--------------|--------------------|---------|
| 性别[例(%)] | 男 | 51(64.56) | 37(55.22) | 1.319 | 0.251 |
| | 女 | 28(35.44) | 30(44.78) | | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | | 65.97 ± 7.85 | 67.23 ± 8.16 | 0.952 | 0.344 |
| 体质质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | | 23.01 ± 3.34 | 23.65 ± 2.87 | 1.239 | 0.221 |
| 发病至入院时间($\bar{x} \pm s$, h) | | 7.10 ± 1.52 | 7.23 ± 1.64 | 0.503 | 0.620 |
| 高血压史[例(%)] | | 30(37.97) | 35(52.24) | 2.986 | 0.084 |
| 高血脂史[例(%)] | | 12(15.19) | 17(25.37) | 2.361 | 0.124 |
| 吸烟史[例(%)] | | 34(43.04) | 31(46.27) | 0.152 | 0.696 |
| 饮酒史[例(%)] | | 39(49.37) | 37(55.22) | 0.503 | 0.480 |
| 脑梗死家族遗传史[例(%)] | | 7(8.86) | 3(4.48) | - | 0.344 * |
| 梗死部位[例(%)] | 基底核 | 38(48.10) | 29(43.28) | 1.767 | 0.413 |
| | 丘脑 | 29(36.71) | 22(32.84) | | |
| | 脑叶 | 12(15.19) | 16(23.88) | | |
| 诱因[例(%)] | 大动脉粥样硬化性 | 37(46.84) | 39(58.21) | 1.908 | 0.592 |
| | 小动脉闭塞性 | 12(15.19) | 8(10.13) | | |
| | 心源性栓塞性 | 25(31.65) | 17(25.37) | | |
| | 脑分水岭 | 5(6.33) | 3(4.48) | | |
| 并发症[例(%)] | 脑水肿 | 4(5.06) | 4(5.97) | - | 1.000 * |
| | 脑疝 | 0 | 2(2.99) | - | 0.209 * |

注: * 采用 Fisher 确切概率法检验。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 比较采用成组 t 检验; 计量资料以频数或率(%)描述, 比较采用 χ^2 检验; Pearson 积矩相关分析血清 HMGA2、P-gp 与 NIHSS 评分的关系; 多因素 Logistic 回归分析预后不良影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 HMGA2、P-gp 对预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分比较

进展组血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分高于非进展组($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 进展组和非进展组脑梗死患者血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum HMGA2, P-gp levels, and NIHSS scores between progressive and non progressive stroke patients

| 组 别 | 例数 | HMGA2 ($\mu\text{g/L}$) | P-gp ($\mu\text{g/L}$) | NIHSS 评分 (分) |
|-------|----|------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 非进展组 | 79 | 2.38 ± 1.03 | 12.19 ± 4.60 | 3.56 ± 1.95 |
| 进展组 | 67 | 4.96 ± 1.25 | 18.76 ± 5.21 | 6.39 ± 2.21 |
| t 值 | | 13.672 | 8.095 | 8.226 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 进展组脑梗死患者血清 HMGA2、P-gp 与 NIHSS

评分的关系 Pearson 积矩相关结果显示, 进展组患者血清 HMGA2、P-gp 与 NIHSS 评分均呈显著正相关($r = 0.732, 0.708, P$ 均 < 0.001)。

2.3 进展组脑梗死不同预后患者临床特点比较 随访 90 d, 根据 mRS 评分将进展性脑梗死患者分为预后良好亚组($n = 41$)和预后不良亚组($n = 26$)。预后不良亚组患者年龄大于预后良好亚组, 血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分高于预后良好亚组($P < 0.01$), 其他资料 2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 老年进展性脑梗死患者预后不良多因素 Logistic 回归分析 以老年进展性脑梗死患者预后为结局变量(预后不良 = 1, 预后良好 = 0), 以年龄(连续变量)、NIHSS 评分(连续变量)、血清 HMGA2(连续变量)、血清 P-gp(连续变量)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 高龄和血清 HMGA2、P-gp 高水平及 NIHSS 评分升高是老年进展性脑梗死患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 血清 HMGA2、P-gp 对老年进展性脑梗死患者预后不良的预测价值 绘制血清 HMGA2、P-gp 对老年进展性脑梗死患者预后不良的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 HMGA2、P-gp 及二者联合预测老年进展性脑梗死患者预后不良的 AUC 分别为 0.738、0.740、0.895, 二者联合优于各自单独预测效能($Z/P = 2.031/0.002, 2.006/0.003$), 见表 5 和图 1。

表 3 进展组脑梗死不同预后患者临床特点比较

Tab. 3 Comparison of clinical characteristics of patients with different prognoses of progressive cerebral infarction

| 项目 | | 预后良好亚组(n=41) | 预后不良亚组(n=26) | t/χ ² 值 | P 值 |
|---|----------|--------------|--------------|--------------------|---------|
| 性别[例(%)] | 男 | 20(48.78) | 17(65.38) | 1.774 | 0.183 |
| | 女 | 21(51.22) | 9(34.62) | | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | | 65.28 ± 4.39 | 71.26 ± 5.13 | 5.092 | <0.001 |
| 体质量指数($\bar{x} \pm s$,kg/m ²) | | 23.49 ± 2.87 | 23.90 ± 3.11 | 0.556 | 0.583 |
| 发病至入院时间($\bar{x} \pm s$,h) | | 7.18 ± 1.45 | 7.39 ± 1.58 | 0.569 | 0.579 |
| 高血压[例(%)] | | 20(48.78) | 15(57.69) | 0.507 | 0.477 |
| 高血脂史[例(%)] | | 8(19.51) | 9(34.62) | 1.918 | 0.166 |
| 吸烟史[例(%)] | | 17(41.46) | 14(53.85) | 0.983 | 0.322 |
| 饮酒史[例(%)] | | 19(46.34) | 18(69.23) | 3.372 | 0.066 |
| 脑梗死家族史[例(%)] | | 1(2.44) | 2(7.69) | - | 0.555 * |
| 梗死部位[例(%)] | 基底核 | 17(41.46) | 12(46.15) | 0.698 | 0.705 |
| | 丘脑 | 15(36.59) | 7(26.92) | | |
| | 脑叶 | 9(21.95) | 7(26.92) | | |
| 诱因[例(%)] | 大动脉粥样硬化性 | 20(48.78) | 19(73.08) | - | 0.255 * |
| | 小动脉闭塞性 | 6(14.63) | 2(7.69) | | |
| | 心源性栓塞性 | 13(31.71) | 4(15.38) | | |
| | 脑分水岭 | 2(4.88) | 1(3.85) | | |
| 并发症[例(%)] | 脑水肿 | 1(2.44) | 3(11.54) | - | 0.291 * |
| | 脑疝 | 0 | 2(7.69) | - | 0.147 * |
| FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L) | | 6.15 ± 0.83 | 6.18 ± 0.82 | 0.229 | 0.827 |
| TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L) | | 3.13 ± 0.60 | 3.20 ± 0.56 | 0.145 | 0.885 |
| TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L) | | 1.45 ± 0.49 | 1.39 ± 0.52 | 0.483 | 0.635 |
| HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L) | | 1.61 ± 0.25 | 1.57 ± 0.28 | 0.617 | 0.545 |
| LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L) | | 2.30 ± 0.51 | 2.34 ± 0.46 | 0.328 | 0.746 |
| NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$,分) | | 5.87 ± 2.08 | 7.21 ± 2.54 | 2.357 | 0.021 |
| HMGA2($\bar{x} \pm s$,μg/L) | | 4.18 ± 1.16 | 5.73 ± 1.29 | 5.103 | <0.001 |
| P-gp($\bar{x} \pm s$,μg/L) | | 15.83 ± 4.64 | 21.06 ± 4.79 | 4.449 | <0.001 |

注: * 采用 Fisher 确切概率法检验。

表 4 老年进展性脑梗死患者预后不良多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis in elderly patients with progressive cerebral infarction

| 变量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|---------|-------|-------|--------|-------|-------|---------------|
| 高龄 | 0.357 | 0.137 | 6.790 | 0.008 | 1.429 | 1.093 ~ 1.869 |
| NIHSS 高 | 0.253 | 0.089 | 8.081 | 0.001 | 1.288 | 1.082 ~ 1.533 |
| HMGA2 高 | 0.461 | 0.159 | 8.406 | 0.001 | 1.586 | 1.161 ~ 2.165 |
| P-gp 高 | 0.394 | 0.143 | 7.591 | 0.003 | 1.483 | 1.120 ~ 1.963 |

表 5 血清 HMGA2、P-gp 对老年进展性脑梗死患者预后不良的预测价值

Tab. 5 The predictive value of serum HMGA2 and P-gp for poor prognosis in elderly patients with progressive cerebral infarction

| 指标 | cut-off 值 | AUC | 95% CI | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|-------|------------|-------|----------------|-------|-------|-------|
| HMGA2 | 5.02 μg/L | 0.738 | 0.672 ~ 0.8010 | 0.745 | 0.651 | 0.396 |
| P-gp | 18.93 μg/L | 0.740 | 0.681 ~ 0.817 | 0.671 | 0.745 | 0.416 |
| 二者联合 | | 0.895 | 0.832 ~ 0.953 | 0.913 | 0.839 | 0.752 |

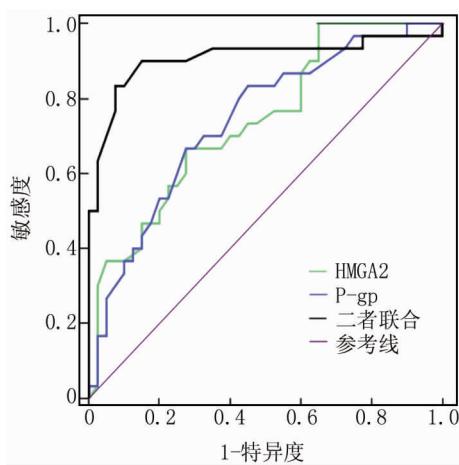


图 1 血清 HMGA2、P-gp 预测老年进展性脑梗死患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum HMGA2 and P-gp predicting poor prognosis in elderly patients with progressive cerebral infarction

3 讨 论

急性脑梗死是常见的致残致死性疾病,好发于高血压人群,而我国有将近 3 亿老年人,其中 50% 以上的老年人都罹患高血压,急性脑梗死患病人群基数庞大。1/3 的急性脑梗死经常规治疗后病情仍会进展,最后发展为进展性脑梗死,老年急性脑梗死因年龄较大,出现进展性脑梗死比例更高^[13]。老年进展性脑梗死患者预后差,严重者甚至危及患者生命。寻找敏感度高、特异度好的血液指标辅助临床早期识别预后不良的老年进展性脑梗死患者,对指导临床及时制定精准干预措施和改善预后有较高价值。

HMGA2 是高迁移率蛋白超家族成员,编码基因位于人第 12 号染色体,由 109 个氨基酸残基组成,分子量约为 20 kDa。HMGA2 广泛表达于胚胎细胞,正常成人成熟细胞中不表达或呈低水平表达,过度表达时往往提示机体存在病变。HMGA2 表达上调可促进恶性肿瘤细胞的增殖、分化、生长以及侵袭转移等,并参与调控动脉粥样硬化和糖尿病等疾病的发生发展^[14]。李长宝等^[5] 研究显示, HMGA2 具有促炎作用,通过激活炎性细胞大量释放炎性因子加重自发性脑出血患者脑组织损伤,而靶向抑制 HMGA2 表达可抑制肿瘤坏死因子- α 和白介素-6 的表达,减轻脑出血患者继发性脑损伤。Huang 等^[15] 对脑梗死大鼠模型研究发现, HMGA2 可激活 Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路而促进大鼠脑损伤。本研究发现 HMGA2 异常表达参与急性脑梗死发生过程,并在进展性脑梗死中表达上调尤为突出,可能与急性脑梗死发生后大量炎性因子释放诱发炎性反应,刺激机体产生 HMGA2, 加重炎性反应并引发炎性级联反应促进病情持续恶化和进展有关^[16-17]。本研究还发现, HMGA2 与 NIHSS 评分呈正相关,提示 HMGA2 可作为辅助评估进展性脑梗死患者脑损伤病情严重程度的指标。

P-gp 是由 1 280 个氨基酸组成的相对分子量为 170 kD 的高糖基化单链跨膜糖蛋白,主要表达于大脑血脑屏障的毛细血管内皮细胞中,正常生理状态下,将细胞内的代谢废物和外来化学物质排出到细胞外以维持脑组织微环境稳态^[18]。癫痫状态下脑组织微血管内皮细胞中 P-gp 呈高水平表达^[19]。研究发现^[20], 大脑中动脉永久闭塞模型大鼠脑缺血 30 min 后, 脑皮质血脑屏障中 P-gp 大量表达,可能与脑缺血后脑细胞中代谢废物含量剧增,启动了机体的保护性代偿机制, P-gp 表达上调以将代谢废物排出细胞外有关。此外,有研究显示 P-gp 还参与了阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病的发生发展,但是其在急性脑梗死发

病过程中的临床意义尚不明确。Wang 等^[21] 发现, 缺血性脑卒中发生后, 高迁移率族蛋白 A1 (HMGA1) 通过激活肿瘤坏死因子- α 和 NF- κ B 上调血脑屏障中 P-gp 表达。本研究结果显示 P-gp 参与急性脑梗死发生过程,并且与神经损伤密切相关, 脑梗死破坏血脑屏障, 脑血管内皮细胞内大量 P-gp 释放入血,进而导致外周循环中 P-gp 水平升高,而急性脑梗死病情越重的患者血脑屏障破坏越严重, 脑血管细胞损伤也越严重, 释放入血的 P-gp 水平会越高。此外, 急性脑梗死过程中大量炎性反应细胞释放白介素-6 等促炎细胞因子刺激机体分泌 HMGA1, 导致肿瘤坏死因子- α 和 NF- κ B 过表达,也会促进 P-gp 表达。

校正混杂因素后发现, 血清 HMGA2、P-gp 水平升高是老年进展性脑梗死患者预后不良的危险因素, 可能是因为 HMGA2、P-gp 表达上调预示着进展性脑梗死患者神经损害不断加重, 病情越严重的患者预后越差。绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 HMGA2、P-gp 可预测老年进展性脑梗死患者预后不良,并且两指标联合构建的预测模型能明显提高对预后不良的预测价值, 表明通过监测血清 HMGA2、P-gp,可以辅助临床早期预测进展性脑梗死患者预后不良发生风险,进而制定针对性干预措施提高治疗效果,改善预后。

综上所述, 进展性脑梗死患者血清 HMGA2、P-gp 表达上调,两指标与病情和预后有关,早期联合检测可预测患者预后不良发生风险。本研究属于单中心的小样本研究,所得结果需进一步通过多中心、前瞻性队列研究进一步检验。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

孙一鸣:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王翠:提出研究思路,搜集、分析试验数据,论文审核;尹文超:实施研究过程,进行统计学分析;徐晓琳:资料搜集整理,论文修改;付煜颖:参与论文撰写、修改

参考文献

- [1] Wang Y, Wang Y, Du L, et al. Risk factors, recurrence and short-term outcomes for progressive cerebral infarction: A retrospective study [J]. Neurol India, 2021, 69 (6): 1675-1681. DOI: 10.4103/0028-3886.333493.
- [2] 李博,李飞,冯秀龙,等.进展性脑梗死与头颈 CT 血管成像血管狭窄及斑块特征的相关性研究[J].实用放射学杂志,2022,38 (1):14-17,46. DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2022.01.004.
- [3] 杨隽,杨中杰.早期进展性脑梗死预后的临床研究[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22 (24):2739-2744. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.24.444.
- [4] 蔡珠兰,吴青青,刘晨,等.高迁移率族蛋白 A2 加重脂多糖诱导的内皮细胞损伤[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23 (7):

- 759-762. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2021.07.023.
- [5] 李长宝,刘磊,宋保新,等.自发性脑出血患者血清 miR-143 和 HMGA2 表达水平与预后的预测价值研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(2):69-74. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.013.
- [6] Ahmed Juvale II, Abdul Hamid AA, Abd Halim KB, et al. P-glycoprotein; New insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease[J]. *Heliyon*, 2022, 8(6): e09777. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09777.
- [7] 王德秀,王玉良.P-糖蛋白在脑损伤疾病中表达变化的研究进展[J].基础医学与临床,2015,35(10):1397-1400. DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2015.10.020.
- [8] 李晓晖,白如冰,王艳霞,等.脑缺血急性期神经元上 P-糖蛋白的过表达调控机制的研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(9):1242-1246. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.09.006.
- [9] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [10] Eskioglu E, Huchmandzadeh Millotte M, Amiguet M, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Zero Strokes[J]. *Stroke*, 2018, 49(12):3057-3059. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.022517.
- [11] Garavelli F, Ghelfi AM, Kilstein JG. Usefulness of NIHSS score as a predictor of non-neurological in-hospital complications in stroke[J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 157(9):434-437. DOI:10.1016/j.medcli.2020.07.034.
- [12] ElHabr AK, Katz JM, Wang J, et al. Predicting 90-day modified rankin scale score with discharge information in acute ischaemic stroke patients following treatment[J]. *BMJ Neurol Open*, 2021, 3(1):e000177. DOI:10.1136/bmjno-2021-000177.
- [13] Zhao M, Zhang L, Wang Z, et al. Dynamic analysis of blood pressure changes in progressive cerebral infarction [J]. *Int Health*, 2015, 7(4):293-297. DOI:10.1093/inthealth/ihu087.
- [14] Zhang S, Mo Q, Wang X. Oncological role of HMGA2 (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(4):775-788. DOI:10.3892/ijo.2019.4856.
- [15] Huang S, Hong Z, Zhang L, et al. HMGA2 promotes brain injury in rats with cerebral infarction by activating TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 1376959. DOI: 10.1155/2022/136959.
- [16] 王婧,陈蕾,王俊力,等.多模态监测对急性脑梗死患者脑颈血流动力学及神经功能预后的评估[J].疑难病杂志,2022,21(11):1129-1134. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.003.
- [17] 晏立娜,李佳艳,陈奕菲,等.血清 IL-6、SDF-1 水平与急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓治疗短期预后的相关性[J].疑难病杂志,2021,20(12):1229-1233. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.010.
- [18] Huang L, Chen Y, Liu R, et al. P-Glycoprotein aggravates blood brain barrier dysfunction in experimental ischemic stroke by inhibiting endothelial autophagy[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(5):1546-1561. DOI: 10.14336/AD.2022.0225.
- [19] Hartz AMS, Rempe RG, Soldner ELB, et al. Cytosolic phospholipase A2 is a key regulator of blood-brain barrier function in epilepsy[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 14281-14295. DOI: 10.1096/fj.201901369RR.
- [20] Cen J, Liu L, Li MS, et al. Alteration in P-glycoprotein at the blood-brain barrier in the early period of MCAO in rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(5):665-672. DOI:10.1111/jphp.12033.
- [21] Wang F, Ji S, Wang M, et al. HMGB1 promoted P-glycoprotein at the blood-brain barrier in MCAO rats via TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 880: 173189. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173189.

(收稿日期:2024-01-15)

(上接 541 页)

- [19] 张蕊,张志勇,张晋霞,等.急性脑梗死患者血清 miR-29c-3p、MDM2 水平与预后的关系[J].疑难病杂志,2023,22(6):595-599,606. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.007.
- [20] Tang XJ, Yang MH, Cao G, et al. Protective effect of microRNA-138 against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3):1045-1050. DOI:10.3892/etm.2016.3021.
- [21] Li H, Tang C, Wang D. lncRNA H19 promotes inflammatory response induced by cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating the miR-138-5p-p65 axis[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(4):525-536. DOI:10.1139/bcb-2019-0281.
- [22] Chen LY, Wang L, Ren YX, et al. The circular RNA circ-ERBIN promotes growth and metastasis of colorectal cancer by miR-125a-5p and miR-138-5p/4EBP-1 mediated cap-independent HIF-1 α translation[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):164-180. DOI: 10.1186/s12943-020-01272-9.
- [23] 李波,徐世成,赵安容,等.颅内大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者血清 Annexin A2、miR-9-5p 表达与颅内动脉粥样斑块负荷、病情严重程度的关系[J].疑难病杂志,2023,22(6):600-606. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.008.
- [24] Geng HH, Li R, Su YM, et al. The circular RNA Cdr1 as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151753. DOI:10.1371/journal.pone.0151753.
- [25] Hu X, Ma R, Cao J, et al. CircSAMD4A aggravates H/R-induced cardiomyocyte apoptosis and inflammatory response by sponging miR-138-5p[J]. *Cell Mol Med*, 2022, 26(6): 1776-1784. DOI: 10.1111/jcmm.16093.

(收稿日期:2023-11-02)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 008

论著 · 临床

拉考沙胺联合左乙拉西坦治疗癫痫患儿临床疗效及对神经功能相关指标的影响

谢晓辉,朱燕,赵婷,滕威,阿曼古力



基金项目:新疆维吾尔自治区新疆药学会科研基金项目(YXH202105)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院药学部(谢晓辉、朱燕、赵婷、滕威),儿科(阿曼古力)

通信作者:滕威,E-mail:zhanzhan2432@163.com

【摘要】目的 探究拉考沙胺联合左乙拉西坦治疗癫痫患儿的临床疗效及对神经功能相关指标的影响。**方法** 收集2021年1月—2022年7月新疆维吾尔自治区人民医院儿科收治原发性癫痫患儿120例,以随机数字表法分为观察组和对照组,各60例。对照组患儿给予常规支持治疗及左乙拉西坦口服治疗,观察组患儿在对照组治疗基础上联合应用拉考沙胺片,2组均连续治疗6个月。比较2组患儿治疗效果及不良事件发生率,治疗前后神经功能相关指标(MBP、S-100 β 、HMGB1、GFAP、PGP)及癫痫发作情况变化。**结果** 治疗6个月后,观察组患儿治疗总有效率高于对照组(98.33% vs. 90.00%, $\chi^2/P = 4.184/0.041$),平均癫痫发作次数及癫痫发作持续时间均低于对照组($t/P = 13.288/ < 0.001, 2.956/0.002$),但2组患儿不良事件发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6个月后,2组患儿血清MBP、S-100 β 、HMGB1、GFAP及PGP水平低于治疗前,BDNF水平高于治疗前,且观察组低于/高于对照组($t/P = 2.858/0.005, 4.672/ < 0.001, 2.142/0.034, 3.521/ < 0.001, 5.054/ < 0.001, 10.310/ < 0.001$);相关性分析表明治疗后癫痫患儿癫痫发作次数与血清PGP水平呈正相关,与BDNF水平呈负相关($r/P = 0.577/ < 0.001, -0.338/ < 0.001$)。**结论** 拉考沙胺联合左乙拉西坦的治疗方案能显著改善癫痫患儿神经功能相关指标,进而降低癫痫患儿癫痫发作频率、提高治疗有效率,同时临床安全性较好。

【关键词】 癫痫;拉考沙胺;左乙拉西坦;神经功能;儿童

【中图分类号】 R748

【文献标识码】 A

Effects of lacosamide combined with levetiracetam on neurological function and clinical efficacy in children with epilepsy Xie Xiaohui*, Zhu Yan, Zhao Ting, Teng Wei, Amanguli. * Department of Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Province, Urumqi 830001, China

Funding program: Research Fund Project of Xinjiang Pharmaceutical Association of Xinjiang Uygur Autonomous Region (YXH202105)

Corresponding author: Teng Wei, E-mail: zhanzhan2432@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the effectiveness of the combination of lacosamide and levetiracetam in managing epilepsy in children, as well as its impact on serum BDNF, PGP, and other neurological function-related parameters. **Methods** During the period from January 2021 to July 2022, a total of 120 children diagnosed with primary epilepsy were enrolled from the Pediatrics Department of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region. These patients were randomly allocated into two groups: the observation group ($n=60$) and the control group ($n=60$). The children in the control group were given routine support therapy and oral treatment with levetiracetam, while the children in the observation group received standard treatment, lacosamide tablets were administered to the children in the observation group on top of that, and all children were treated continuously for 6 months. A comparison was made between the two groups in terms of therapeutic effects and the occurrence of adverse events, and the changes of neurological function related indexes (MBP, S-100 β , HMGB1, GFAP, PGP), epileptic seizure were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The observation group exhibited a significantly higher overall effectiveness rate (98.33% vs. 90.00%, $\chi^2/P = 4.184/0.041$), while the average number of seizures and duration of seizures were lower than those in the control group ($t/P = 13.288/ < 0.001, 2.956/0.002$), although there were no significant differences in the occurrence of adverse events between the two groups ($P > 0.05$). The levels of serum MBP, S-100 β , HMGB1, GFAP, and PGP considerably decreased in the observed group after treatment, in

comparison to the pre-treatment and control group levels. Meanwhile, the level of BDNF in the observed group notably increased in comparison to the pre-treatment and control group levels ($t/P = 2.858/0.005, 4.672/ < 0.001, 2.142/0.034, 3.521/ < 0.001, 5.054/ < 0.001, 10.310/ < 0.001$). Correlation analysis indicated a positive relationship between the number of post-treatment seizures in children with epilepsy and the serum PGP level, while a negative correlation was observed with the BDNF level ($r/P = 0.577/ < 0.001, -0.338/ < 0.001$). **Conclusion** Lacosamide combined with levetiracetam can significantly improve the related indexes of neurological function in children with epilepsy, so as to reduce the frequency of epileptic seizures and improve the efficiency of treatment. And the clinical safety of the treatment scheme is good, and it has a broad clinical application prospect for children with epilepsy.

[Key words] Epilepsy; Lacosamide; Levetiracetam; Neurological function; Children

我国儿童癫痫比例远高于成人,严重威胁儿童健康成长与神经功能发育^[1]。目前临床仍以左乙拉西坦作为儿童癫痫的一线药物^[2],但多项临床研究均发现单药治疗后部分患儿仍会发展为难治性癫痫,因此在保证临床安全性的前提下联合药物治疗方案逐渐受到关注^[3]。拉考沙胺是美国 FDA 批准的新型抗癫痫药物,不仅抗癫痫治疗效果显著,还可有效降低急性炎性反应及其引发的疼痛^[4]。在治疗儿童癫痫过程中,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、P-糖蛋白(P-glycoprotein, PGP)等神经功能相关因子也是评价药物治疗有效性的重要指标^[5]。基于此,本研究旨在探索拉考沙胺联合左乙拉西坦对癫痫患儿的疗效及对血清 BDNF、PGP 等神经功能相关指标的影响,为抗癫痫药物联合应用的有效性提供一定理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2021 年 1 月—2022 年 7 月新疆维吾尔自治区人民医院儿科收治原发性癫痫患儿 120 例,以随机数字表法分为观察组 60 例和对照组 60 例,2 组患儿临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KY20201228362),患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①所有患儿符合癫痫的临床诊断标准^[6];②经脑电图及头颅磁共振确诊为癫痫发作;③年龄小于 12 岁;④患儿一般状况尚可,能够配合治疗。(2)排除标准:①对拉考沙胺或左乙拉西坦过敏;②合并严重心血管、肝、肾、肺等脏器功能障碍或先天性疾病;③合并任何部位、任何类型的恶性肿瘤;④患儿存在严重精神障碍、智力障碍或交流障碍;⑤合并任何类型的急、慢性感染性疾病。

1.3 治疗方法 患儿均给予常规吸氧、平衡酸碱度、水电解质等对症支持治疗。在常规治疗方案基础上,对照组患儿应用左乙拉西坦片(浙江华海药业股份有限公司生产,250 mg/片) 10 mg/kg 口服,每日 2 次,

随患儿耐受程度可增加至每次 30 mg/kg。观察组患儿在对照组治疗基础上应用拉考沙胺片(石家庄四药有限公司生产,50 mg/片) 50 mg/次口服,每日 2 次。2 组均连续治疗 6 个月。

表 1 对照组、观察组癫痫患儿临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between control group and observation group of children with epilepsy

| 资料 | 对照组 (n=60) | 观察组 (n=60) | t/χ ² | 值 | P 值 |
|-------------------------|---|--|------------------|-------|-----|
| 性别[例(%)] | 男 36(60.00) 女 24(40.00) | 38(63.33) 22(36.67) | 0.141 | 0.707 | |
| 年龄(岁) | 10.35 ± 1.59 | 10.25 ± 1.69 | 0.333 | 0.740 | |
| BMI(kg/m ²) | 22.45 ± 1.19 | 22.26 ± 1.14 | 0.946 | 0.346 | |
| 病程(月) | 5.07 ± 1.09 | 5.33 ± 1.11 | 1.326 | 0.187 | |
| 诱因[例(%)] | 遗传性 3(5.00) 结构性 1(1.67) 免疫性 2(3.33) 原因不明 54(90.00) | 2(3.33) 2(3.33) 1(1.67) 55(91.67) | 0.876 | 0.831 | |
| 家族遗传史[例(%)] | 3(5.00) | 2(3.33) | 0.209 | 0.648 | |
| 癫痫发作类型 | 局限性发作 24(40.00) [例(%)] 小发作 20(33.33) 大发作 16(26.67) | 22(36.67) 21(35.00) 17(28.33) | 0.142 | 0.932 | |

1.4 观察指标与方法

1.4.1 治疗效果:治疗 6 个月内患儿未出现癫痫发作或癫痫发作频率降低 $> 75\%$ 判定为治疗显效;临床症状较治疗前有所减轻,癫痫发作频率降低 $50\% \sim 75\%$ 判定为治疗有效;临床症状较治疗前无明显改善,癫痫发作频率无明显降低或降低幅度 $< 50\%$ 判定为治疗无效。有效率 = (显效 + 有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 神经功能相关指标检测:于治疗前和治疗 6 个月后,收集患儿外周静脉血 6 ml,离心收集血清。以酶联免疫吸附试验检测血清中髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、中枢神经特异性蛋白(S-100β)、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box protein B1, HMGB1)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、BDNF 及 PGP 的表达水平。所有检测

试剂盒均购自上海抚养实业有限公司(货号:A100218、A099671、A098912、A097663、A095321、A098863)。所有检测均由同一名经验丰富的检验员严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4.3 记录癫痫发作次数及不良事件发生率:对比 2 组患儿治疗前后癫痫发作次数及癫痫发作持续时间的变化;统计治疗 6 个月内患儿严重不良事件发生率(皮疹、头晕、嗜睡、恶心等)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 *U* 检验;相关性分析采用 Spearman 相关性检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组癫痫患儿治疗效果比较 治疗 6 个月后,观察组患儿治疗总有效率为 98.33%,高于对照组的 90.00% ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 对照组、观察组癫痫患儿治疗效果比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of treatment effects between the control group and the observation group for children with epilepsy

| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|--------------|----|-----------|-------------|----------|------------------|
| 对照组 | 60 | 13(21.67) | 41(68.33) | 6(10.00) | 90.00 |
| 观察组 | 60 | 17(28.33) | 42(70.00) | 1(1.67) | 98.33 |
| U/χ^2 值 | | | $U = 1.464$ | | $\chi^2 = 4.184$ |
| <i>P</i> 值 | | | 0.143 | | 0.041 |

2.2 2 组患儿癫痫发作情况及神经功能相关指标比

表 3 对照组、观察组患儿癫痫发作情况及神经功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of seizure status and neurological function related indicators between control group and observation group children

| 组别 | 时间 | 癫痫发作次数 (次/月) | 癫痫发作持续 时间(min) | MBP ($\mu\text{g}/\text{L}$) | S-100 β ($\mu\text{g}/\text{L}$) | HMGB1 ($\mu\text{g}/\text{L}$) | GFAP (ng/L) | BDNF ($\mu\text{g}/\text{L}$) | PGP (ng/L) |
|-------------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 7.27 ± 2.02 | 9.56 ± 4.01 | 11.83 ± 2.53 | 0.92 ± 0.12 | 9.20 ± 1.92 | 3.86 ± 0.98 | 1.02 ± 0.11 | 2.46 ± 0.64 |
| (n=60) | 治疗 6 月后 | 5.57 ± 1.12 | 6.32 ± 2.78 | 7.94 ± 2.60 | 0.61 ± 0.09 | 6.35 ± 1.61 | 2.19 ± 0.42 | 1.21 ± 0.17 | 1.34 ± 0.21 |
| 观察组 | 治疗前 | 7.45 ± 1.82 | 10.23 ± 3.89 | 12.23 ± 2.22 | 0.93 ± 0.09 | 9.22 ± 1.71 | 3.87 ± 0.90 | 1.01 ± 0.14 | 2.45 ± 0.68 |
| (n=60) | 治疗 6 月后 | 3.03 ± 0.96 | 5.01 ± 3.11 | 6.82 ± 1.61 | 0.51 ± 0.14 | 5.78 ± 1.24 | 1.96 ± 0.28 | 1.43 ± 0.29 | 1.04 ± 0.09 |
| <i>t/P</i> 对照组内值 | | $9.011 / <0.001$ | $11.232 / <0.001$ | $8.302 / <0.001$ | $15.901 / <0.001$ | $8.794 / <0.001$ | $12.077 / <0.001$ | $7.078 / <0.001$ | $12.980 / <0.001$ |
| <i>t/P</i> 观察组内值 | | $16.326 / <0.001$ | $13.264 / <0.001$ | $15.299 / <0.001$ | $19.132 / <0.001$ | $12.602 / <0.001$ | $15.648 / <0.001$ | $10.036 / <0.001$ | $16.014 / <0.001$ |
| <i>t/P</i> 治疗后组间值 | | $13.288 / <0.001$ | $2.956 / 0.002$ | $2.858 / 0.005$ | $4.672 / <0.001$ | $2.142 / 0.034$ | $3.521 / <0.001$ | $5.054 / <0.001$ | $10.310 / <0.001$ |

表 5 癫痫患儿治疗后神经功能相关指标与癫痫发作次数的相关性分析

Tab. 5 Correlation analysis between neurological function related indicators and seizure frequency in children with epilepsy after treatment

| 神经功能相关指标 | MBP($\mu\text{g}/\text{L}$) | S-100 β ($\mu\text{g}/\text{L}$) | GFAP(ng/L) | HMGB1($\mu\text{g}/\text{L}$) | BDNF($\mu\text{g}/\text{L}$) | PGP(ng/L) |
|------------|-------------------------------|--|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <i>r</i> 值 | 0.129 | 0.197 | 0.139 | 0.154 | -0.338 | 0.577 |
| <i>P</i> 值 | 0.149 | 0.071 | 0.130 | 0.095 | 0.001 | 0.001 |

较治疗 6 个月后,观察组患儿癫痫发作次数、癫痫发作持续时间及血清 MBP、S-100 β 、HMGB1、GFAP、PGP 水平均低于治疗前 ($P < 0.01$), BDNF 水平高于治疗前,且观察组低于/高于对照组 ($P < 0.01$),见表 3。

2.3 2 组癫痫患儿不良事件发生率比较 治疗期间,观察组患儿总不良事件发生率为 11.67%,与对照组患儿的 10.00% 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 4。

表 4 对照组、观察组癫痫患儿不良事件发生率比较 [例(%)]

Tab. 4 Comparison of incidence of adverse events in children with epilepsy between the control group and the observation group

| 组别 | 例数 | 皮疹 | 头晕 | 嗜睡 | 恶心 | 总发生率(%) |
|------------|----|---------|---------|---------|---------|---------|
| 对照组 | 60 | 1(1.67) | 2(3.33) | 1(1.67) | 2(3.33) | 10.00 |
| 观察组 | 60 | 1(1.67) | 3(5.00) | 2(3.33) | 1(1.67) | 11.67 |
| χ^2 值 | | 0.001 | 0.209 | 0.342 | 0.342 | 0.086 |
| <i>P</i> 值 | | 0.999 | 0.648 | 0.559 | 0.559 | 0.769 |

2.4 神经功能相关指标与癫痫发作次数的相关性分析 Spearman 相关性分析表明,治疗后癫痫患儿癫痫发作次数仅与血清 PGP 水平呈正相关,与 BDNF 水平呈负相关 ($P < 0.05$),见表 5。

3 讨 论

我国儿童癫痫发病率处于较高水平,且相比于成人癫痫,儿童癫痫发作对患儿生长发育及神经功能造成的负面影响更大,也对患儿及家长身心健康带来严重打击^[7]。目前临床中治疗儿童癫痫的药物较多,其

中左乙拉西坦作为吡咯酮衍生物,通过参与神经元突触囊泡的聚合、胞吐作用抑制神经递质异常释放^[8]。左乙拉西坦对中枢神经系统的影响和不良反应较小,因此常作为儿童癫痫治疗的一线药物^[9]。拉考沙胺作为一种新型抗癫痫药物,辅助常规抗癫痫药物可显著降低癫痫患者的癫痫发作频率,且药物不良反应未明显增加^[10]。在本研究中,观察组患儿治疗期间平均癫痫发作次数及癫痫发作平均时间均显著较低、治疗总有效率显著较高,且总不良事件发生率与对照组患儿相比差异无统计学意义。表明拉考沙胺联合左乙拉西坦具有可有效降低癫痫患儿癫痫发作频率,进而提高治疗有效率。分析原因,一方面可能由于拉考沙胺可有效调节钠离子通道活性,减缓钠离子通道的失活速度进而间接调节神经元放电平衡。同时,拉考沙胺可能通过调节 CRMP-2 蛋白介导的神经信号传导调节癫痫患儿脑内异常神经递质释放与灭活,进而减少癫痫发作次数^[11]。另一方面,左乙拉西坦可通过作用于大脑皮质 γ 氨基丁酸受体减少大脑皮质异常放电次数,进而减轻癫痫患儿发作频率。且左乙拉西坦对钠离子、钙离子通道功能及 γ 氨基丁酸受体转氨酶活性均无影响,因此药物联用的安全性较高^[12]。

MBP 是临床中常用于反映神经系统损伤的指标,与损伤程度呈正相关^[13];当癫痫发作造成神经元或神经胶质细胞损伤严重时,神经元树突及胶质细胞中 S-100 β 、HMGB1 合成及分泌水平会显著升高,且与患者认知功能降低有关^[14-15];GFAP 大多存在于星形胶质细胞中,以往研究发现其表达水平升高会造成钾离子水平紊乱,可能导致神经元异常兴奋继而加重癫痫患者症状^[16];BDNF 是一种由多种氨基酸共同组成的碱性蛋白因子,广泛分布于中枢神经系统内并可通过完整的血脑屏障释放入血^[17]。以往研究发现 BDNF 具有神经营养作用,且可显著抑制兴奋性神经递质减轻氧自由基对神经元的损伤作用^[18]。PGP 是一种具有保护人体正常细胞免受外源性有害物质破坏的分子泵。PGP 不仅在多种癌症患者中水平会升高,在癫痫患者外周血中也会增高,且与癫痫发作频次相关^[19]。本研究发现,观察组患儿治疗后血清 MBP、S-100 β 、HMGB1、GFAP 及 PGP 水平较治疗前显著降低, BDNF 水平显著升高。以上结果说明拉考沙胺联合左乙拉西坦能显著降低癫痫患儿神经功能损伤程度、改善神经营养水平。

本研究通过相关性分析发现癫痫患儿癫痫发作次数与血清 PGP 水平呈正相关,与 BDNF 水平呈负相关,说明癫痫患儿 BDNF 水平升高、PGP 水平降低可能

是联合用药方案显著降低癫痫发作次数的重要原因。分析其原因, BDNF 可通过调节长时程突触增强神经元之间的信息传递效应,同时 BDNF 对神经元的生长分化有促进作用^[20-22]。此外,当患儿因为癫痫发作导致脑损伤及血脑屏障破坏时, BDNF 在血脑屏障的通透性会显著提高,外周血中 BDNF 会发生显著改变,因此 BDNF 作为反映患儿神经系统功能及脑组织结构完整性的指标具有较高敏感性。而 PGP 在癫痫患者中会随着神经系统内环境的改变引起其过度表达,特别是当癫痫发作时异常放电会导致神经元、胶质细胞损伤, PGP 表达水平会显著升高。联合应用拉考沙胺及左乙拉西坦在减少癫痫发作次数的同时,可能通过促进 BDNF 的释放及抑制 PGP 表达有效保护神经元及脑部神经胶质细胞,增强 BDNF 在不同脑功能区对突触可塑性的调节及保护作用,进而有效提高癫痫患儿治疗效果,甚至可能帮助患儿改善记忆、认知、情绪控制等高级脑功能。

综上所述,拉考沙胺联合左乙拉西坦可显著改善患儿神经功能相关指标,进而降低癫痫患儿癫痫发作频率、提高治疗有效率。且该治疗方案临床安全性较好,对于癫痫儿童具有较为广阔的临床应用前景。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

谢晓辉、赵婷:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;朱燕、阿曼古力:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改,进行统计学分析;滕威:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] 林海生,陈文雄. 儿童癫痫共患抽动障碍的诊治与管理[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38 (1): 64-69. DOI: 10. 19538/j. ek2023010612.
- [2] 王栋梁,宋海栋,许可,等. 新型抗癫痫药物临床应用研究[J]. 中国医学科学院学报,2019,41(4):566-571. DOI: 10. 3881/j. issn. 1000-503X. 11500.
- [3] 黄涛. 左乙拉西坦治疗小儿癫痫临床研究近况[J]. 天津药学, 2017, 29 (3): 63-66. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5687. 2017. 03. 023.
- [4] Zhao T, Li HJ, Zhang HL, et al. Twelve-month efficacy of lacosamide monotherapy at maximal dose and tolerability for epilepsy treatment in pediatric patients: Real-world clinical experience[J]. Pediatr Neurol, 2023, 142:23-30. DOI: 10. 1016/j. pediatrneurol. 2023. 01. 018.
- [5] 田利,王民杰. 左乙拉西坦对儿童癫痫的疗效及对 BDNF、骨代谢的影响[J]. 黑龙江医药科学,2021,44(1):188-190.
- [6] 梁锦平. 国际抗癫痫联盟 2017 年版癫痫分类特点及其解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35 (1): 47-54. DOI: 10. 19538/j. ek2020010613.
- [7] 穆青青,丁传刚. 儿童癫痫的诊治进展[J]. 医学综述, 2020, 26 (15): 3012-3016, 2022. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2020. 15. 019.

(下转 562 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 009

论著 · 临床

巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度和肿瘤进展的相关因素分析

檀浩鹏, 屈浙, 田军, 王坤, 李建华



基金项目: 石家庄市科学技术研究与发展指导计划(171461563)

作者单位: 050000 石家庄市人民医院神经外科

通信作者: 檀浩鹏, E-mail: 352113980@qq.com

【摘要】 目的 研究影响手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度和肿瘤进展的相关因素。**方法** 回顾性选取 2017 年 3 月—2021 年 3 月石家庄市人民医院神经外科收治的巨大侵袭性垂体腺瘤患者 120 例, 依据手术类型分为近全切除和全切除组 75 例、次全切除组 45 例; 再依据其肿瘤进展情况分为肿瘤进展组 20 例和肿瘤无进展组 100 例。收集患者的临床资料, 应用多因素 Logistic 回归分析影响手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度和肿瘤进展的独立危险因素。**结果** 单因素分析结果显示, 次全切除组患者既往行手术治疗、既往行放疗、肿瘤 Knosp 分级为 3~4 级、肿瘤的最大径 >5 cm、肿瘤侵入后颅窝、MR 病灶强化特点不均匀、肿瘤质地为硬韧、肿瘤形状为分叶状或团块状的患者占比均高于近全切除和全切除组 ($\chi^2/P = 9.391/0.002, 6.487/0.011, 5.562/0.018, 9.700/0.007, 5.820/0.016, 10.901/0.001, 14.959/0.001, 14.415/0.001$); 肿瘤进展组患者病理学检查可见核分裂象、Ki-67 指数 ≥3%、肿瘤切除程度为次全切除的患者占比均高于肿瘤无进展组 ($\chi^2/P = 5.608/0.018, 4.631/0.031, 6.334/0.042$)。多因素非条件 Logistic 回归分析结果显示, 肿瘤质地为硬韧、肿瘤 Knosp 分级为 3~4 级均为影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.441(1.042 \sim 1.991), 1.592(1.040 \sim 2.436)$, 均 $P < 0.05$]; 肿瘤切除程度为次全切除、病理学检查可见核分裂象均为影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤进展的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.675(1.141 \sim 2.455), 1.422(1.074 \sim 1.882)$, 均 $P < 0.05$]。**结论** 肿瘤质地为硬韧、肿瘤 Knosp 分级为 3~4 级均为影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度的独立危险因素; 肿瘤切除程度为次全切除、病理学检查可见核分裂象均为影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤进展的独立危险因素。

【关键词】 垂体腺瘤; 大巨侵袭性; 手术治疗; 肿瘤切除程度; 肿瘤进展; 相关因素

【中图分类号】 R736.4

【文献标识码】 A

Analysis of factors associated with the extent of tumor resection and tumor progression in patients with giant invasive pituitary adenomas Tan Haopeng, Qu Zhe, Tian Jun, Wang Kun, Li Jianhua. Department of Neurosurgery, Shijiazhuang People's Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China

Funding program: Shijiazhuang Science and Technology Research and Development Guidance Plan (171461563)

Corresponding author: Tan Haopeng, E-mail: 352113980@qq.com

【Abstract】 Objective To study the relevant factors affecting the degree of tumor resection and tumor progression in patients with giant invasive pituitary adenoma treated surgically. **Methods** One hundred and twenty patients with giant invasive pituitary adenomas admitted to the Department of Neurosurgery of the Shijiazhuang People's Hospital from March 2017 to March 2021 were retrospectively selected, and were classified into 75 cases of near-total resection and total resection group, and 45 cases of sub-total resection group according to the type of surgery. According to their tumor progression, they were divided into 20 cases in the tumor progression group and 100 cases in the tumor non-progression group. The clinical data of the patients were analyzed by multifactorial analysis, and the above Logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors affecting the degree of tumor resection and tumor progression in patients with giant invasive pituitary adenoma treated by surgery. **Results** Univariate analysis showed that the proportion of patients with previous surgical treatment, previous radiotherapy, Knosp grade 3-4, maximum diameter of tumor >5 cm, tumor invasion into the posterior cranial fossa, inhomogeneous enhancement of MR lesions, hard and tough tumor texture, and lobulated or clumped tumor was higher in the subtotal resection group than in the subtotal resection and total resection groups ($\chi^2/P = 9.391/0.002, 6.487/0.011, 5.562/0.018, 9.700/0.007, 5.820/0.016, 10.901/0.001, 14.959/0.001$, and $14.415/0.001$); the percentage of

patients with mitosis phase, Ki-67 index $\geq 3\%$, and the degree of tumor resection as subtotal resection were all higher in the tumor progression group than in the tumor non-progression group ($\chi^2/P = 5.608/0.018, 4.631/0.031, 6.334/0.042$). The results of multifactorial unconditional Logistic regression analysis showed that the texture of the tumor as hard and tough, and the Knosp grade of the tumor as grade 3~4 were independent risk factors affecting the extent of tumor resection in patients with giant invasive pituitary adenomas [$OR(95\% CI) = 1.441 (1.042 - 1.991), 1.592 (1.040 - 2.436)$, both $P < 0.05$]; the degree of tumor resection as subtotal resection, and nuclear schizophrenia visible on pathological examination were all independent risk factors affecting tumor progression in patients with hugely aggressive pituitary adenomas [$OR(95\% CI) = 1.675 (1.141 - 2.455), 1.422 (1.074 - 1.882)$, both $P < 0.05$].

Conclusion Tumor texture is hard and tough, tumor Knosp grade 3~4 are independent risk factors affecting the degree of tumor resection in patients with giant invasive pituitary adenoma; tumor resection degree is subtotal resection, and nuclear schizophrenia can be seen in pathological examination are independent risk factors affecting the progression of the tumor in patients with giant invasive pituitary adenoma.

[Key words] Pituitary adenoma, giant invasive; Surgical treatment; Degree of tumor resection; Tumor progression; Related factors

垂体腺瘤源于蝶鞍内脑垂体细胞,病发率高,在颅内肿瘤中占比达 12%,临床表现为头痛、视力模糊、内分泌紊乱及神经压迫等;侵袭性垂体腺瘤相对比较严重,因为侵袭性垂体瘤生长速度较快,容易对周围组织造成压迫,而且会引起相应内分泌功能紊乱症状^[1~2]。对于侵袭性垂体瘤患者,一般需要进行积极的手术治疗,另外由于侵袭性垂体瘤具有高度的复发性,对于肿瘤较大者还需要进行积极的放射治疗^[3]。为早期发现侵袭性垂体瘤术后复发情况,一般强调在手术后 1、3、6 个月及以后每年进行定期复查头部磁共振成像(MR),对患者复发情况进行评估,从而帮助临床医师早期发现并进行干预^[4]。因此,如何有效地改善巨大侵袭性垂体腺瘤手术治疗后患者的预后是现今临床上研究的重点^[5]。本研究旨在探讨影响手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度和肿瘤进展的相关因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 3 月—2021 年 3 月石家庄市人民医院神经外科收治的巨大侵袭性垂体腺瘤患者 120 例临床资料。纳入标准:参照《垂体腺瘤临床治疗指南》^[6] 中的相关诊断标准;临床资料完整;肿瘤最大径 $> 4 \text{ cm}$;术后病理学结果证实为垂体腺瘤;经评估可进行手术治疗。排除标准:合并其他恶性肿瘤者;合并心脑血管疾病者;伴有凝血功能异常、自身免疫性疾病及血液系统疾病者;肝肾功能严重不全者;精神疾病者;依从性差者等。全部患者均接受手术治疗,根据术后 3 d 内头颅 MR 进行分组,其中肿瘤切除体积 $< 90\%$ 作为次全切除组(45 例),肿瘤无残留及肿瘤切除体积 $\geq 90\%$ 作为近全切除和全切除组(75 例)。再根据患者术后 3 个月随访时头颅 MR 显示的肿瘤体积与术后 3 d 肿瘤体积比较,体积增大患者为

肿瘤进展,并将其分为肿瘤进展组(20 例)和肿瘤无进展组(100 例)。全部患者均知情同意并签订知情同意书。

1.2 手术方法 手术路径选择的原则以鞍膈是否被广泛突破为主要标准:(1)病灶侵犯广泛,包括翼颤窝、斜坡、筛窦、蝶窦外侧隐窝和两侧海绵窦等,但不超过鞍部,应选择神经内镜经蝶窦手术。(2)病灶冲破鞍膈,主体位于鞍部,虽然没有被血管包裹,却向多个腔隙生长,倾向于采用开颅手术。(3)病灶跨过鞍部,主体位于鞍部,并囊括了颈内动脉、脑前动脉、脑中动脉和脑后动脉等重要动脉,首选开颅手术。(4)在此基础上,对于经蝶窦和开颅 2 种手术方式,老年(> 60 岁)患者,优先选择开颅手术,否则优先选择经蝶窦手术。全部操作由同一组医务人员完成。

1.3 临床资料收集 主要包括性别、年龄、病程、肿瘤最大径、肿瘤形状、肿瘤 Knosp 分级、肿瘤是否侵入第三脑室、肿瘤是否侵入前颅窝、肿瘤是否侵入后颅窝、MR 病灶强化特点、肿瘤的质地、既往行手术治疗、既往放疗等因素。本次手术情况,主要包括肿瘤切除程度(次全切除、近全切除、全切除)、是否术后伽马刀治疗、有无病理核分裂现象、Ki-67 指数($\geq 3\% < 3\%$)、是否为功能型腺瘤等因素。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素非条件 Logistic 回归分析法分析影响手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度和肿瘤进展的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同肿瘤切除程度患者临床资料比较 次全切除组患者既往行手术治疗、既往行放疗、肿瘤 Knosp 分级为 3~4 级、肿瘤的最大径 $> 5 \text{ cm}$ 、肿瘤侵入后颅窝、

MR 病灶强化特点不均匀、肿瘤质地为硬韧、肿瘤形状为分叶状或团块状的患者占比均高于近全和全切除组(均 $P < 0.05$)，见表 1。

表 1 影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度的单因素分析 [例(%)]

Tab. 1 Univariate analysis influencing the extent of tumor resection in patients with giant invasive pituitary adenomas

| 项目 | | 近全和全切除组(n=75) | 次全切除组(n=45) | χ^2 值 | P 值 |
|-------------|---------|---------------|-------------|------------|--------|
| 性别 | 男 | 38(50.67) | 21(46.67) | 0.180 | 0.962 |
| | 女 | 37(49.33) | 24(53.33) | | |
| 年龄 | >40岁 | 42(56.00) | 25(55.56) | 0.002 | 0.671 |
| | ≤40岁 | 33(44.00) | 20(44.43) | | |
| 病程 | >12个月 | 40(53.33) | 23(51.11) | 0.056 | 0.813 |
| | ≤12个月 | 35(46.67) | 22(48.89) | | |
| 既往行手术治疗 | | 30(40.00) | 31(68.89) | 9.391 | 0.002 |
| 既往行放疗 | | 32(42.67) | 30(66.67) | 6.487 | 0.011 |
| 肿瘤 Knosp 分级 | 1~2 级 | 45(60.00) | 17(37.78) | 5.562 | 0.018 |
| | 3~4 级 | 30(40.00) | 28(62.22) | | |
| 肿瘤最大径 | 4~<5 cm | 52(69.33) | 20(44.43) | 9.700 | 0.007 |
| | 5~<6 cm | 7(9.33) | 13(28.89) | | |
| | ≥6 cm | 16(21.34) | 12(26.67) | | |
| 肿瘤侵入前颅窝 | | 43(57.33) | 25(55.56) | 0.036 | 0.849 |
| 肿瘤侵入第三脑室 | | 42(56.00) | 27(60.00) | 0.184 | 0.668 |
| 肿瘤侵入后颅窝 | | 28(37.33) | 27(60.00) | 5.820 | 0.016 |
| MR 病灶强化特点 | 均匀 | 45(60.00) | 13(28.89) | 10.901 | 0.001 |
| | 不均匀 | 30(40.00) | 32(71.11) | | |
| 肿瘤质地 | 柔软或中等 | 49(65.33) | 13(28.89) | 14.959 | <0.001 |
| | 硬韧 | 26(34.67) | 32(71.11) | | |
| 肿瘤形状 | 分叶状 | 30(40.00) | 24(53.33) | 14.415 | 0.001 |
| | 哑铃形 | 20(26.67) | 0 | | |
| | 团块状 | 25(33.33) | 21(46.67) | | |

2.2 影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度的多因素分析 以影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度为因变量(次全切除 = 1, 近全切除和全切除 = 0)，将单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量并赋值，包括肿瘤的质地(硬韧 = 1, 柔软或中等 =

0)、肿瘤 Knosp 分级(3~4 级 = 1, 1~2 级 = 0)、既往行手术治疗(是 = 1, 否 = 0)、既往行放疗(是 = 1, 否 = 0)、肿瘤的最大径($>5\text{ cm} = 1$, $4 \sim <5\text{ cm} = 0$)、肿瘤形状(分叶状 = 2, 团块状 = 1, 哑铃形 = 0)、MR 病灶强化特点(不均匀 = 1, 均匀 = 0)、肿瘤侵入后颅窝(是 = 1, 否 = 0)，纳入多因素非条件 Logistic 回归模型进行多因素分析，结果显示，肿瘤质地为硬韧、肿瘤 Knosp 分级为 3~4 级均为影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.441(1.042 \sim 1.991)$ 、 $1.592(1.040 \sim 2.436)$]，均 $P < 0.05$]，见表 2。

2.3 不同肿瘤进展患者临床资料比较 肿瘤进展组患者肿瘤切除程度为次全切除、病理学检查可见核分裂象、Ki-67 指数 $\geq 3\%$ 的患者占比均高于肿瘤无进展组(均 $P < 0.05$)，见表 3。

表 3 影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤进展的单因素分析 [例(%)]

Tab. 3 Univariate analysis influencing tumor progression in patients with giant invasive pituitary adenomas

| 项 目 | | 肿瘤无进展组 (n=100) | 肿瘤进展组 (n=20) | χ^2 值 | P 值 |
|----------|------|-------------------|-----------------|------------|-------|
| 性别 | 男 | 50(50.00) | 12(60.00) | 0.667 | 0.742 |
| | 女 | 50(50.00) | 8(40.00) | | |
| 年龄 | >40岁 | 56(56.00) | 12(60.00) | 0.109 | 0.414 |
| | ≤40岁 | 44(44.00) | 8(40.00) | | |
| 术后伽马刀治疗 | | 53(53.00) | 11(55.00) | 0.027 | 0.870 |
| 病理核分裂象 | 有 | 46(46.00) | 15(75.00) | 5.608 | 0.018 |
| | 无 | 54(54.00) | 5(25.00) | | |
| Ki-67 指数 | ≥3% | 30(30.00) | 11(55.00) | 4.631 | 0.031 |
| | <3% | 70(70.00) | 9(45.00) | | |
| 功能型肿瘤 | | 53(53.00) | 12(60.00) | 0.329 | 0.566 |
| 肿瘤切除程度 | 次全切除 | 47(47.00) | 14(70.00) | 6.334 | 0.042 |
| | 近全切除 | 30(30.00) | 6(30.00) | | |
| | 全切除 | 23(23.00) | 0 | | |

表 2 影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度的多因素 Logistic 分析

Tab. 2 Multivariate Logistic analysis influencing the extent of tumor resection in patients with giant invasive pituitary adenomas

| 变 量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | $OR(95\% CI)$ |
|-----------------------|-----------|-------|--------|-------|----------------------|
| 肿瘤质地为硬韧 | 0.365 | 0.165 | 4.893 | 0.027 | 1.441(1.042 ~ 1.991) |
| 肿瘤 Knosp 分级为 3~4 级 | 0.465 | 0.217 | 4.592 | 0.032 | 1.592(1.040 ~ 2.436) |
| 既往行手术治疗 | 0.362 | 0.265 | 1.866 | 0.172 | 1.436(0.854 ~ 2.414) |
| 既往行放疗 | 0.416 | 0.326 | 1.628 | 0.202 | 1.516(0.800 ~ 2.872) |
| 肿瘤的最大径 $>5\text{ cm}$ | 0.658 | 0.584 | 1.269 | 0.260 | 1.931(0.615 ~ 6.066) |
| 肿瘤形状为分叶状或团块状 | 0.541 | 0.387 | 1.954 | 0.162 | 1.718(0.805 ~ 3.668) |
| MR 病灶强化特点不均匀 | 0.499 | 0.317 | 2.478 | 0.115 | 1.647(0.885 ~ 3.066) |
| 肿瘤侵入后颅窝 | 0.437 | 0.326 | 1.797 | 0.180 | 1.548(0.817 ~ 2.933) |

2.4 影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤进展的多因素 Logistic 回归分析 以有差异的单因素指标为自变量,以巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤进展为因变量并赋值,包括肿瘤切除程度(次全切除=2,近全切除=1,全切除=0)、病理核分裂象(有=1,无=0)、Ki-67 指数($\geq 3\% = 1, < 3\% = 0$),结果显示,肿瘤切除程度为次全切除、病理学检查可见核分裂象均为影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤进展的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.675 (1.141 \sim 2.455)$ 、 $1.422 (1.074 \sim 1.882)$, 均 $P < 0.05$], 见表 4。

表 4 影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤进展的多因素 Logistic 分析

Tab. 4 Multivariate Logistic analysis of tumor progression affecting patients with giant invasive pituitary adenomas

| 变 量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR(95% CI) |
|---------------------|-----------|-------|--------|-------|-----------------------|
| 肿瘤次全切除 | 0.516 | 0.195 | 7.002 | 0.008 | 1.675 (1.141 ~ 2.455) |
| 病理可见核分裂象 | 0.352 | 0.143 | 6.059 | 0.014 | 1.422 (1.074 ~ 1.882) |
| Ki-67 指数 $\geq 3\%$ | 0.358 | 0.269 | 1.771 | 0.183 | 1.430 (0.844 ~ 2.424) |

3 讨 论

垂体腺瘤是起源于垂体前叶的一类肿瘤,大概占颅内肿瘤的 10%~15%,其中侵袭性垂体腺瘤大概占到 25%~55%。这类垂体腺瘤表现出侵袭性,侵袭周围的组织结构,包括蝶窦、筛窦、海绵窦甚至三脑室,此种垂体腺瘤称为侵袭性垂体腺瘤。垂体腺瘤,特别是巨大侵袭性垂体腺瘤,手术处置难度较大,部分患者即使经过手术、药物、伽玛刀等综合治疗,仍会发生肿瘤进展^[7-9]。所以,要及时、有效地认识到对巨大侵袭性垂体腺瘤进行手术治疗后预后影响的有关因素,并针对这些因素采取相应的对策,从而及早预防和提高患者的预后^[10-12]。

本研究中单因素结果显示,次全切除组患者既往行手术治疗、既往行放疗、肿瘤最大径 > 5 cm、肿瘤形状为分叶状或团块状、肿瘤 Knosp 分级为 3~4 级、MR 病灶强化特点不均匀、肿瘤质地为硬韧、肿瘤侵入后颅窝的患者占比均高于近全切除和全切除组;肿瘤进展组患者病理学检查可见核分裂象、Ki-67 指数 $\geq 3\%$ 、肿瘤切除程度为次全切除的患者占比均高于肿瘤无进展组,与沈阳等^[13]研究结果相符。分析其原因可能在于:对于肿瘤质地为硬韧和肿瘤最大径 > 5 cm 的患者进行手术切除治疗时,因肿瘤的质地较为硬韧且直径较大,加大了手术医师的切除难度,很难在保证不损伤患者腺体的情况下对其进行全切手术^[14-16]。对于 MR 病灶强化特点不均匀的患者,由于病灶内部血管密度

分布不均匀,致使其对造影剂吸收不均衡而表现出信号强度增加不均匀,这无疑增大了手术医师的手术难度,致使无法达到近全切除或全切除^[17-19]。肿瘤侵入后颅窝会累及或压迫小脑蚓部、小脑或脑干,且由于斜坡、岩斜区及枕大孔区脑膜瘤手术治疗困难较大,尽管显微技术得到发展,极大地改善了这些区域脑膜瘤术后的预后,但仍面临着较高的病死率和神经功能缺失,因此肿瘤侵入后颅窝的患者很难做到肿瘤的近全切除或全切除^[20-22]。对于既往行手术治疗、既往行放疗的患者进行二次手术治疗,其癌细胞通常情况下已发生转移或原发肿瘤的生长和增大,加大了医师的手术难度,从而致使全切率降低^[23-26]。肿瘤 Knosp 分级越高,则表示患者的垂体腺瘤对海绵窦的侵袭程度越高,巨大垂体腺瘤则肿瘤切除程度越低。Ki-67 抗原是位于第 10 号染色体上的一种核抗原,研究显示其在细胞有丝分裂中表达活跃,因此当其 Ki-67 指数过高时,则提示患者的肿瘤进展可能性增加^[27-30]。病理学检查可见核分裂象和肿瘤切除程度为次全切除的患者,其未完全切除的肿瘤可能侵袭周围组织并穿入淋巴管和血管,在远处器官的淋巴管或血管壁处停留,从而出现肿瘤进展。由于肿瘤生长形状像分叶状,或有不规则形状、多个方向突出,或是一整块的团块状,加大了医师的手术难度,很难进行完整切除。

本研究多因素非条件 Logistic 回归分析结果显示,肿瘤质地为硬韧、肿瘤 Knosp 分级为 3~4 级均为影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度的独立危险因素;肿瘤切除程度为次全切除、病理学检查可见核分裂象均为影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤进展的独立危险因素。因此术前对于垂体腺瘤患者的检查,应将重点放置于患者肿瘤的质地,以及对肿瘤 Knosp 分级为 3~4 级患者进行重点关注,通过做好术前详细的检查以帮助患者最大程度的切除肿瘤,从而改善患者术后的预后情况;同时对于术后肿瘤切除程度为次全切除、病理学检查可见核分裂象的患者,应嘱咐其进行定期复查,以方便医师及时发现其肿瘤进展情况,从而作出对应诊断及治疗,提高患者预后情况。

综上,肿瘤质地为硬韧、肿瘤 Knosp 分级为 3~4 级均为影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤切除程度的独立危险因素;肿瘤切除程度为次全切除、病理学检查可见核分裂象均为影响巨大侵袭性垂体腺瘤患者肿瘤进展的独立危险因素,应针对可干预因素进行有效干预,以改善行手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤患者的预后情况。本研究样本量较少,有待扩大样本量进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

檀浩鹏:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;屈浙:设计研究思路,分析试验数据,论文审核;田军:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;王坤:进行统计学分析;李建华:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] 蔡广谋,王浩,胡继良.内镜经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术后并发症的诊治现状[J].中国综合临床,2023,39(2):134-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn101721-20221102-000508.
- [2] 刘盛,张维波,向斌,等.GATA-6、Dkk-1 及 bFGF 在垂体腺瘤中的表达及与预后的相关性[J].临床误诊误治,2022,35(1):43-47. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.01.011.
- [3] 张明,宋锦宁,吴媛,等.经鼻蝶显微手术治疗功能性垂体腺瘤的复发危险因素分析[J].中国现代医学杂志,2019,29(20):49-54. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.20.009.
- [4] 袁张锋,李园.磁共振常规及增强扫描在垂体瘤诊断中的价值分析[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(8):963-965. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2020.08.18.
- [5] 刘卉,张强,杭伟,等.侵袭性垂体腺瘤磁共振成像特征与预后相关性分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,55(10):926-933. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20200804-00646.
- [6] 鲍威尔.垂体腺瘤临床治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2005;19-25.
- [7] 周凯,张庭荣,范雁东,等.经鼻孔蝶窦入路神经内镜下垂体瘤切除术对老年垂体瘤患者预后的影响[J].中国医学前沿杂志,2018,8(2):18-20. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2016.02.007.
- [8] 刘乾坤,李雪元,朱旭强,等.神经内镜经鼻入路治疗侵袭性垂体腺瘤切除程度的危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(8):687-692. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.08.162.
- [9] 宋晨,张楠楠,胡喻,等.垂体腺瘤手术治疗中对垂体功能保护的研究[J].临床神经外科杂志,2019,1(2):115-118. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2019.02.005.
- [10] 李兵,张溢华,黄平,等.垂体腺瘤术后复发的危险因素分析[J].中国临床神经外科杂志,2020,25(7):436-438. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2020.07.007.
- [11] 张铭,钟延丰,朱晓云,等.高风险垂体腺瘤的临床病理特征[J].中国肿瘤临床,2021,48(15):777-781. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20210427.
- [12] 王引言,王新生,张亚卓.术前磁共振成像预测垂体腺瘤质地的研究进展[J].中华神经外科杂志,2018,34(7):746-748. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2018.07.024.
- [13] 沈阳,宁威海,曲彦明,等.手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤的预后影响因素分析[J].中华神经外科杂志,2021,37(5):443-448. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20200618-00360.
- [14] 许健,王洋,赵冬,等.侵袭性垂体腺瘤的病理特点初探[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(22):2486-2491. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.22.405.
- [15] 方林春,郑苏月,唐斌,等.Ki-67 指数与垂体腺瘤侵袭性及复发的研究进展[J].中国微侵袭神经外科杂志,2020,25(3):141-144. DOI: 10.11850/j.issn.1009-122X.2020.03.014.
- [16] 李洋,王洋,许健,等.垂体腺瘤中 Fascin Ki-67 的表达与肿瘤侵袭性的相关研究[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21(9):929-934. DOI: 10.12083/SYSJ.2018.09.235.
- [17] 谢微嫣,刘春晖,李储忠,等.神经内镜经鼻蝶切除无功能性垂体腺瘤术后复发的相关因素分析[J].中国微侵袭神经外科杂志,2021,26(6):241-244. DOI: 10.11850/j.issn.1009-122X.2021.06.001.
- [18] 李仁涛,戚其超,王茂波,等.垂体腺瘤相关动眼神经麻痹发生与恢复时间的影响因素分析[J].山东医药,2021,61(21):27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.21.007.
- [19] 李鹏涛,张能,王佳玲,等.垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后颅内感染的危险因素[J].中国临床神经外科杂志,2022,27(7):548-550, 554. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2022.07.006.
- [20] 汪乐生,杨邦坤.垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后脑脊液鼻漏的危险因素[J].中国临床神经外科杂志,2022,27(7):541-543. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2022.07.004.
- [21] 王星淇,龚亮,贾衡,等.基于垂体腺瘤术后临床资料建立复发预测模型[J].安徽医药,2023,27(3):576-579. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.034.
- [22] 陈宁益.无功能性垂体腺瘤的治疗及预后研究进展[J].西部医学,2022,34(9):1396-1400. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.028.
- [23] 陶恒,杨月,陈洁,等.垂体瘤转化基因 1(PTTG1)在肝细胞癌组织高表达且与预后不良相关[J].细胞与分子免疫学杂志,2020,36(4):337-343. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.009003.
- [24] 周峰,何华.EZH2 及 Fascin 蛋白在侵袭性垂体腺瘤组织中的表达及临床意义[J].海南医学,2020,31(5):586-589. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.05.011.
- [25] 范雁东,罗坤,丁崇学,等.miR-145 在垂体腺瘤患者中的表达及其临床意义[J].疑难病杂志,2021,20(2):109-111, 117. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.02.001.
- [26] 王子豪,黄楠,高路,等.垂体腺瘤合并蝶窦脓肿的临床特点及手术疗效分析[J].中国微侵袭神经外科杂志,2018,23(7):291-293. DOI: 10.11850/j.issn.1009-122X.2018.07.002.
- [27] 张豪.垂体瘤卒中继发缺血性脑梗死研究进展[J].疑难病杂志,2021,20(9):953-956, 962. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.021.
- [28] 刘志文,冯慧芳,夏丽伟,等.术前新辅助化疗对宫颈癌患者手术切除病灶内恶性分子表达的影响[J].疑难病杂志,2019,18(1):57-60, 66. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.014.
- [29] 望家兴,魏梁锋,谢金华,等.巨大无功能性垂体腺瘤分型及外科治疗方式研究[J].中华神经医学杂志,2018,17(7):692-698. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.07.008.
- [30] 包新杰,姜燊种,郭晓鹏,等.垂体腺瘤诊治的最新进展[J].中国科学(生命科学),2021,51(8):979-987. DOI: 10.1360/SSV-2021-0126.

(收稿日期:2023-05-22)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 010

论著 · 临床

血清 eCIRP、suPAR 预测脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值分析

王雷, 应佑国, 夏正新, 丁艳芬, 董锦秀, 袁慧敏, 张志飞



基金项目: 上海市卫生行业临床研究专项项目(20194Y0039)

作者单位: 201999 上海交通大学医学院附属第九人民医院急诊科

通信作者: 张志飞, E-mail: 713743@sh9hospital.org.cn

【摘要】 目的 探讨血清细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白(eCIRP)、可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体(suPAR)预测脓毒症致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者预后的价值。**方法** 选取 2019 年 1 月—2023 年 6 月上海交通大学医学院附属第九人民医院急诊科收治的脓毒症致 ARDS 患者 84 例(ARDS 组),按照 1:1 比例选取单纯脓毒症患者 84 例(非 ARDS 组),根据预后将脓毒症致 ARDS 患者分为死亡亚组(37 例)和存活亚组(47 例)。采用酶联免疫吸附法检测血清 eCIRP、suPAR 水平。通过多因素 Logistic 回归和受试者工作特征(ROC)曲线分析脓毒症致 ARDS 患者死亡的因素及血清 eCIRP、suPAR 水平预测价值。**结果** 与非 ARDS 组比较,ARDS 组血清 eCIRP、suPAR 水平升高($t/P = 14.330/ < 0.001, 10.632/ < 0.001$);84 例脓毒症致 ARDS 患者 90 d 死亡率为 44.05% (37/84);死亡亚组患者血清 eCIRP、suPAR、脓毒性休克比例、机械通气时间 ≥ 3 d 比例、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、降钙素原、血乳酸均高于存活亚组($\chi^2/t/P = 13.805/ < 0.001, 5.229/ < 0.001, 10.932/0.001, 4.334/0.037, 4.850/ < 0.001, 7.592/ < 0.001, 5.926/ < 0.001$);SOFA 评分高、血乳酸高及血清 eCIRP、suPAR 高为脓毒症致 ARDS 患者死亡的独立危险因素 [$OR (95\% CI) = 1.523 (1.123 \sim 2.067), 2.558 (1.123 \sim 5.824), 1.094 (1.017 \sim 1.178), 1.365 (1.117 \sim 1.670)$]。血清 eCIRP、suPAR 及二者联合预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的 AUC 分别为 0.787、0.779、0.871, 二者联合的 AUC 大于血清 eCIRP、suPAR 水平的单独预测($Z/P = 2.005/0.045, 2.205/0.028$)。**结论** 血清 eCIRP、suPAR 水平升高与脓毒症致 ARDS 患者预后不良有关,且二者联合预测的价值较高。

【关键词】 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白; 可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体; 预后

【中图分类号】 R563.9

【文献标识码】 A

Analysis of the value of serum eCIRP and suPAR in predicting prognosis in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome Wang Lei, Ying Youguo, Xia Zhengxin, Ding Yanfen, Dong Jinxiu, Yuan Huimin, Zhang Zhifei.

Department of Emergency, Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201999, China

Funding program: Shanghai Health Industry Clinical Research Special Project (20194Y0039)

Corresponding author: Zhang Zhifei, E-mail: 713743@sh9hospital.org.cn

【Abstract】 Objective To investigate the prognostic value of serum extracellular cold-induced RNA-binding protein (eCIRP) and soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A total of 84 patients with sepsis-induced ARDS (ARDS group) admitted to Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2019 to June 2023 were enrolled, and 84 patients with pure sepsis (non-ARDS group) were selected in a 1:1 ratio. According to the prognosis, the patients with sepsis-induced ARDS were divided into death subgroup (37 cases) and survival subgroup (47 cases). Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure serum levels of eCIRP and suPAR. The factors causing mortality in ARDS patients with sepsis and the predictive value of serum eCIRP and suPAR levels were analyzed through multiple Logistic regression and ROC curve analysis. **Results** Compared with the non ARDS group, the serum eCIRP and suPAR levels in the ARDS group increased ($t/P = 14.330/ < 0.001, 10.632/ < 0.001$); The 90 day mortality rate of 84 patients with sepsis induced ARDS was 44.05% (37/84); The serum eCIRP, suPAR, proportion of septic shock, proportion of mechanical ventilation

time ≥ 3 d, sequential organ failure assessment (SOFA) score, procalcitonin, and blood lactate in the death subgroup were all higher than those in the survival subgroup ($\chi^2/t/P = 13.805/ < 0.001, 5.229/ < 0.001, 10.932/ < 0.001, 4.334/0.037, 4.850/ < 0.001, 7.592/ < 0.001, 5.926/ < 0.001$); Increased SOFA score, elevated blood lactic acid, eCIRP and suPAR were independent risk factors for death in patients with sepsis-induced ARDS [$OR(95\% CI) = 1.523 (1.123 - 2.067), 2.558 (1.123 - 5.824), 1.094 (1.017 - 1.178), 1.365 (1.117 - 1.670)$]. The AUC of serum eCIRP, suPAR, and their combination for predicting the death of patients with sepsis-induced ARDS was 0.787, 0.779, and 0.871, respectively. The AUC of the combination of the two levels was greater than that of serum eCIRP or suPAR levels alone ($Z/P = 2.005/0.045, 2.205/0.028$). **Conclusion** Elevated levels of serum eCIRP and suPAR are associated with poor prognosis in sepsis induced ARDS patients, and their combined predictive value is high.

[Key words] Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Extracellular cold-induced RNA-binding protein; Soluble urokinase plasminogen activator receptor; Prognosis

脓毒症是常见的危重症疾病, 我国重症监护室(intensive care unit, ICU)脓毒症发生率为 20.6%, 90 d 病死率为 35.50%^[1-2]。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是脓毒症患者肺损伤的严重后果及死亡的重要原因, 早期评估其预后是降低患者病死率的关键^[3]。研究表明, 炎性反应参与脓毒症致 ARDS 发生发展^[4]。细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白(extracellular cold-inducible RNA-binding protein, eCIRP)是一种冷休克蛋白, 能作为损伤相关分子模式激活炎性反应信号通路促进炎性反应发生发展^[5]。脓毒性休克患者血清 eCIRP 与预后有关^[6]。尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)是一种细胞表面受体, 受炎性反应刺激而表达, 可溶性 uPAR(soluble uPAR, suPAR)是 uPAR 的可溶性形式^[7], 有助于创伤脓毒症早期诊断和预后评估^[8]。但关于血清 eCIRP、suPAR 预测脓毒症致 ARDS 患者预后的价值尚不清楚, 基于此现分析血清 eCIRP、suPAR 预测脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2023 年 6 月上海交通大学医学院附属第九人民医院急诊科收治的脓毒症致 ARDS 患者 84 例作为 ARDS 组, 女 39 例, 男 45 例, 年龄 30~79(59.92 ± 9.25)岁; 病情程度: 脓毒症 35 例, 脓毒性休克 49 例; 感染部位: 呼吸系统 35 例, 血液系统 26 例, 消化系统 6 例, 神经系统 6 例, 其他病变 5 例; 基础疾病: 脑血管病 20 例, 糖尿病 19 例, 慢性阻塞性肺疾病 7 例, 冠心病 11 例, 慢性肝病 8 例, 高血压 32 例。按照 1:1 比例选取单纯脓毒症患者 84 例为非 ARDS 组, 女 40 例, 男 44 例, 年龄 30~81(58.65 ± 9.14)岁。2 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(2018 年第 68 号), 患者或家属知情同意并签署

知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准: ①年龄 18 岁以上; ②初次发生脓毒症; ③脓毒症符合 Sepsis-3^[9] 标准; ④ARDS 符合柏林新定义^[10] 标准。(2)排除标准: ①合并心、脑、肾等其他重要器官损害; ②合并肺结核、先天性肺发育不良等其他肺疾病; ③资料不完整; ④恶性肿瘤; ⑤自身免疫性疾病; ⑥哺乳期、妊娠期妇女; ⑦入住重症监护室时间 < 48 h; ⑧自动出院或放弃治疗; ⑨精神病患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 eCIRP、suPAR 水平检测: 采集所有脓毒症患者入住重症监护室时床旁静脉血 4 ml, 离心留取上层血清, 使用上海康朗生物科技有限公司提供的 eCIRP、suPAR 酶联免疫吸附法试剂盒(编号: LS-F33535、kl-E2173HU)检测 eCIRP、suPAR 水平。

1.3.2 预后评估: 自患者入院开始随访 90 d, 起始于 2019 年 1 月, 截止至 2023 年 9 月, 观察记录患者生存状况, 根据脓毒症致 ARDS 患者预后分为死亡亚组和存活亚组。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或率(%)表示, 比较行 χ^2 检验; 符合或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较行 t 检验; 多因素 Logistic 回归分析脓毒症致 ARDS 患者死亡的因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 eCIRP、suPAR 水平预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的价值, Delong 检验比较血清 eCIRP、suPAR 水平单独与联合预测的曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 eCIRP、suPAR 水平比较 ARDS 组脓毒症患者血清 eCIRP、suPAR 水平高于非 ARDS 组($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 ARDS 组与非 ARDS 组脓毒症患者血清 eCIRP、suPAR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{L}$)

Tab. 1 Comparison of serum eCIRP and suPAR levels between ARDS group and non ARDS group sepsis patients

| 组别 | 例数 | eCIRP | suPAR |
|------------|----|--------------|--------------|
| 非 ARDS 组 | 84 | 6.81 ± 2.42 | 9.36 ± 3.38 |
| ARDS 组 | 84 | 17.26 ± 6.23 | 15.65 ± 4.24 |
| <i>t</i> 值 | | 14.330 | 10.632 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 2 亚组血清 eCIRP、suPAR 水平比较 随访 90 d, 84 例脓毒症致 ARDS 患者死亡 37 例(44.05%)。死亡亚组患者血清 eCIRP、suPAR 水平均高于存活亚组 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 不同预后脓毒症致 ARDS 患者临床/病理特征比较 死亡亚组患者脓毒性休克比例、机械通气时间 ≥ 3 d、SOFA 评分、降钙素原、血乳酸均高于存活亚组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 存活亚组与死亡亚组患者血清 eCIRP、suPAR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{L}$)

Tab. 2 Comparison of serum eCIRP and suPAR levels in survival subgroup and death subgroup patients

| 组别 | 例数 | eCIRP | suPAR |
|------------|----|--------------|--------------|
| 存活亚组 | 47 | 10.04 ± 4.68 | 13.84 ± 3.75 |
| 死亡亚组 | 37 | 26.44 ± 6.21 | 17.94 ± 3.32 |
| <i>t</i> 值 | | 13.805 | 5.229 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.4 多因素 Logistic 回归分析脓毒症致 ARDS 患者死亡的因素 以脓毒症致 ARDS 患者预后(死亡/存活 = 1/0)为因变量, 上述结果中有差异的项目[病情程度(脓毒性休克/脓毒症 = 1/0)、机械通气时间(≥ 3 d/ < 3 d = 1/0)、SOFA 评分、血乳酸、降钙素原、eCIRP、suPAR]为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示: SOFA 评分高、血乳酸高及血清 eCIRP、suPAR 高为脓毒症致 ARDS 患者死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 不同预后脓毒症致 ARDS 患者临床/病理特征比较

Tab. 3 Comparison of clinical/pathological characteristics of sepsis induced ARDS patients with different prognosis

| 项目 | 存活亚组(<i>n</i> = 47) | 死亡亚组(<i>n</i> = 37) | χ^2/t 值 | <i>P</i> 值 |
|---|----------------------|----------------------|--------------|------------|
| 性别[例(%)] | 男 | 26(55.32) | 0.131 | 0.717 |
| | 女 | 21(44.68) | | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 58.40 ± 8.43 | 61.84 ± 9.99 | 1.711 | 0.091 |
| 病情程度[例(%)] | 脓毒症 | 27(57.45) | 10.932 | 0.001 |
| | 脓毒性休克 | 20(42.55) | | |
| 感染部位[例(%)] | 呼吸系统 | 17(36.17) | 1.781 | 0.879 |
| | 血液系统 | 16(34.04) | | |
| | 消化系统 | 3(6.38) | | |
| | 神经系统 | 4(8.51) | | |
| | 泌尿系统 | 4(8.51) | | |
| | 其他 | 3(6.38) | | |
| | | | | |
| 基础疾病[例(%)] | 脑血管病 | 10(21.28) | 0.377 | 0.539 |
| | 糖尿病 | 8(17.02) | | |
| | 慢性阻塞性肺疾病 | 4(8.51) | | |
| | 冠心病 | 5(10.64) | | |
| | 慢性肝病 | 4(8.51) | | |
| | 高血压 | 17(36.17) | | |
| 机械通气时间[例(%)] | ≥3 d | 16(34.04) | 4.334 | 0.037 |
| | <3 d | 31(65.96) | | |
| SOFA 评分($\bar{x} \pm s$, 分) | 10.13 ± 1.46 | 11.71 ± 1.51 | 4.850 | <0.001 |
| 白细胞计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$) | 14.26 ± 6.15 | 12.98 ± 5.22 | 1.011 | 0.315 |
| 血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L) | 98.57 ± 14.38 | 96.84 ± 15.12 | 0.535 | 0.594 |
| 降钙素原($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{L}$) | 8.25 ± 2.02 | 12.73 ± 3.11 | 7.592 | <0.001 |
| 血肌酐($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol}/\text{L}$) | 81.85 ± 13.02 | 86.52 ± 14.21 | 1.568 | 0.121 |
| 血尿酸($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol}/\text{L}$) | 381.26 ± 145.58 | 438.15 ± 152.23 | 1.743 | 0.085 |
| 血小板计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$) | 185.47 ± 63.03 | 183.04 ± 51.93 | 0.189 | 0.850 |
| 血乳酸($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 2.30 ± 0.93 | 3.57 ± 1.03 | 5.926 | <0.001 |
| C 反应蛋白($\bar{x} \pm s$, mg/L) | 114.52 ± 22.03 | 110.05 ± 21.52 | 0.933 | 0.354 |

注:SOFA, 序贯器官衰竭评估。

表 4 多因素 Logistic 回归分析脓毒症致 ARDS 患者死亡的因素

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis of factors leading to mortality in ARDS patients caused by sepsis

| 变 量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|----------|-----------|-------|--------|-------|-------|----------------|
| 脓毒性休克 | 0.865 | 0.878 | 0.971 | 0.324 | 2.375 | 0.425 ~ 13.263 |
| 机械通气≥3 d | 0.986 | 0.805 | 1.499 | 0.221 | 2.861 | 0.553 ~ 12.996 |
| SOFA 评分高 | 0.421 | 0.156 | 7.305 | 0.007 | 1.523 | 1.123 ~ 2.067 |
| 降钙素原高 | 0.134 | 0.070 | 3.655 | 0.056 | 1.143 | 0.997 ~ 1.312 |
| 血乳酸高 | 0.939 | 0.420 | 5.005 | 0.025 | 2.558 | 1.123 ~ 5.824 |
| eCIRP 高 | 0.090 | 0.037 | 5.816 | 0.016 | 1.094 | 1.017 ~ 1.178 |
| suPAR 高 | 0.311 | 0.103 | 9.219 | 0.002 | 1.365 | 1.117 ~ 1.670 |

2.5 血清 eCIRP、suPAR 水平预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的价值 绘制血清 eCIRP、suPAR 水平单独与联合预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的 ROC 曲线,并计算和比较 AUC。结果显示:血清 eCIRP、suPAR 及二者联合预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的 AUC 分别为 0.787、0.779、0.871,二者联合的 AUC 大于血清 eCIRP、suPAR 水平单独预测 ($Z = 2.005, 2.205, P = 0.045, 0.028$),见表 5、图 1。

表 5 血清 eCIRP、suPAR 水平预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的价值分析

Tab. 5 Value analysis of serum eCIRP and suPAR levels in predicting mortality in sepsis induced ARDS patients

| 指 标 | Cut-off | AUC | 95% CI | 敏 感 度 | 特 异 度 | Youden 指数 |
|-------|-----------------------|-------|---------------|-------|-------|-----------|
| eCIRP | 19.36 $\mu\text{g/L}$ | 0.787 | 0.684 ~ 0.869 | 0.973 | 0.532 | 0.505 |
| suPAR | 14.78 $\mu\text{g/L}$ | 0.779 | 0.675 ~ 0.862 | 0.730 | 0.723 | 0.453 |
| 二者联合 | | 0.871 | 0.780 ~ 0.934 | 0.757 | 0.937 | 0.694 |

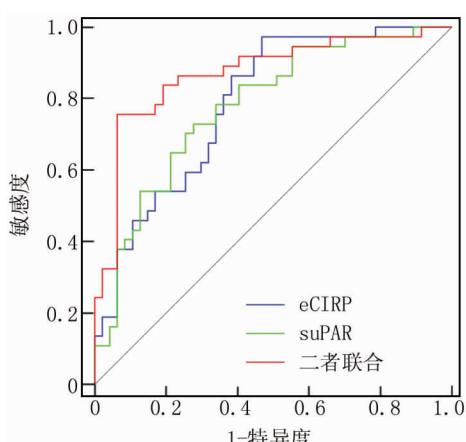


图 1 血清 eCIRP、suPAR 水平预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum eCIRP and suPAR levels predicting mortality in sepsis induced ARDS patients

3 讨 论

ARDS 是多种因素引起肺泡一毛细血管通透性增强和弥漫性损伤,进而导致的弥漫性肺部炎性反应综合征,可引起难治性低氧血症、进行性呼吸窘迫症,最终引起多器官系统功能衰竭^[11]。肺脏是呼吸系统最重要的器官,也是脓毒症病理变化过程中最易受到损伤的靶器官之一,患者常因肺损伤引起 ARDS,尽管针对脓毒症致 ARDS 的诊疗方法取得一定进展,但截止目前仍以肺保护性通气、俯卧位通气等对症处理为主,缺乏有效的治疗措施,导致脓毒症致 ARDS 患者病死率依然很高,世界范围内病死率约 43%^[12-13]。探索能早期、准确预测脓毒症致 ARDS 患者预后的指标,对指导临床工作者个性化干预和降低病死率的意义重大。

失控性炎性反应是脓毒症致 ARDS 发生发展的核心机制,脓毒症过程中炎性反应消退延迟、自限性破坏、消退障碍等引起炎性反应失控,进而损伤肺泡内皮细胞和肺血管内皮细胞导致 ARDS^[14]。CIRP 是一种 RNA 结合蛋白,生理状态下分布于细胞核内即“细胞内冷诱导 RNA 结合蛋白”,起到稳定 RNA 的作用,但在冷应激、缺氧、炎性反应等条件下,细胞内 CIRP 可被大量释放到细胞外即“eCIRP”。eCIRP 能在血液中检测到,其作为损伤相关分子模式能激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 信号通路,引起大量炎性细胞因子释放导致失控性炎性反应^[15]。实验表明,eCIRP 能通过降低巨噬细胞的吞噬能力增加脓毒症小鼠细菌负荷,下调 eCIRP 表达能降低小鼠细菌负荷,改善脓毒症进程^[16]。提示 eCIRP 在脓毒症发病过程中扮演重要角色。脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤模型中,eCIRP 能通过抑制 M2 巨噬细胞极化以延迟炎性反应消退,并通过促进 M1 巨噬细胞极化增强肺部炎性反应^[17]。近年来有研究指出,血清 eCIRP 升高与新型冠状病毒肺炎患者急性呼吸衰竭独立相关^[18];同时血清 eCIRP 可以预测脓毒性休克患者预后^[6]。然而关于血清 eCIRP 与脓毒症致 ARDS 患者预后的关系尚未可知。本研究结果显示,脓毒症致 ARDS 患者血清 eCIRP 水平升高,会增加患者死亡风险。究其原因,eCIRP 升高能激活 TLR4/NF-κB 信号通路刺激多种促炎细胞因子释放,放大全身炎性反应,加剧多器官功能损害,导致死亡风险增加^[19];同时 eCIRP 升高能破坏巨噬细胞红细胞生成素受体信号,阻断 M2 巨噬细胞介导的炎性反应消退作用,导致炎性反应失控,加剧肺及其他器官损害,进而增加死亡风险^[17]。实验也显示,阻断 eCIRP 与 TLR4 结合能通过抑制炎性反应,抑制脓毒症小鼠急性肺损伤^[20]。

uPAR 是由成纤维细胞、免疫细胞、内皮细胞、骨髓细胞、足细胞等表达的一种信号糖蛋白,通过结合尿激酶纤溶酶原激活物调节细胞迁移、侵袭、黏附、纤维化、炎性反应等过程^[21]。正常状态下 uPAR 于细胞表面分布,但炎性反应状态下 uPAR 能从细胞表面裂解释放到体液成为 suPAR,因此 suPAR 被认为是一种新型的炎性反应指标^[7]。曾勉等^[22]研究显示,血清 suPAR 水平升高与脓毒症病情加重有关,并且有助于脓毒症鉴别诊断。一项前瞻性研究报道^[23],血浆 suPAR 高表达与脓毒症患者的不良结局独立相关。Fan 等^[24]研究显示,血清 suPAR 水平升高与脓毒症合并 ARDS 独立相关。因此推测血清 suPAR 可能影响脓毒症致 ARDS 患者预后。本研究结果显示,脓毒症致 ARDS 患者血清 suPAR 水平升高,会增加患者死亡风险。究其原因,suPAR 由 uPAR 受炎性反应刺激而释放,血清 suPAR 水平越高说明脓毒症致 ARDS 患者炎性反应越强,通过引起多器官功能损害导致死亡风险增加。此外,suPAR 虽然不能结合尿激酶纤溶酶原激活物,但还能与甲酰肽受体相互作用,促进更多炎性细胞趋化和炎性介质释放,导致炎性反应进一步增强,进而增加脓毒症致 ARDS 患者死亡风险^[25-26]。

本研究结果还显示,SOFA 评分增加和血乳酸升高会增加脓毒症致 ARDS 患者死亡风险,分析原因:SOFA 评分越高提示脓毒症致 ARDS 患者病情越严重,血乳酸越高提示患者组织器官灌注更差,故死亡风险更高^[27-28]。ROC 曲线显示,血清 eCIRP、suPAR 水平预测脓毒症致 ARDS 患者死亡的 AUC 大于血清 eCIRP、suPAR 水平单独预测,说明血清 eCIRP、suPAR 水平有助于脓毒症致 ARDS 患者预后预测。

综上所述,脓毒症致 ARDS 患者血清 eCIRP、suPAR 水平升高与预后不良有关,二者联合对脓毒症致 ARDS 患者死亡有较高的预测价值。但本研究受样本量所限,还需进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王雷:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;应佑国:提出研究思路,实施研究过程,资料搜集整理;夏正新:文献调研与整理,论文修改;丁艳芬:分析试验数据,论文审核;董锦秀:资料搜集整理;袁慧敏:进行统计学分析;张志飞:参与论文撰写、修改

参考文献

- [1] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等.中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J].中国急救医学,2020,40(7):577-588. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2020.07.001.
- [2] 王伊帆,陈燕,彭劲民,等.中国脓毒症流行病学的研究进展[J].中华重症医学电子杂志,2023,9(1):89-94. DOI:10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2023.01.015.
- [3] 张书娟,王勇,代晓明,等.脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的危险因素及预后分析[J].中国急救医学,2022,42(4):331-336. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2022.04.011.
- [4] 刘雨默,潘郭海容.脓毒症急性肺损伤发病机制研究进展[J].疑难病杂志,2022,21(8):868-871,876. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.019.
- [5] 张永,王辉山.冷诱导 RNA 结合蛋白在炎症中作用研究进展[J].临床军医杂志,2020,48(11):1377-1379. DOI:10.16680/j.issn.1671-3826.2020.11.44.
- [6] 王明禄,刘名胜,邢柏,等.血清冷诱导 RNA 结合蛋白与脓毒性休克患者病情严重程度及预后的相关性[J].中国急救医学,2021,41(2):117-121. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2021.02.005.
- [7] Rasmussen LJH, Petersen JEV, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of systemic chronic inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12(12):780641. DOI:10.3389/fimmu.2021.780641.
- [8] 周鑫,徐炎松,孙远松,等. HMGB1、suPAR、WBC、PCT 在创伤脓毒症中的早期诊断及预后评估价值[J].中华急诊医学杂志,2021,30(8):1015-1018. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.08.020.
- [9] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
- [10] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307(23):2526-2533. DOI:10.1001/jama.2012.5669.
- [11] 中国物联网智能辅助 ARDS 诊治专家组.物联网辅助成人急性呼吸窘迫综合征诊治中国专家共识[J].中国临床医学,2022,29(5):719-730. DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221364.
- [12] 中华医学会重症医学分会重症呼吸学组.急性呼吸窘迫综合征患者俯卧位通气治疗规范化流程[J].中华内科杂志,2020,59(10):781-787. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20200430-00439.
- [13] 张宇,卢笑晖,连新宝.脓毒症急性肺损伤的发生机制及治疗研究进展[J].解放军医学杂志,2021,46(11):1159-1164. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2021.11.16.
- [14] 中国中西医结合学会第三普通外科专业委员会,《中国中西医结合外科杂志》学术编辑委员会,王西墨,等.脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识[J].中国中西医结合外科杂志,2020,26(3):400-408. DOI:10.3969/j.issn.1007-6948.2020.03.002.
- [15] Han J, Zhang Y, Ge P, et al. Exosome-derived CIRP: An amplifier of inflammatory diseases[J]. Front Immunol, 2023, 2(14):1066721. DOI:10.3389/fimmu.2023.1066721.
- [16] Zhou M, Aziz M, Yen HT, et al. Extracellular CIRP dysregulates macrophage bacterial phagocytosis in sepsis [J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(1):80-93. DOI:10.1038/s41423-022-00961-3.
- [17] Zhang W, Wang Y, Li C, et al. Extracellular CIRP-impaired Rab26 restrains EPOR-mediated macrophage polarization in acute lung injury [J]. Front Immunol, 2021, 12(12):768435. DOI:10.3389/fimmu.2021.768435.

- [18] Schagatay F, Diamant K, Lidén M, et al. Serum concentration of extracellular cold-inducible RNA-binding protein is associated with respiratory failure in COVID-19 [J]. *Front Immunol*, 2022, 7 (13) : 945603. DOI:10.3389/fimmu.2022.945603.
- [19] Royster W, Wang P, Aziz M. The role of siglec-G on immune cells in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2021, 2 (12) : 621627. DOI:10.3389/fimmu.2021.621627.
- [20] Borjas T, Jacob A, Kobritz M, et al. An engineered miRNA PS-OME miR130 inhibits acute lung injury by targeting eCIRP in sepsis [J]. *Mol Med*, 2023, 29 (1) : 21. DOI:10.1186/s10020-023-00607-8.
- [21] Kanno Y. The uPA/uPAR system orchestrates the inflammatory response, vascular homeostasis, and immune system in fibrosis progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (2) : 1796. DOI:10.3390/ijms24021796.
- [22] 曾勉,常敏婵,何婉媚,等.可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体在脓毒症的诊断价值[J].中华急诊医学杂志,2015,24(7):772-778. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.07.018.
- [23] Liu X, Shen Y, Li Z, et al. Prognostic significance of APACHE II score and plasma suPAR in Chinese patients with sepsis: A prospective observational study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16 (1) : 46. DOI:10.1186/s12871-016-0212-3.
- [24] Fan Y, Ye Z, Tang Y. Serum HMGB1 and soluble urokinase plasminogen activator receptor levels aid diagnosis and prognosis prediction of sepsis with acute respiratory distress syndrome [J]. *Biomark Med*, 2023, 17 (4) : 231-239. DOI:10.2217/bmm-2022-0899.
- [25] Napolitano F, Rossi FW, Pesapane A, et al. N-formyl peptide receptors induce radical oxygen production in fibroblasts derived from systemic sclerosis by interacting with a cleaved form of urokinase receptor [J]. *Front Immunol*, 2018, 4 (9) : 574. DOI:10.3389/fimmu.2018.00574.
- [26] 王磊,李冀,唐娟,等.人血白蛋白联合目标导向性补液对脓毒性休克并发急性呼吸窘迫综合征的治疗效果[J].疑难病杂志,2022,21(11):1147-1152. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.006.
- [27] 徐海涛,黄彬,卢安阳,等.PDW/PLT、RDW/PLT 与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者病情和预后的相关性分析[J].疑难病杂志,2022,21(2):145-150. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.008.
- [28] 张美华,王谢桐.甲酰肽受体在炎症和感染中的作用[J].国际免疫学杂志,2020,43(6):714-719. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2020.06.019.

(收稿日期:2024-01-25)

(上接 551 页)

- [8] 陈玉秀,赵玉华.抗癫痫药物左乙拉西坦治疗癫痫的研究进展 [J].癫痫与神经电生理学杂志,2023,32 (1) : 42-45. DOI:10.19984/j.cnki.1674-8972.2023.01.08.
- [9] 彭晓奇.拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗癫痫的效果[J].中国医学创新,2022,19(32):108-111. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2022.32.025.
- [10] Matsunuma S, Sunaga S, Yoshimoto K, et al. Interference of new anti-seizure agents with hospital transfer of stroke patients in Japan: A retrospective cohort study [J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46 (3) : 440-445. DOI:10.1248/bpb.b22-00787.
- [11] Riva A, Roberti R, D'Onofrio G, et al. A real-life pilot study of the clinical application of pharmacogenomics testing on saliva in epilepsy [J]. *Epilepsia Open*, 2023, 8 (3) : 1142-1150. DOI:10.1002/epi4.12717.
- [12] Kessi M, Chen B, Shan LD, et al. Genotype-phenotype correlations of STXBP1 pathogenic variants and the treatment choices for STXBP1-related disorders in China [J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16 (1) : 46. DOI:10.1186/s12920-023-01474-2.
- [13] Simiz G, Krsnik C, Knezoviz V, et al. Prenatal development of the human entorhinal cortex [J]. *J Comp Neurol*, 2022, 530 (15) : 2711-2748. DOI:10.1002/cne.25344.
- [14] Giovannini G, Bedin R, Orlandi N, et al. Neuro-glial degeneration in Status Epilepticus: Exploring the role of serum levels of Neurofilament light chains and S100B as prognostic biomarkers for short-term functional outcome [J]. *Epilepsy Behav*, 2023, 140 (2) : 119. DOI:10.1016/j.yebeh.2023.109131.
- [15] Li S, Zhao Q, Sun J, et al. Association between high-mobility group box 1 levels and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1) : 3619. DOI:10.1038/s41598-023-30713-w.
- [16] Hanin A, Roussel D, Lecas S, et al. Repurposing of cholesterol-lowering agents in status epilepticus: A neuroprotective effect of simvastatin [J]. *Epilepsy Behav*, 2023, 14 (1) : 131-138. DOI:10.1016/j.yebeh.2023.109133.
- [17] Gliwińska A, Czubilińska-Lada J, Wieckiewicz G, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: A narrative review [J]. *Brain Sci*, 2023, 13 (2) : 163. DOI:10.3390/brainsci13020163.
- [18] Zayed AA, Seleem MM, Darwish HA, et al. Role of long noncoding RNAs; BDNF-AS and 17A and their relation to GABAergic dysfunction in Egyptian epileptic patients [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38 (4) : 1193-1204. DOI:10.1007/s11011-023-01182-x.
- [19] Ip BY, Ko H, Wong GL, et al. Thromboembolic risks with concurrent direct oral anticoagulants and antiseizure medications: A population-based analysis [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36 (12) : 1313-1324. DOI:10.1007/s40263-022-00971-9.
- [20] 王卫星,付淑芳,陈凤仪,等.不同类型抗癫痫药物对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫注意网络损害及脑电图痫样放电的影响[J].疑难病杂志,2019,18(9):904-909. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.010.
- [21] 余书婷.儿童难治性癫痫研究进展 [J].疑难病杂志,2023,22 (5) : 546-551. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.021.
- [22] Javaid S, Alqahtani F, Ashraf W, et al. Tiagabine suppresses pentylenetetrazole-induced seizures in mice and improves behavioral and cognitive parameters by modulating BDNF/TrkB expression and neuroinflammatory markers [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160 (2) : 140-146. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114406.

(收稿日期:2024-01-26)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 011

论著 · 临床

血清骨硬化蛋白及戊糖素与 2 型糖尿病肾病患者并发肌少症的关系

周敏, 杨爱霞, 郭雪娟, 刘莉, 赵文化



基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题(W2021ZT529)

作者单位: 046000 山西省长治市人民医院内分泌科(周敏、郭雪娟、刘莉、赵文化), 肾脏内科(杨爱霞)

通信作者: 赵文化, E-mail: 610613819@qq.com

【摘要】 目的 探讨血清骨硬化蛋白(SOST)、戊糖素(PTD)与 2 型糖尿病肾病(T2DN)患者并发肌少症的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月山西省长治市人民医院内分泌科收治 T2DN 患者 277 例, 根据是否并发肌少症分为肌少症组 85 例和非肌少症组 192 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 SOST、PTD 水平; Spearman 相关性分析 T2DN 并发肌少症患者血清 SOST、PTD 水平与肌少症指标[四肢骨骼肌质量指数(ASMI)、握力、步速和 5 次坐起时间]的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 T2DN 患者并发肌少症的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症的诊断价值。**结果** 肌少症组血清 SOST、PTD 水平高于非肌少症组($t = 7.777, 7.854, P$ 均 < 0.001)。血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 并发肌少症患者 ASMI、握力、步速呈负相关(SOST: $r_s = -0.734, -0.725, -0.762$; PTD: $r_s = -0.720, -0.732, -0.755, P$ 均 < 0.001), 与 5 次坐起时间呈正相关($r_s = 0.722, 0.729, P$ 均 < 0.001); 多因素 Logistic 回归分析显示骨密度增加、ASMI 增加、握力增加、步速加快为 T2DN 患者并发肌少症的独立保护因素 [$OR(95\% CI) = 0.875 (0.779 \sim 0.982), 0.716 (0.598 \sim 0.857), 0.509 (0.366 \sim 0.707), 0.824 (0.780 \sim 0.870)$], 5 次坐起时间增加、SOST 升高、PTD 升高为独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.427 (1.159 \sim 1.757), 1.056 (1.023 \sim 1.090), 1.019 (1.006 \sim 1.031)$]; 血清 SOST、PTD 及二者联合诊断 T2DN 患者并发肌少症的曲线下面积(AUC)分别为 0.793、0.796、0.897, 二者联合的 AUC 大于血清 SOST、PTD 水平单独诊断的 AUC ($Z = 4.277, 3.825, P$ 均 < 0.001)。**结论** 血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 并发肌少症密切相关, 二者升高是 T2DN 患者并发肌少症的独立危险因素, 联合检测血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症具有较高的诊断价值。

【关键词】 2 型糖尿病肾病; 骨硬化蛋白; 戊糖素; 肌少症; 相关性

【中图分类号】 R587.2; R685

【文献标识码】 A

The relationship between serum sclerostin, pentosidine and patients with type 2 diabetic nephropathy complicated with sarcopenia Zhou Min*, Yang Aixia, Guo Xuejuan, Liu Li, Zhao Wenhua. *Department of Endocrinology, Changzhi People's Hospital of Shanxi Province, Shanxi Province, Changzhi 046000, China

Funding program: Project of the Medical and Health Technology Development Research Center of the National Health Commission (W2021ZT529)

Corresponding author: Zhao Wenhua, E-mail: 610613819@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between serum sclerostin (SOST), pentosidine (PTD) and patients with type 2 diabetic nephropathy (T2DN) complicated with sarcopenia. **Methods** 277 patients with T2DN admitted to the Department of Endocrinology of Changzhi People's Hospital of Shanxi Province, from January 2021 to January 2023 were selected and patients were divided into sarcopenia group (85 cases) and non-sarcopenia group (192 cases) according to whether or not they were complicated with sarcopenia. ELISA was used to detect serum SOST and PTD levels; Spearman's correlation was used to analyze the correlation between serum SOST and PTD levels and the indicators of sarcopenia [appendicular skeletal muscle mass index (ASMI), grip strength, stride speed, and 5 sit-up time] in patients with T2DN complicated with sarcopenia; the factors affecting sarcopenia were analyzed by multifactorial Logistic regression; the diagnostic value of serum SOST and PTD levels for T2DN patients complicated with sarcopenia was analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Serum SOST and PTD levels were higher in the sarcopenia group than in the non-sarcopenia group ($t = 7.777, 7.854$, all $P < 0.001$). Serum SOST and PTD levels were negatively correlated with ASMI, grip strength, and step speed in patients with T2DN complicated with sarcopenia ($SOST r_s = -0.734, -0.725, -0.762$; $PTD r_s =$

-0.720, -0.732, -0.755, all $P < 0.001$), and positively correlated with the 5 sitting times ($r_s = 0.722, 0.729$, all $P < 0.001$); Multifactorial Logistic regression analysis showed that increased bone mineral density, increased ASMI, increased grip strength, and accelerated step speed were independent protective factors for the patients with T2DN complicated with sarcopenia [$OR (95\% CI) = 0.875 (0.779 - 0.982)$, $0.716 (0.598 - 0.857)$, $0.509 (0.366 - 0.707)$, $0.824 (0.780 - 0.870)$], and that increased time to 5 sitting times, increased SOST, and increased PTD were independent risk factors [$OR (95\% CI) = 1.427 (1.159 - 1.757)$, $1.056 (1.023 - 1.090)$, $1.019 (1.006 - 1.031)$]; The area under the curve (AUC) for serum SOST, PTD and the combination of the two for the diagnosis of patients with T2DN complicated with sarcopenia was 0.793, 0.796, and 0.897, respectively, and the AUC for the combination of the two was greater than that for the serum SOST and PTD levels alone ($Z = 4.277, 3.825$, all $P < 0.001$). **Conclusion** The serum SOST and PTD levels are closely related to T2DN complicated with sarcopenia, and elevated levels of both are independent risk factors for patients with T2DN complicated with sarcopenia. The combined detection of serum SOST and PTD levels have high diagnostic value for patients with T2DN complicated with sarcopenia.

[Key words] Type 2 diabetic nephropathy; Sclerostin; Pentosidine; Sarcopenia; Correlation

2 型糖尿病肾病 (type 2 diabetic nephropathy, T2DN) 是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者最常见的微循环障碍, 20% ~ 40% 的 T2DM 患者可并发 T2DN; 近年来随着 T2DM 发病率的持续增长, T2DN 的患病率也逐年增加^[1-2]。肌少症是 T2DN 常见的并发症, 可进一步损害 T2DN 患者肾功能, 影响治疗效果, 增加死亡风险^[3]。早期诊断 T2DN 患者并发肌少症非常必要。研究表明, 骨骼肌代谢失衡在肌少症过程中发挥至关重要的作用^[4]。骨硬化蛋白 (sclerostin, SOST) 是一种分泌型糖蛋白, 能通过 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路调控骨骼肌代谢^[5]。研究指出, 较高的 SOST 水平与 T2DN 维持性血液透析患者骨质疏松有关^[6]。戊糖素 (pentosidine, PTD) 是一种糖化应激标志物, 能通过反映晚期糖基化终产物 (advanced glycation end product, AGE) 产生来参与肌肉质量损害过程^[7]。研究指出, PTD 水平升高与绝经后 T2DM 妇女肌肉质量损失有关^[8]。基于此, 本研究探讨血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 患者并发肌少症的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月山西省长治市人民医院内分泌科收治 T2DN 患者 277 例, 年龄 $40 \sim 86$ (63.39 ± 6.75) 岁, 体质量指数 (BMI) $18.02 \sim 28.54$ (25.21 ± 3.06) kg/m^2 ; T2DM 病程 3 ~ 18 年, 中位数 9.00 (6.00, 12.00) 年; 慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 分期^[9]: G1 期 45 例, G2 期 48 例, G3 期 69 例, G4 期 58 例, G5 期 57 例; 基础疾病: 高血压 44 例, 冠心病 31 例, 高脂血症 53 例。根据是否并发肌少症将 T2DN 患者分为肌少症组 85 例和非肌少症组 192 例。肌少症组患者年龄大于非肌少症组, BMI、TG、骨密度低于非肌少症组, T2DM 病程长于非肌少症组, 糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 高于非肌少症组

($P < 0.01$), 2 组患者性别、基础疾病、空腹血糖等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 (XYFY2020-0437), 患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[10] 诊断标准; (3) T2DN 符合《糖尿病肾脏病诊治专家共识》^[9] 诊断标准; (4) 肌少症符合《亚洲肌少症工作组: 肌少症诊断和治疗共识 (2019 更新)》^[11] 诊断标准 [(满足 3 项确诊): ① 四肢骨骼肌质量指数 (appendicular skeletal muscle mass index, ASMI) (男性 $\leq 7.0 \text{ kg}/\text{m}^2$ 、女性 $\leq 5.4 \text{ kg}/\text{m}^2$); ② 握力 (男性 $< 28 \text{ kg}$ 、女性 $< 18 \text{ kg}$); ③ 步速 $\leq 1.0 \text{ m/s}$ 或 5 次坐起时间 $\geq 12 \text{ s}$ (当手指残疾或外伤等无法测量握力时使用 5 次坐起时间)]; (5) 临床资料完整。排除标准: (1) 其他糖尿病类型; (2) 既往肾小球肾炎、急性肾损伤等肾脏病或肾移植患者; (3) 妊娠及哺乳期妇女; (4) 合并急慢性感染; (5) 恶性肿瘤患者; (6) 合并糖尿病视网膜病变、糖尿病足等其他糖尿病并发症; (7) 合并自身免疫性疾病; (8) 皮肌炎、肌肉血管瘤、肌肉肉瘤等骨骼肌疾病; (9) 重症肌无力或既往烧伤、创伤等引起骨骼肌损伤; (10) 骨折患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集 T2DN 患者性别、年龄、BMI、T2DM 病程、CKD 分期、吸烟、饮酒、有无运动习惯、基础疾病、血压、空腹血糖、 HbA_{1c} 、血脂四项、血尿酸、血肌酐、骨密度等。

1.3.2 血清 SOST、PTD 水平检测: T2DN 患者入院次日采取空腹肘静脉血 4 ml, 离心收集上清液, 选择上海烜雅生物科技有限公司提供的 SOST、PTD 酶联免疫吸附法试剂盒 (编号 XY2352A、XY-SJH-1646) 检测血清 SOST、PTD 水平。

表 1 非肌少症组与肌少症组 T2DN 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between non muscular dystrophy group and muscular dystrophy group T2DN patients

| 项目 | | 非肌少症组 (n=192) | 肌少症组 (n=85) | $\chi^2/t/U$ 值 | P 值 |
|---|------|------------------|-------------------|----------------|--------|
| 性别[例(%)] | 男 | 125(65.10) | 45(52.94) | 3.677 | 0.055 |
| | 女 | 67(34.90) | 40(47.06) | | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | | 60.79 ± 6.42 | 65.98 ± 7.30 | 5.945 | <0.001 |
| BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²) | | 26.04 ± 3.00 | 23.33 ± 2.29 | 7.406 | <0.001 |
| T2DM 病程(年)* | | 8.00(4.00,12.00) | 10.00(8.00,12.00) | 3.627 | <0.001 |
| CKD 分期[例(%)] | G1 期 | 33(17.19) | 12(14.12) | 6.150 | 0.189 |
| | G2 期 | 36(18.75) | 12(14.12) | | |
| | G3 期 | 52(27.08) | 17(20.00) | | |
| | G4 期 | 38(19.79) | 20(23.53) | | |
| | G5 期 | 33(17.19) | 24(28.23) | | |
| 吸烟[例(%)] | | 64(33.33) | 33(38.82) | 0.780 | 0.377 |
| 饮酒[例(%)] | | 78(40.63) | 37(43.53) | 0.205 | 0.651 |
| 运动习惯[例(%)] | | 89(46.35) | 31(36.47) | 2.344 | 0.126 |
| 基础疾病[例(%)] | 高血压 | 29(15.10) | 15(17.65) | 0.285 | 0.593 |
| | 冠心病 | 19(9.90) | 12(14.12) | | |
| | 高脂血症 | 31(16.15) | 22(25.88) | | |
| 收缩压($\bar{x} \pm s$,mmHg) | | 134.65 ± 14.03 | 138.95 ± 18.94 | 2.103 | 0.062 |
| 舒张压($\bar{x} \pm s$,mmHg) | | 80.45 ± 8.42 | 81.06 ± 8.59 | 0.549 | 0.583 |
| 空腹血糖(mmol/L)* | | 7.91(6.53,9.34) | 8.70(6.20,11.50) | 1.649 | 0.099 |
| HbA _{1c} ($\bar{x} \pm s$,%) | | 9.11 ± 2.10 | 10.25 ± 2.12 | 4.153 | <0.001 |
| TC(mmol/L)* | | 4.56(3.93,5.37) | 4.60(3.73,5.47) | 0.658 | 0.511 |
| TG(mmol/L)* | | 1.48(0.71,2.11) | 1.07(0.85,1.52) | 2.875 | 0.004 |
| HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L) | | 1.01 ± 0.24 | 1.06 ± 0.28 | 1.434 | 0.153 |
| LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L) | | 2.39 ± 0.81 | 2.53 ± 0.79 | 1.334 | 0.183 |
| 血尿酸($\bar{x} \pm s$,μmol/L) | | 282.29 ± 75.03 | 300.11 ± 80.27 | 1.784 | 0.076 |
| 血肌酐($\bar{x} \pm s$,μmol/L) | | 67.46 ± 12.13 | 67.51 ± 16.33 | 0.025 | 0.980 |
| 骨密度($\bar{x} \pm s$,g/cm ²) | | 1.03 ± 0.12 | 0.97 ± 0.12 | 3.761 | <0.001 |

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$ 。

1.3.3 肌少症指标: ASMI 采用双能 X 线骨密度仪(徐州品源电子科技有限公司,型号:Dexa Pro-I)测量,计算公式:四肢骨骼肌质量(kg²)/身高(m)²;握力采用 Jamar 液压计测量(上海瑞狮生物科技有限公司),测量 3 次,取最大一次结果;步速通过 6 m 步速测试,分别测量平常和最快速度 6 m 步速,每项重复 2 次然后取平均最短值;记录 5 次坐起时间,双手抱肩,连续测量 5 次从高度 46 cm 的椅子上坐起所需时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件统计处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,2 组间比较行 χ^2 检验,等级资料行 U 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较行 t 检验,偏态分布以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,2 组行 U 检验;Spearman 相关性分析 T2DN 并发肌少症患者血清 SOST、PTD 水平与肌少症指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 T2DN 患者并发肌少症的影响因素;受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结 果

2.1 2 组 T2DN 患者血清 SOST、PTD 水平比较 肌少症组血清 SOST、PTD 水平高于非肌少症组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 非肌少症组和肌少症组 T2DN 患者血清 SOST、PTD 水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

Tab. 2 Comparison of serum SOST and PTD levels between non muscular dystrophy group and muscular dystrophy group

| 组别 | 例数 | SOST(pmol/L) | PTD(nmol/L) |
|-------|-----|-----------------------|------------------------|
| 非肌少症组 | 192 | 64.83(39.99, 84.70) | 79.33(39.53, 140.16) |
| 肌少症组 | 85 | 101.23(70.90, 135.15) | 228.22(101.43, 338.94) |
| U 值 | | 7.777 | 7.854 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 2 组肌少症指标比较 肌少症组 5 次坐起时间高于非肌少症组,ASMI、握力、步速低于非肌少症组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 非肌少症组和肌少症组 T2DN 患者肌少症指标比较 [M(Q₁, Q₃)]

Tab. 3 Comparison of sarcopenia indicators between non sarcopenia group and sarcopenia group

| 组 别 | 例数 | ASMI(kg/m ²) | 握力(kg) | 步速(m/s) | 5 次坐起时间(s) |
|------------|-----|--------------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| 非肌少症组 | 192 | 7.30(5.94, 7.60) | 29.52(20.88, 30.60) | 0.88(0.84, 0.96) | 10.07(9.38, 10.80) |
| 肌少症组 | 85 | 5.39(5.03, 6.27) | 26.04(16.20, 26.74) | 0.67(0.63, 0.69) | 13.54(13.02, 14.34) |
| <i>U</i> 值 | | 9.482 | 8.733 | 13.279 | 13.271 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.3 血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 并发肌少症患者肌少症指标的相关性 Spearman 相关性分析显示, T2DN 并发肌少症患者血清 SOST、PTD 水平与 ASMI、握力、步速呈负相关($P < 0.01$), 与 5 次坐起时间呈正相关($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 并发肌少症患者肌少症指标的相关性

Tab. 4 Correlation between serum SOST and PTD levels and sarcopenia indicators in patients with T2DN complicated with sarcopenia

| 指 标 | SOST | | PTD | |
|---------|------------------------|------------|------------------------|------------|
| | <i>r_s</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>r_s</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| ASMI | -0.734 | <0.001 | -0.720 | <0.001 |
| 握力 | -0.725 | <0.001 | -0.732 | <0.001 |
| 步速 | -0.762 | <0.001 | -0.755 | <0.001 |
| 5 次坐起时间 | 0.722 | <0.001 | 0.729 | <0.001 |

2.4 多因素 Logistic 回归分析 T2DN 患者并发肌少症的影响因素 以 T2DN 患者并发肌少症为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:骨密度增加、ASMI 增加、握力增加、步速加快为 T2DN 患者并发肌少症的独立保护因素,5 次坐起时间增加、SOST 升高、PTD 升高为独立危险因素($P < 0.05$),见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 T2DN 患者并发肌少症的因素

Tab. 5 Multivariate Logistic regression analysis of factors leading to sarcopenia in T2DN patients

| 变 量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | <i>P</i> 值 | OR 值 | 95% CI |
|----------------------|-----------|-------|--------|------------|-------|---------------|
| 年龄增加 | 0.012 | 0.065 | 0.035 | 0.851 | 1.012 | 0.870 ~ 1.122 |
| BMI 增加 | -0.348 | 0.117 | 3.870 | 0.059 | 0.706 | 0.499 ~ 1.999 |
| T2DM 病程延长 | 0.118 | 0.062 | 3.675 | 0.055 | 1.125 | 0.997 ~ 1.270 |
| HbA _{1c} 升高 | 0.167 | 0.123 | 1.841 | 0.175 | 1.181 | 0.929 ~ 1.503 |
| TG 升高 | -0.330 | 0.362 | 0.831 | 0.362 | 0.719 | 0.354 ~ 1.461 |
| 骨密度增加 | -0.134 | 0.059 | 5.151 | 0.023 | 0.875 | 0.779 ~ 0.982 |
| ASMI 增加 | -0.334 | 0.092 | 13.235 | <0.001 | 0.716 | 0.598 ~ 0.857 |
| 握力增加 | -0.676 | 0.168 | 16.219 | <0.001 | 0.509 | 0.366 ~ 0.707 |
| 步速加快 | -0.194 | 0.028 | 15.544 | <0.001 | 0.824 | 0.780 ~ 0.870 |
| 5 次坐起时间增加 | 0.356 | 0.106 | 11.206 | 0.001 | 1.427 | 1.159 ~ 1.757 |
| SOST 升高 | 0.054 | 0.016 | 11.068 | 0.001 | 1.056 | 1.023 ~ 1.090 |
| PTD 升高 | 0.018 | 0.006 | 8.393 | 0.004 | 1.019 | 1.006 ~ 1.031 |

2.5 血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症的诊断价值 绘制血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症诊断价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 SOST、PTD 及二者联合诊断 T2DN 患者并发肌少症的 AUC 分别为 0.793、0.796、0.897,二者联合的 AUC 大于单独诊断的 AUC ($Z = 4.277, 3.825, P$ 均 <0.001),见表 6 和图 1。

表 6 血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症的诊断价值

Tab. 6 Diagnostic value of serum SOST and PTD levels for sarcopenia in T2DN patients

| 指 标 | Cut-off | AUC | 95% CI | 敏 感 度 | 特 异 度 | Youden 指 数 |
|------|---------------|-------|---------------|-------|-------|------------|
| SOST | 109.00 pmol/L | 0.793 | 0.740 ~ 0.839 | 0.482 | 0.943 | 0.425 |
| PTD | 216.73 nmol/L | 0.796 | 0.744 ~ 0.842 | 0.576 | 0.964 | 0.540 |
| 二者联合 | | 0.897 | 0.855 ~ 0.930 | 0.800 | 0.901 | 0.701 |

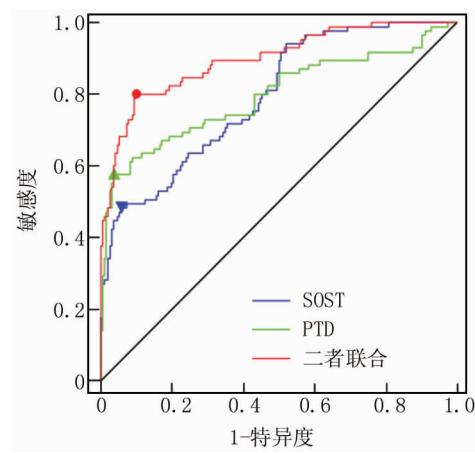


图 1 血清 SOST、PTD 水平诊断 T2DN 患者并发肌少症的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum SOST and PTD levels in diagnosing sarcopenia in T2DN patients

3 讨 论

肌少症多发于老年人群,以骨骼肌质量下降为核心,以肌少症所致躯体功能障碍为主要特点^[12]。由于 T2DN 患者骨骼肌蛋白质降解作用增强、蛋白质降解

速度加快、蛋白质合成不足、机体炎性反应状态、代谢紊乱等原因,导致 T2DN 合并肌少症发生率较高^[13]。肌少症与 T2DM 患者并发肾病有关,且会增加患者跌倒、骨折、呼吸衰竭、再次住院甚至死亡等不良事件风险^[14]。因此研究影响 T2DN 患者并发肌少症的因子,对其早期诊断和干预具有重要意义。

骨骼机能通过脂质、蛋白质和能量代谢调节来维持身体脂质、蛋白质平衡,当骨骼肌代谢失衡则会导致肌少症发生,引起肌肉力量、骨骼肌质量和躯体功能下降^[15]。SOST 是由骨、软骨细胞产生的一种糖蛋白抑制剂,能通过结合低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (LRP5/6),阻断 LRP5/6 介导的 Wnt 受体复合物形成,从而抑制 Wnt/β-catenin 信号通路激活^[5]。Wnt/β-catenin 是调节骨形成和骨骼肌发育的经典信号通路,该信号通路异常可阻碍骨发育、骨增殖、骨分化、骨代谢及骨骼肌发育等过程^[16-17]。Magarò 等^[18] 研究显示,上调幼鼠 SOST 基因表达可负向调控肌肉生长。Hesse 等^[19] 研究显示,抑制 SOST 能减少乳腺癌骨转移小鼠肌肉纤维萎缩、肌肉无力。这些研究提示 SOST 与肌肉生长密切相关。既往临床研究指出,血清 SOST 水平升高与 T2DN 患者骨质疏松发生有关^[6]。血清 SOST 水平升高与非糖尿病少肌性肥胖患者骨骼肌质量降低有关^[20]。然而关于血清 SOST 水平与 T2DN 患者并发肌少症的关系尚未可知。本研究结果显示,T2DN 患者血清 SOST 水平与肌少症指标有关,且其水平升高为 T2DN 患者并发肌少症的独立危险因素,说明血清 SOST 水平升高会增加 T2DN 患者并发肌少症的风险。其机制可能是,血清 SOST 水平升高能结合 LRP5/6,抑制 Wnt/β-catenin 信号通路介导的骨骼肌细胞增殖、分化、迁移,导致 T2DN 患者骨骼肌发育缺陷和肌肉稳态紊乱,降低骨骼肌质量导致肌少症的风险增加^[17]。此外,SOST 升高阻断 Wnt/β-catenin 信号通路激活,还会促进肥胖和胰岛素抵抗^[21];而持续的胰岛素抵抗状态造成肌肉蛋白合成及分解平衡的失调进而增加 T2DN 患者并发肌少症风险^[3,11]。

AGE 是蛋白质或脂质氨基的非酶修饰产物,糖尿病高糖环境下能诱导大量 AGE 产生,可结合晚期糖基化终产物受体 (receptor of advanced glycation end-product, RAGE) 促进炎性反应、氧化应激和胰岛素抵抗,促进肌少症发生^[22]。PTD 是一种典型的 AGE 交联结构,作为 AGE 的代谢物,PTD 可以很好地反映体内 AGE 水平^[23]。既往研究报道,T2DM 患者血清 PTD 水平与手臂、腿部肌肉质量和 ASMI 呈负相关,是绝经后 T2DM 患者肌肉质量损失的独立危险因素^[24]。一项

横断面研究报道^[25],血清 PTD 水平升高与社区成年人握力和步行速度呈负相关。Moriwaki 等^[25] 研究指出,肝硬化患者血浆 PTD 水平升高与步行速度降低有关,并且是肌少症发生的独立危险因素。本研究结果显示,T2DN 患者血清 PTD 水平与肌少症指标有关,且其水平升高为 T2DN 患者并发肌少症的独立危险因素,说明血清 PTD 水平升高会增加 T2DN 患者并发肌少症的风险。分析其机制可能是 PTD 作为 AGE 的代谢产物,其水平升高反映 T2DN 患者体内 AGE 大量蓄积,通过以下机制增加肌少症风险:AGE 结合 RAGE 后可激活核因子-κB、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路,促进炎性反应和氧化应激,通过破坏骨骼肌组织和影响其修复而增加肌少症风险^[26];AGE/RAGE 激活的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路能抑制骨骼肌细胞增殖、分化并诱导其凋亡,进而增加肌少症风险^[27];AGE/RAGE 能促进胰岛素抵抗引起骨骼肌质量降低以及下肢肌力减弱进而增加肌少症风险^[28]。

本研究结果还显示,骨密度也与 T2DN 患者并发肌少症有关,其机制可能是肌少症患者肌肉流失会抑制骨骼生长并降低肌力,导致骨密度降低,因而骨密度越高的患者肌少症风险更低^[29]。ROC 曲线结果显示,血清 SOST、PTD 诊断 T2DN 患者并发肌少症的 AUC 分别为 0.793、0.796,血清 SOST、PTD 水平联合诊断的 AUC 显著增加。这提示检测血清 SOST、PTD 水平有助于 T2DN 患者并发肌少症诊断,且同时检测血清 SOST、PTD 水平能更准确地诊断肌少症发生。

综上,T2DN 患者血清 SOST、PTD 水平升高,且是并发肌少症的独立危险因素,二者联合诊断 T2DN 患者并发肌少症的价值较高。但本研究还存在以下几点不足:(1)影响 T2DN 患者并发肌少症的因素复杂,本研究纳入考察的因素可能存在一定的局限性,期待后续纳入更多因素加以分析;(2)本研究属于单中心研究,样本来源单一,可能存在选择偏倚,期待后续加大样本量开展多中心研究以进一步深入探讨;(3)T2DN 患者并发肌少症的发病机制复杂,本研究仅初步揭示了血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 患者并发肌少症的关系,其参与 T2DN 患者并发肌少症的具体作用机制未能完全阐明,未来还需开展基础实验加以研究与分析。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

周敏:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;杨爱霞:实施研究过程,资料搜集整理;郭雪娟、刘莉:进行统计学分析;赵文化:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] 石杰,高艳均,王倩. 2 型糖尿病患者糖尿病肾病患病率及其危险因素分析[J]. 华南预防医学,2021,47(2):228-231. DOI:10.12183/j.scjpm.2021.0228.
- [2] 中华医学会全科医学分会,《中国糖尿病肾脏病基层管理指南》编写专家组. 中国糖尿病肾脏病基层管理指南[J]. 中华全科医师杂志,2023,22(2):146-157. DOI:10.3760/cma.j.cn114798-20221101-01037.
- [3] 杨艳辉,高琪. 糖尿病肾脏疾病与肌少症关系的研究进展[J]. 青岛大学学报:医学版,2022,58(6):941-944. DOI:10.11712/jms.2096-5532.2022.58.196.
- [4] 刘娟,丁清清,周白瑜,等. 中国老年人肌少症诊疗专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志,2021,40(8):943-952. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.08.001.
- [5] Marini F, Giusti F, Palmini G, et al. Role of Wnt signaling and sclerostin in bone and as therapeutic targets in skeletal disorders[J]. Osteoporos Int, 2023, 34 (2): 213-238. DOI:10.1007/s00198-022-06523-7.
- [6] 王丹,刘晓燕,张浩东. 糖尿病肾病维持性血液透析患者血清骨保护素、骨硬化蛋白的表达及与骨质疏松的关系[J]. 河北医药,2021,43(11):1644-1648. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2021.11.009.
- [7] 赵建林,耿秀琴,李胜兰,等. 2 型糖尿病患者血戊糖素水平与椎体骨折的研究[J]. 国际内分泌代谢杂志,2016,36(3):153-156. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.03.03.
- [8] Lekkala S, Sacher SE, Taylor EA, et al. Increased advanced glycation endproducts, stiffness, and hardness in iliac crest bone from postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus on insulin[J]. J Bone Miner Res, 2023, 38 (2): 261-277. DOI:10.1002/jbm.4757.
- [9] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志,2020,100(4):247-260. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.04.003.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398. DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.
- [11] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. J Am Med Dir Assoc, 2020, 21(3): 300-307. e2. DOI:10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- [12] 崔华,王朝晖,吴剑卿,等. 老年人肌少症防控干预中国专家共识(2023)[J]. 中华老年医学杂志,2023,42(2):144-153. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2023.02.002.
- [13] 王静,赵红敏,穆立芹,等. 2 型糖尿病肾病患者并发肌少症与血清 25-羟维生素 D3 及尿白蛋白肌酐比值的相关性[J]. 国际老年医学杂志,2023,44(2):145-149. DOI:10.3969/j.issn.1674-7593.2023.02.004.
- [14] Karakousis ND, Biliou S, Pyrgioti EE, et al. Frailty, sarcopenia and diabetic kidney disease: Where do we stand[J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55 (5): 1173-1181. DOI:10.1007/s11255-022-03392-1.
- [15] 王英慧,田明,王越晖. 鸢尾素与骨骼肌线粒体功能及肌少症的关系[J]. 中华老年医学杂志,2023,42(7):872-876. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2023.07.023.
- [16] 郭宇,王凌,刘仪,等. Wnt/β-catenin 信号通路在骨代谢疾病中的研究进展[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2021,41(3):460-464. DOI:10.7655/NYDDBNS20210326.
- [17] 付玉,董新星,严达伟,等. Wnt 信号通路在骨骼肌发育中的调控研究进展[J]. 农业生物技术学报,2022,30(1):164-172. DOI:10.3969/j.issn.1674-7968.2022.01.015.
- [18] Magarò MS, Bertacchini J, Florio F, et al. Identification of sclerostin as a putative new myokine involved in the muscle-to-bone crosstalk [J]. Biomedicines, 2021, 9 (1): 71. DOI: 10.3390/biomedicines9010071.
- [19] Hesse E, Schröder S, Brandt D, et al. Sclerostin inhibition alleviates breast cancer-induced bone metastases and muscle weakness[J]. JCI Insight, 2019, 5 (9): e125543. DOI:10.1172/jci.insight.125543.
- [20] Kim JA, Roh E, Hong SH, et al. Association of serum sclerostin levels with low skeletal muscle mass: The Korean sarcopenic obesity study (KSOS) [J]. Bone, 2019, 128 (11): 115053. DOI: 10.1016/j.bone.2019.115053.
- [21] Liu H, Guo Y, Zhu R, et al. Fructus Ligustri Lucidi preserves bone quality through induction of canonical Wnt/β-catenin signaling pathway in ovariectomized rats[J]. Phytother Res, 2021, 35 (1): 424-441. DOI:10.1002/ptr.6817.
- [22] 陈雯,邓圆圆,徐积兄. 晚期糖基化终产物导致糖尿病肾脏疾病肾纤维化作用机制的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2023,31(3):238-240. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2023.03.018.
- [23] Sroga GE, Stephen SJ, Wang B, et al. Techniques for advanced glycation end product measurements for diabetic bone disease: Pitfalls and future directions[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2022, 29 (4):333-342. DOI:10.1097/MED.0000000000000736.
- [24] Tanaka K, Kanazawa I, Sugimoto T. Elevated serum pentosidine and decreased serum IGF-I levels are associated with loss of muscle mass in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016, 124 (3): 163-166. DOI: 10.1055/s-0035-1565103.
- [25] Moriaki K, Matsumoto H, Tanimura C, et al. Urinary pentosidine level is associated with grip strength and gait speed in community-dwelling adults: A cross-sectional study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22 (1): 392. DOI:10.1186/s12891-021-04279-5.
- [26] Miranda ER, Mey JT, Blackburn BK, et al. Soluble RAGE and skeletal muscle tissue RAGE expression profiles in lean and obese young adults across differential aerobic exercise intensities [J]. J Appl Physiol (1985), 2023, 135 (4): 849-862. DOI:10.1152/japplphysiol.00748.2022.
- [27] Dozio E, Vettoretti S, Lungarella G, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease: Focus on advanced glycation end products as mediators and markers of oxidative stress[J]. Biomedicines, 2021, 9 (4): 405. DOI:10.3390/biomedicines9040405.
- [28] Du H, Ma Y, Wang X, et al. Advanced glycation end products induce skeletal muscle atrophy and insulin resistance via activating ROS-mediated ER stress PERK/FOXO1 signaling[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2023, 324 (3): E279-E287. DOI: 10.1152/ajpendo.00218.2022.
- [29] 王静,田惠玉,张宇,等. 2 型糖尿病肾病患者并发肌少症的危险因素分析及风险评估模型构建[J]. 中国医药,2023,18(2):228-232. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2023.02.016.

(收稿日期:2023-12-23)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 012

论著 · 临床

基于血清 miR-351、miR-638 水平构建 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的影响因素列线图预测模型与评价

关晓燕, 曹玲, 闫雪梅, 宁聪华, 伊力多斯·阿里什



基金项目: 2022 年新疆生产建设兵团指导性科技计划项目(2022D72)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院检验科(关晓燕、曹玲、闫雪梅、宁聪华), 内分泌科(伊力多斯·阿里什)

通信作者: 曹玲, E-mail: 512095209@qq.com

【摘要】 目的 基于血清微小核糖核酸(miR)-351、miR-638 水平构建 2 型糖尿病(T2DM)患者颈动脉粥样硬化(CAS)的影响因素列线图预测模型并予评价。**方法** 选取 2021 年 3 月—2022 年 12 月新疆医科大学第一附属医院内分泌科收治的 T2DM 患者 182 例作为观察组,另选医院同期体检健康者 91 例作为健康对照组。比较 2 组血清 miR-351、miR-638 及血糖、血脂水平差异;T2DM 患者根据是否合并 CAS 分为 CAS 亚组($n = 79$)和非 CAS 亚组($n = 103$),并比较 2 亚组临床特点差异;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 CAS 的危险因素;依据危险因素构建 T2DM 合并 CAS 发生风险列线图预测模型;受试者工作特征(ROC)曲线分析预测效能,以 Bootstrap 法、决策曲线分析该模型校准度与决策能力。**结果** 观察组血清 miR-351 水平高于健康对照组,血清 miR-638 水平低于健康对照组($t/P = 9.999 / < 0.001, 12.051 / < 0.001$)。观察组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于健康对照组($t/P = 11.060 / < 0.001$),空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均高于健康对照组($t = 18.034, 20.355, 21.744, 7.991, 20.682, 13.256, P$ 均 < 0.001);多因素 Logistic 回归分析显示,HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、miR-351 升高为 T2DM 合并 CAS 的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 8.129 (3.377 \sim 19.567), 1.444 (1.093 \sim 1.908), 7.868 (2.254 \sim 27.459), 2.728 (1.241 \sim 5.997), 1.337 (1.039 \sim 1.721)$],而 miR-638 升高为其保护因素 [$OR(95\% CI) = 0.046 (0.006 \sim 0.337)$]。ROC 分析显示,HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、miR-351、miR-638 水平及预测模型的曲线下面积(AUC)为 0.863、0.670、0.693、0.726、0.776、0.655、0.936,以预测模型的 AUC 最大($Z = 3.468, 6.602, 5.832, 5.599, 5.064, 6.674, P$ 均 < 0.001);采用 Bootstrap 法对列线图模型进行内部验证,重复抽样 1 000 次($B = 1 000$)显示,C-index 为 0.871,提示该列线图模型预测能力较好。决策分析显示,该模型的阈值概率 0.01~0.97,净收益率 > 0 ,高于两条无效线。**结论** T2DM 患者血清 miR-351 水平升高,miR-638 水平降低,参与了 T2DM 患者 CAS 的发生及进展。HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、miR-351 升高为 T2DM 合并 CAS 的独立危险因素,miR-638 升高为其保护因素,基于 miR-351、miR-638 及其他独立危险因素构建的列线图预测模型对 T2DM 合并 CAS 有良好预测价值,可用于评估 T2DM 患者合并 CAS 发生风险。

【关键词】 2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化; 微小核糖核酸-351; 微小核糖核酸-638; 影响因素; 列线图预测模型

【中图分类号】 R587.1; R543.4

【文献标识码】 A

Construct a nomogram prediction model and evaluation of influencing factors of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients base on serum miR-351 and miR-638 levels Guan Xiaoyan*, Cao Ling, Yan Xuemei, Ning Conghua, Yiliduosi · Alishi. *Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830054, China

Funding program: 2022 Guiding Science and Technology Plan Project of Xinjiang Production and Construction Corps (2022D72)

Corresponding author: Cao Ling, E-mail: 512095209@qq.com

[Abstract] **Objective** To construct and evaluate a nomogram prediction model of influencing factors of carotid atherosclerosis (CAS) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) base on serum microribonucleic acid (miR)-351 and miR-638 levels. **Methods** One hundred and eighty-two T2DM patients admitted to the Department of Endocrinology of The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from March 2021 to December 2022 were selected as observation group, and 91 healthy cases who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as

healthy control group. The expression levels of serum miR-351 and miR-638, as well as differences in blood glucose and blood lipid were compared between two groups. T2DM patients were divided into CAS subgroup and non-CAS subgroup according to whether they were combined with CAS, and the differences in clinical characteristics in two subgroups were compared. The risk factors of T2DM combined with CAS were analyzed by multivariate Logistic regression. The risk nomogram prediction model of T2DM combined with CAS was constructed according to the risk factors. The predictive efficacy was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve, and the calibration and decision-making ability of the model were analyzed by Bootstrap method and decision curve. **Results** The serum miR-638 level in observation group was lower than that in control group, and the serum miR-351 level was higher than that in control group ($t/P = 9.999 / < 0.001, 12.051 / < 0.001$). The level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in observation group was lower than that in control group ($t/P = 11.060 / < 0.001$), and the levels of fasting blood glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were higher than those in control group ($t = 18.034, 20.355, 21.744, 7.991, 20.682, 13.256, P < 0.001$); Multivariate Logistic regression analysis showed that, elevated HbA_{1c}, TC, TG, LDL-C and miR-351 were independent risk factors for T2DM combined with CAS [$OR(95\% CI) = 8.129 (3.377 - 19.567)$, $1.444 (1.093 - 1.908)$, $7.868 (2.254 - 27.459)$, $2.728 (1.241 - 5.997)$, $1.337 (1.039 - 1.721)$], and elevated miR-638 was protective factor [$OR(95\% CI) = 0.046 (0.006 - 0.337)$]. ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of the levels of HbA_{1c}, TC, TG, LDL-C, miR-351, miR-638 and the prediction model were 0.863, 0.670, 0.693, 0.726, 0.776, 0.655 and 0.936 respectively, the AUC of the prediction model was the largest ($Z = 3.468, 6.602, 5.832, 5.599, 5.064, 6.674, P < 0.001$); The nomogram model internally was verified by Bootstrap method, the repeated sampling of 1000 times ($B = 1000$) showed that the C-index was 0.871, suggesting that the nomogram model had better predictive ability. The decision analysis shows that the threshold probability of the model was 0.01 – 0.97, and the net return rate was > 0 , which was higher than two invalid lines. **Conclusion** The levels of serum miR-351 and miR-638 in T2DM patients are abnormally express, which are involve in the occurrence and progression of patients with CAS combine with T2DM. Elevated HbA_{1c}, TC, TG, LDL-C, miR-351, and decreased miR-638 are independent risk factors for T2DM combine with CAS, nomogram prediction model base on miR-351, miR-638 and other independent risk factors has good predictive value for T2DM combine with CAS, which could be used to evaluate the risk of patients with CAS combine with T2DM.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Carotid atherosclerosis; MicroRNA-351; MicroRNA -638; Influencing factors; Nomogram prediction model

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种慢性代谢性疾病,其特征是胰岛素分泌不足或组织细胞对胰岛素的敏感性降低,导致血糖升高^[1]。颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)则是T2DM常见并发症^[2]。T2DM合并CAS的发病机制主要包括高血糖、高血脂、高血压等代谢紊乱,以及炎性反应和氧化应激等病理生理过程,CAS可导致动脉管腔狭窄,影响组织器官的供血,加重靶器官损害,危及患者生命安全^[3]。因此,CAS早期防治对治疗心血管事件意义重大。近年来,诸多研究表明微小核糖核酸(miRNA)在CAS的发生和发展中发挥了重要作用。其中,miR-351和miR-638是两个备受关注的miRNA分子。相关研究表明^[4-5],miR-351可能通过负性调节糖脂代谢、促进炎性反应和细胞凋亡等作用促进AS的发展。miR-638可调节糖脂代谢以及减轻炎性反应,抑制动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)发展^[6]。然而,血清miR-351和miR-638表达是否参与了T2DM合并CAS的发生及进展尚不清楚。基于此,本研究旨

在探究血清中miR-351和miR-638的表达水平与T2DM患者合并CAS的关系,并构建T2DM合并CAS发生风险列线图预测模型,以期为T2DM患者合并CAS的临床防治提供新的思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年3月—2022年12月新疆医科大学第一附属医院内分泌科收治的T2DM患者182例为观察组,其中男107例,女75例,年龄50~74(58.19 ± 6.23)岁;吸烟史86例,饮酒史96例;体质指数(BMI) $19.3 \sim 31.5 (24.74 \pm 1.56) \text{ kg/m}^2$;糖尿病程 $2 \sim 17 (9.16 \pm 2.41)$ 年。另选医院同期体检健康者91例为健康对照组,男54例,女37例,年龄49~73(58.72 ± 5.94)岁;BMI $21.5 \sim 27.4 (24.51 \pm 1.38) \text{ kg/m}^2$;吸烟史38例,饮酒史43例。2组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、BMI比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准(KY2021020137),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①T2DM 患者符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[7]诊断标准;②临床资料完整;③年龄 > 18 岁。(2)排除标准:①患有 1 型糖尿病或其他继发性糖尿病;②存在出血性疾病、心脑血管疾病、恶性肿瘤;③处于各种急慢性感染或昏迷状态。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 miR-351、miR-638 水平检测:收集患者入院后翌日清晨和健康对照组体检时空腹肘静脉血 5 ml, 离心留取上层清液, 置于 -80°C 环境下保存待测。使用 TRIzol 试剂(南京建成生物工程研究所)提取 RNA, 将 RNA 逆转录成 cDNA 并进行质量检验。使用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR, 仪器购自武汉金开瑞生物工程有限公司)法检测 miR-351、miR-638 的水平, 以 U6 作为内参基因。循环条件: 94°C 持续 15 min, 然后 94°C 持续 30 s、60°C 持续 30 s、72°C 持续 30 s, 循环进行 40 次; 最后 72°C 延伸 8 min, 最后通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-351、miR-638 的相对表达量。miR-351 上游引物 5'-ACACTCCAGCTGGCTC-CCTGAGGAGCCCTTG-3', 下游引物 5'-CTCAACT-GCTCTCTGGAGTCGGCAATTCAAGTGAGTCAGGCTC-3'; miR-638 上游引物 5'-TTGCCCTACCTATAACT-GG-3'; 下游引物 5'-CTGTAATATGCGCTAACGTCTC-3'。内参 U6 的上游引物: 5'-GCTrCGGCAGCACATATACTA-AAAT-3', 下游引物: 5'-CGCTTCACGAATTCCCTCT-CAT-3'。

1.3.2 CAS 评判标准:根据《血管超声检查指南》^[8]判定 CAS。颈动脉超声检测及 CAS 分级:采用多功能彩色多普勒超声成像系统(英国 PHILIPS 公司, 型号 HDI5000), 探头频率 5.0 ~ 12.0 MHz。受检者取仰卧位, 静息状态下超声科医生检查颈总动脉, 记录有无斑块形成及管腔狭窄情况。根据动脉壁内膜中层厚度(IMT)进行判断: <1.0 mm 为正常, $1.0 \leq IMT < 1.5$ mm 为增厚, $IMT \geq 1.5$ mm 为斑块, 其中增厚和斑块均被定义为 CAS。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或率(%)表示, 比较行 χ^2 检验; 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较行 t 检验; 采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 T2DM 并发 CAS 的独立危险因素; 用 R 语言 RMS 程序包绘制列线图模型、校准曲线, 建立受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对 T2DM 并发 CAS 的预测效能, 采用 Bootstrap 法对列线图模型进行内部验证, 利用 Rstudio 中 rmda 程序包绘制决策曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 miR-351、miR-638 表达水平比较 观察组血清 miR-351 水平高于健康对照组, 血清 miR-638 水平低于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 健康对照组与观察组血清 miR-351、miR-638 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum miR-351 and miR-638 levels between the healthy control group and the observation group

| 组 别 | 例数 | miR-351 | miR-638 |
|------------|-----|-----------------|-----------------|
| 健康对照组 | 91 | 3.87 ± 1.07 | 1.18 ± 0.16 |
| 观察组 | 182 | 6.33 ± 2.22 | 0.81 ± 0.27 |
| <i>t</i> 值 | | 9.999 | 12.051 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 2 组血糖、血脂水平比较 观察组 HDL-C 水平低于健康对照组, FPG、2 hPG、HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C 水平均高于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 健康对照组与观察组血糖、血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of blood glucose and lipid levels between the healthy control group and the observation group

| 指 标 | 健康对照组 (n=91) | 观察组 (n=182) | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-----------------------|-----------------|------------------|------------|------------|
| FPG (mmol/L) | 5.16 ± 0.87 | 8.21 ± 1.49 | 18.034 | <0.001 |
| 2 hPG (mmol/L) | 6.69 ± 1.37 | 11.90 ± 2.24 | 20.355 | <0.001 |
| HbA _{1c} (%) | 5.17 ± 0.54 | 7.59 ± 0.99 | 21.744 | <0.001 |
| TC (mmol/L) | 4.26 ± 1.69 | 6.07 ± 1.80 | 7.991 | <0.001 |
| TG (mmol/L) | 1.16 ± 0.46 | 2.49 ± 0.52 | 20.682 | <0.001 |
| LDL-C (mmol/L) | 2.76 ± 0.42 | 3.83 ± 0.71 | 13.256 | <0.001 |
| HDL-C (mmol/L) | 1.63 ± 0.36 | 1.09 ± 0.39 | 11.060 | <0.001 |

2.3 不同病情 T2DM 合并 CAS 患者临床特点比较 T2DM 患者 182 例根据是否合并 CAS 分为 CAS 亚组($n = 79$)和非 CAS 亚组($n = 103$)。2 亚组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病程、BMI、FPG、2 hPG、HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 与非 CAS 亚组比较, CAS 亚组患者 HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、miR-351 升高, miR-638 水平降低($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 影响 T2DM 合并 CAS 的多因素 Logistic 分析 以影响 T2DM 合并 CAS 为因变量(赋值:是 = 1; 否 = 0), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目(HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、miR-351、miR-638)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、miR-351 升高为 T2DM 合并 CAS 的独立危险因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而 miR-638 升高为 T2DM 合并 CAS 的独立

保护因素($P < 0.01$)，见表 4。

表 3 非 CAS 亚组与 CAS 亚组患者临床特点比较

Tab. 3 Comparison of clinical characteristics between non CAS subgroup and CAS subgroup patients

| 项目 | 非 CAS 亚组 (n = 103) | CAS 亚组 (n = 79) | t/ χ^2 值 | P 值 |
|--|----------------------------|------------------------|---------------|--------|
| 性别[例(%)] | 男 61(59.22) 女 42(40.78) | 46(58.23) 33(41.77) | 0.018 | 0.892 |
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 58.89 ± 6.46 | 57.28 ± 4.90 | 1.919 | 0.057 |
| 糖尿病程($\bar{x} \pm s$, 年) | 9.03 ± 1.98 | 9.29 ± 2.12 | 0.851 | 0.396 |
| BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | 24.69 ± 2.16 | 25.19 ± 2.09 | 1.570 | 0.118 |
| 吸烟史[例(%)] | 44(42.72) | 42(53.16) | 2.341 | 0.126 |
| 饮酒史[例(%)] | 52(50.49) | 44(55.70) | 0.487 | 0.485 |
| FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 7.95 ± 1.45 | 7.99 ± 1.32 | 0.181 | 0.857 |
| 2 hPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 11.75 ± 2.28 | 12.10 ± 2.18 | 1.038 | 0.301 |
| HbA _{1c} ($\bar{x} \pm s$, %) | 7.08 ± 0.80 | 8.27 ± 0.79 | 9.960 | <0.001 |
| TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 5.62 ± 1.69 | 6.66 ± 1.79 | 3.983 | <0.001 |
| TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 2.27 ± 0.33 | 2.76 ± 0.48 | 8.152 | <0.001 |
| LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 3.76 ± 0.64 | 4.15 ± 0.68 | 3.965 | <0.001 |
| HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 1.11 ± 0.40 | 1.05 ± 0.38 | 1.059 | 0.291 |
| miR-351($\bar{x} \pm s$) | 5.38 ± 1.61 | 7.57 ± 2.31 | 6.349 | <0.001 |
| miR-638($\bar{x} \pm s$) | 0.87 ± 0.29 | 0.73 ± 0.22 | 5.218 | <0.001 |

表 4 影响 T2DM 合并 CAS 的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting T2DM combined with CAS

| 项目 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR(95% CI) |
|---------------------|-----------|-------|--------|--------|-----------------------|
| HbA _{1c} 高 | 2.095 | 0.448 | 21.861 | <0.001 | 8.129(3.377 ~ 19.567) |
| TC 高 | 0.367 | 0.142 | 6.685 | 0.010 | 1.444(1.093 ~ 1.908) |
| TG 高 | 2.063 | 0.638 | 10.462 | 0.001 | 7.868(2.254 ~ 27.459) |
| LDL-C 高 | 1.004 | 0.402 | 6.240 | 0.012 | 2.728(1.241 ~ 5.997) |
| miR-351 高 | 0.290 | 0.129 | 5.078 | 0.024 | 1.337(1.039 ~ 1.721) |
| miR-638 高 | -3.080 | 1.017 | 9.178 | 0.002 | 0.046(0.006 ~ 0.337) |

2.5 T2DM 合并 CAS 发生风险列线图预测模型构建
基于上述多因素 Logistic 分析结果, 依据独立危险因素(HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、miR-351、miR-638)构建 T2DM 合并 CAS 发生风险的列线图预测模型, 见图 1。

2.6 列线图预测模型的 ROC 曲线、校准曲线、决策曲线分析
依据列线图风险预测模型得到 T2DM 合并 CAS 发生风险预测模型指标, 将 HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、miR-351、miR-638 水平及预测模型指标作为检验变量, 将组别作为状态变量, 建立 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、miR-351、miR-638 水平、预测模型的曲线下面积(AUC)为 0.863、0.670、0.693、0.726、0.776、0.655、0.936, 以预测模型的 AUC 最大($Z = 3.468, 6.602, 5.832, 5.599, 5.064, 6.674, P$ 均 < 0.001), 见表 5、图 2。采用 Bootstrap 法对列线图模型进行内部验证, 并重复抽样 1 000

次($B = 1 000$)显示, C-index 为 0.871, 提示该列线图模型预测能力较好, 见图 3。决策分析显示, 该模型的阈值概率 0.01 ~ 0.97, 净收益率 > 0 , 高于两条无效线, 见图 4。

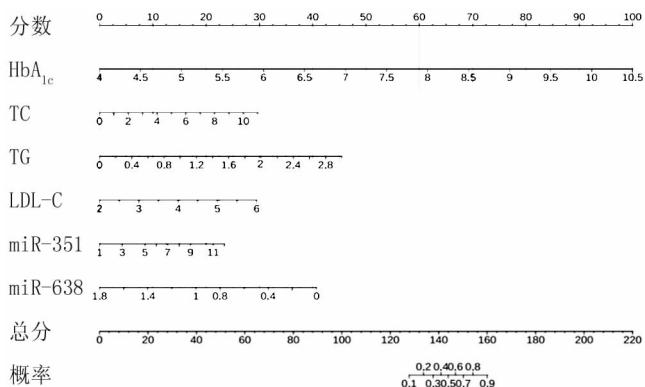


图 1 T2DM 合并 CAS 发生风险的列线图

Fig. 1 Nomogram of the risk of T2DM merging with CAS

表 5 各指标对 T2DM 合并 CAS 的预测价值

Tab. 5 Predictive value of various indicators for T2DM combined with CAS

| 检验变量 | cut-off 值 | AUC | 95% CI | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|-------------------|-------------|-------|---------------|-------|-------|-------|
| HbA _{1c} | 7.45% | 0.863 | 0.810 ~ 0.916 | 0.899 | 0.680 | 0.579 |
| TC | 6.75 mmol/L | 0.670 | 0.591 ~ 0.749 | 0.532 | 0.738 | 0.270 |
| TG | 2.50 mmol/L | 0.693 | 0.614 ~ 0.773 | 0.671 | 0.728 | 0.399 |
| LDL-C | 4.06 mmol/L | 0.726 | 0.652 ~ 0.800 | 0.595 | 0.796 | 0.391 |
| miR-351 | 7.68 | 0.776 | 0.705 ~ 0.847 | 0.532 | 0.942 | 0.474 |
| miR-638 | 0.81 | 0.655 | 0.576 ~ 0.734 | 0.911 | 0.388 | 0.299 |
| 列线图模型 | 0.378 | 0.936 | 0.900 ~ 0.971 | 0.971 | 0.810 | 0.781 |

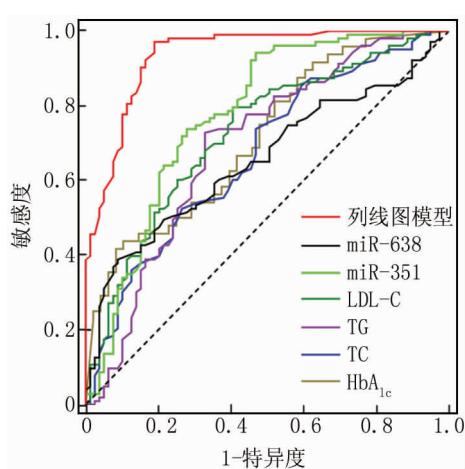


图 2 各指标及列线图预测模型的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curves of various indicators and nomogram prediction models

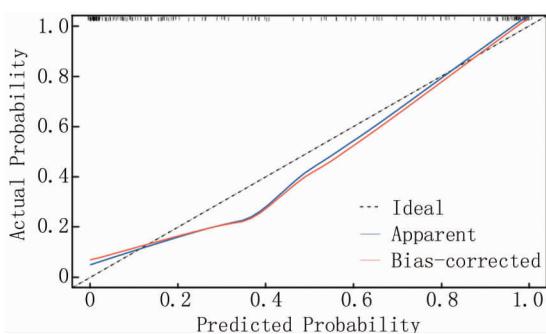


图 3 列线图预测模型的校准曲线

Fig. 3 Calibration curve of nomogram prediction model

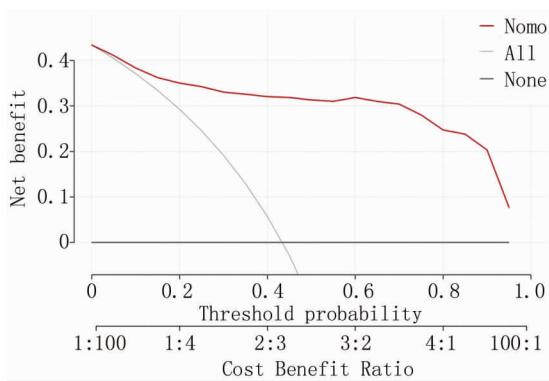


图 4 列线图预测模型的决策曲线

Fig. 4 Decision curve of nomogram prediction model

3 讨 论

T2DM 是一种常见的慢性代谢性疾病,其特征在于胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗,进而引发血糖水平升高。T2DM 发病机制受到遗传、环境和免疫等多重因素的影响,这些因素均在不同程度上影响着胰岛素的分泌和敏感性^[2]。若 T2DM 患者的血糖水平长期无法得到有效控制,可能会引发一系列并发症,包括大血管病变、微血管病变和神经病变等,其中合并 CAS 的状况尤其复杂^[9]。CAS 是一种慢性炎性疾病,主要特征为动脉内膜出现脂质沉积、纤维斑块和钙化等病变,可能导致动脉狭窄和阻塞。T2DM 合并 CAS 的发病机制主要源于代谢紊乱如高血糖、高血脂、高血压,以及炎性反应、氧化应激等病理生理过程^[10]。患者可能会出现多饮、多尿、多食、消瘦等代谢紊乱表现,以及心绞痛、胸闷、心悸等心血管症状,这些症状不仅影响患者的生活质量,严重时甚至会危及生命。因此,积极防治和管理 T2DM 合并 CAS 至关重要。

血清 miR-351 和 miR-638 属于微小 RNA 分子,它们在生物体内具有重要调控作用,这些短的非编码 RNA 分子通过与靶 mRNA 结合来影响基因表达,从而

在转录后水平上调节蛋白质的合成。miR-351 主要在造血系统中发挥重要作用,它可以影响淋巴细胞的分化和功能,参与免疫应答和炎性反应的调节;miR-638 主要在大脑中表达,参与神经元的功能和神经胶质细胞的分化^[5-6]。研究显示,miR-351 和 miR-638 在心血管疾病和神经系统疾病中的表达水平与疾病的发生和发展密切相关。一项对 AS 小鼠的研究发现^[11],miR-351 的表达水平在小鼠血清中显著升高,并且与 AS 严重程度相关。Zhang 等^[12]对 AS 患者的研究发现,miR-638 的表达水平与 AS 疾病严重程度相关。本研究结果显示,观察组血清 miR-351 水平高于健康对照组,血清 miR-638 水平低于健康对照组;CAS 亚组血清 miR-351 水平高于非 CAS 亚组,miR-638 水平低于非 CAS 亚组,说明血清 miR-351、miR-638 可能参与 T2DM 合并 CAS 发展。分析其可能原因,一方面,T2DM 患者高血糖状态可能对血管内皮细胞造成损害,从而影响其功能。这些细胞位于血管壁内侧,负责维护血管的完整性。miR-351 可能通过影响血管内皮细胞的增殖、分化、凋亡等过程,进一步影响血管的功能。张东方等^[13]研究发现,miR-351 可能通过靶向调控与细胞增殖、凋亡和血管功能相关的基因和信号通路,如 PI3K/Akt、MAPK、VEGF 等,进而影响血管内皮细胞的生理和病理过程。此外,糖尿病患者中的炎性反应可能导致血管损伤和 CAS 的发生。Chen 等^[14]研究发现,miR-351 通过靶向调控 NF-κB、TNF-α、IL-6 等炎性相关基因的表达,从而影响炎性反应的强度和持续性。这可能导致血管内皮细胞的功能异常、血管壁的炎性反应和斑块形成,最终加快 CAS 的发展。miR-351 可能调节糖脂代谢,Badacz 等^[15]研究发现,miR-351 通过靶向调控与糖脂代谢相关的基因和信号通路,如 PPARγ、SREBP-1c、AMPK 等,影响糖脂合成、分解和运输等生物过程,这可能导致血脂异常,如高胆固醇、高三酰甘油等,进而促进 CAS 的发生和发展。另一方面,miR-638 可能通过抑制炎性反应来抑制 CAS 的发生和发展,miR-638 可通过 2 种方式减轻炎性反应对血管的损伤:一是通过与炎性因子的信使 RNA 结合,抑制其翻译过程,降低炎性因子的表达水平;Lin 等^[16]研究表明,在血管平滑肌细胞 (VSMC) 中,miR-638 可以下调 IL-6 和 IL-8 等炎性因子的表达水平,IL-6 和 IL-8 是促炎细胞因子,它们在动脉粥样硬化的发生和发展中发挥重要作用,通过与 IL-6 和 IL-8 的 mRNA 结合,miR-638 抑制这些炎性因子的翻译过程,从而降低其表达水平;二是通过激活抗炎信号通路,促进抗炎因子的合成和释放,平衡炎性反应。相关

研究发现^[17],miR-638 可以激活 PI3K/Akt 通路,促进抗炎因子的合成和释放,如 IL-10 和 IL-13 等。这些抗炎因子可以抑制促炎细胞因子的表达,平衡炎性反应,并保护血管免受损伤。这些作用有助于保护血管健康,减少 CAS 等血管并发症的发生和发展。以往研究证实 HbA_{1c}、TC、TG 和 LDL-C 等传统危险因素在 T2DM 合并 CAS 中起重要作用^[18]。不同之处在于,微小 RNA 在 CAS 发生中的具体作用机制和调控网络尚不完全清楚。本研究进一步采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 CAS 的影响因素发现,HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、miR-351 升高,miR-638 降低为 T2DM 合并 CAS 的独立危险因素。HbA_{1c}、TC、TG 和 LDL-C 作为传统的糖尿病和心血管疾病风险指标,在 T2DM 合并 CAS 的发生中起到重要作用。分析原因:HbA_{1c} 是糖尿病血糖控制的重要指标之一,HbA_{1c} 升高提示血糖控制不佳,而高血糖是糖尿病的主要特征之一,可导致内皮细胞损伤、炎性反应和动脉硬化的发展。高血糖状态下,内皮细胞功能紊乱和炎性因子释放增加,进而促进 AS 的形成^[18-19]。血脂异常包括 TC、TG 和 LDL-C 升高,这些血脂异常可促进动脉硬化的发展^[20]。高水平的 TC、TG 和 LDL-C 可增加血液中胆固醇含量,促进血管壁脂质沉积,形成 AS 斑块。miR-351 负性调节糖脂代谢,促进炎性反应和动脉硬化的发展。在 T2DM 患者中,miR-351 表达水平升高,导致炎性反应的作用增强,从而促进动脉硬化的发展。另外,许斌等^[21]研究发现,miR-638 能够抑制动脉硬化的发展,通过调节脂质代谢、炎性反应和细胞凋亡等过程发挥作用。在 T2DM 患者中,miR-638 的表达水平降低,导致其促进糖脂代谢的作用减弱,进而加速动脉硬化的进程^[22]。这些因素的综合作用可促进 T2DM 合并冠状动脉粥样硬化的发展。因此,药物作用机制方面,针对这些独立危险因素的药物干预可能有助于降低 T2DM 患者 CAS 的发生风险。如降糖药物可以改善血糖控制,降低 HbA_{1c} 水平;调脂药物可以调节血脂代谢,降低 TC、TG 和 LDL-C 水平;而针对 miR-351 和 miR-638 等靶点进行药物研发也可能为 CAS 的治疗提供新的思路。通过综合治疗和管理,可降低 T2DM 合并 CAS 的发生风险,提高患者的生活质量和预后。

基于上述危险因素构建 T2DM 合并 CAS 风险列线图预测模型,通过 ROC 分析发现,该模型的 AUC 为 0.936,高于其他单一指标,表明该模型在预测 T2DM 患者 CAS 发生风险上的效能较高。Bootstrap 法的内部验证进一步证实了模型的预测能力,C-index 为 0.871,接近于 1,说明模型稳定性好,预测准确性高。

决策曲线显示,该模型的阈值概率范围在 0.01~0.97 之间,净收益率始终大于 0,且高于两条无效线,说明该模型在不同概率阈值下均能保持较好的决策效果,且基于 miR-351、miR-638 及其他独立危险因素构建的列线图预测模型价值更高,预测效能良好,敏感度与特异度均较高,临床可用于评估 T2DM 患者合并 CAS 发生风险。

综上所述,T2DM 患者血清 miR-351 水平升高,miR-638 水平降低,参与了 T2DM 患者 CAS 的发生及进展,且 HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、miR-351 升高为 T2DM 合并 CAS 的独立危险因素,miR-638 升高为其保护因素,基于 miR-351、miR-638 及其他独立危险因素构建的列线图预测模型对 T2DM 合并 CAS 有良好预测价值,可用于评估 T2DM 患者合并 CAS 发生风险。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

关晓燕:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;曹玲:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;闫雪梅:实施研究过程,资料搜集整理;宁晓华、伊力多斯·阿里什:进行统计学分析

参考文献

- 孟令萃,乔妙,乔利军,等. ApoE 基因多态性与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J]. 河北医药,2023,45(4):504-508. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.04.005.
- Jung CH, Mok JO. Recent updates on vascular complications in patients with Type 2 diabetes mellitus[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2020, 35(2):260-271. DOI:10.3803/EnM.2020.35.2.260.
- Ménégaut L, Laubriet A, Crespy V, et al. Inflammation and oxidative stress markers in type 2 diabetes patients with advanced carotid atherosclerosis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1):248. DOI:10.1186/s12933-023-01979-1.
- 韩琦,朱伟,王晓慧,等. miR-638 在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 华南国防医学杂志,2020,34(8):591-593. DOI:10.13730/j.issn.1009-2595.2020.08.016.
- Luque A, Farwati A, Krupinski J, et al. Association between low levels of serum miR-638 and atherosclerotic plaque vulnerability in patients with high-grade carotid stenosis[J]. J Neurosurg, 2018, 131(1):72-79. DOI:10.3171/2018.2.JNS171899.
- Li H, Song D, Liu Q, et al. miR-351 promotes atherosclerosis in diabetes by inhibiting the ITGB3/PIK3R1/Akt pathway and induces endothelial cell injury and lipid accumulation[J]. Mol Med, 2022, 28(1):120. DOI:10.1186/s10020-022-00547-9.
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南[J]. 中华超声影像学杂志,2009,18(10):911-920. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2009.10.037.

(下转 580 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 013

论著 · 临床

急性胰腺炎患儿肠内营养喂养不耐受的因素分析及风险预测模型的建立

张玉,徐邦红,胡国瑞,黄艳



基金项目:南京市 2018 年度医疗卫生试点项目(201823016)

作者单位:210008 南京医科大学附属儿童医院消化科

通信作者:黄艳,E-mail:422852965@qq.com

【摘要】 目的 通过分析急性胰腺炎(AP)患儿发生肠内营养喂养不耐受(ENFI)的影响因素,建立 ENFI 发生风险预测模型。**方法** 采取目的抽样法收集 2017 年 6 月—2020 年 6 月南京医科大学附属儿童医院消化科收治的 AP 患儿 401 例为研究对象,采用 7:3 比例随机分为建模组 280 例和验证组 121 例,建模组根据是否发生 ENFI 分为 ENFI 亚组 113 例和非 ENFI 亚组 167 例。收集临床资料,采用单因素与多因素 Logistic 回归分析 AP 患儿发生 ENFI 的影响因素;采用 R 软件构建预测 AP 患儿发生 ENFI 的列线图模型,并评估模型预测效能。**结果** ENFI 亚组患儿的腹内压(IAP)≤20 cmH₂O、APACHE II 评分≤20 分、血清 Alb 水平>25 g/L、肠内营养开始时间≤72 h、CVP≤12 cmH₂O 的比例均小于非 ENFI 亚组($\chi^2/P = 8.450/0.004, 7.453/0.006, 8.717/0.003, 8.551/0.003, 6.771/0.009$),未添加可溶性纤维比例大于非 ENFI 亚组($\chi^2/P = 7.448/0.006$);多因素 Logistic 回归分析显示,IAP>20 cmH₂O、未添加可溶性纤维、血清 Alb 水平≤25 g/L、肠内营养开始时间>72 h、CVP>12 cmH₂O 是影响 AP 患儿发生 ENFI 的独立危险因素[OR(95% CI)=2.111(1.139~3.913)、2.019(1.036~3.935)、1.989(1.081~3.660)、1.907(1.032~3.524)、2.112(1.170~3.812)],并构建列线图模型;建模组的验证结果显示,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.886(95% CI 0.850~0.922),模型预测 AP 患儿发生 ENFI 风险与实际风险具有较好的一致性。外部验证的 AUC 为 0.890(95% CI 0.853~0.926),模型预测 AP 患儿发生 ENFI 风险与实际风险具有较好的一致性($\chi^2 = 6.130, P = 0.419$)。**结论** 基于 IAP>20 cmH₂O、未添加可溶性纤维、血清 Alb 水平≤25 g/L、肠内营养开始时间>72 h、CVP>12 cmH₂O 构建 AP 患儿发生 ENFI 的预测模型具有较好的预测价值,可为早期预测 AP 患儿 ENFI 的发生风险提供参考。

【关键词】 急性胰腺炎;肠内营养喂养不耐受;风险预测模型;列线图;儿童

【中图分类号】 R725.7

【文献标识码】 A

Factor analysis and risk prediction model establishment of enteral nutrition feeding intolerance in children with acute pancreatitis Zhang Yu, Xu Banghong, Hu Guorui, Huang Yan. Department of Digestive, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province, Nanjing 210008, China

Funding program: 2018 Nanjing Medical and Health Pilot Project (201823016)

Corresponding author: Huang Yan, E-mail: 422852965@qq.com

【Abstract】 Objective To establish a risk prediction model for enteral nutrition feeding intolerance (ENFI) in children with acute pancreatitis (AP) by analyzing the influencing factors. **Methods** A purposive sampling method was used to collect 401 children with acute pancreatitis admitted to Department of Gastroenterology, Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from June 2017 to June 2020 as the research subjects. They were divided into 280 cases in modeling groups and 121 cases in validation groups using a random number table method. The modeling group was separated into ENFI subgroup($n=113$) and non-ENFI subgroup($n=167$) based on whether ENFI occurred. Clinical data were collected, univariate and multivariate Logistic regression were applied to analyze the influencing factors of ENFI in children with AP; R software was applied to construct a column chart model for predicting ENFI in children with AP, and the predictive performance of the model was evaluated. **Results** The proportions of infants with IAP≤20 cmH₂O, APACHE II score≤20, serum Alb level>25 g/L, enteral nutrition start time≤72 h, and CVP≤12 cmH₂O in the ENFI subgroup were lower than those in the non-ENFI subgroup ($\chi^2/P = 8.450/0.004, 7.453/0.006, 8.717/0.003, 8.551/0.003, 6.771/0.009$), while the proportion of no addi-

tion of soluble fiber was higher than non-ENFI subgroup ($\chi^2/P = 7.448/0.006$); multivariate Logistic regression analysis showed that abdominal pressure >20 cmH₂O, no addition of soluble fiber, serum Alb level ≤ 25 g/L, enteral nutrition start time >72 hours, and central venous pressure >12 cmH₂O were independent risk factors for ENFI in AP children [OR(95% CI) = 2.111 (1.139–3.913), 2.019 (1.036–3.935), 1.989 (1.081–3.660), 1.907 (1.032–3.524), 2.112 (1.170–3.812)]; the validation results of the modeling group showed that the area under the ROC curve (AUC) was 0.886 (95% CI 0.850–0.922), indicated good consistency between the predicted risk of ENFI in AP patients and the actual risk. The AUC for external validation was 0.890 (95% CI 0.853–0.926), and the model predicted a good consistency between the risk of ENFI in AP patients and the actual risk ($\chi^2 = 6.130, P = 0.419$). **Conclusion** Abdominal pressure >20 cmH₂O, no addition of soluble fiber, serum Alb level ≤ 25 g/L, enteral nutrition start time >72 hours, and central venous pressure >12 cmH₂O are independent risk factors affecting the occurrence of ENFI in children with AP. The prediction model constructed based on this has good predictive value and can provide reference for early prediction of the risk of ENFI in children with AP.

[Key words] Acute pancreatitis; Enteral nutrition feeding intolerance; Risk prediction model; Nomogram; Children

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由机体合成并释放大量胰酶所引发的自身免疫急性炎性疾病,其具有发病快、病情进展迅速等特点,属于腹部急性重症^[1]。儿童胃肠道消化系统较弱且尚不完善,胃肠功能紊乱,肠道菌群失衡,极易导致AP的发生,进而导致胃肠功能严重受损^[2-3]。患儿的胃肠道功能一旦受损,将会引起呕吐、腹泻、腹胀等肠内营养喂养不耐受(enteral nutrition feeding intolerance, ENFI)现象,危害患儿生命安全^[4-5]。因此,需要尽早明确AP患儿发生ENFI的影响因素。目前研究主要集中于AP的发病机制、诊断、预防及治疗等方面,缺乏关于AP患儿发生ENFI影响因素的临床研究^[6]。基于此,本研究通过探讨AP患儿发生ENFI影响因素,建立AP患儿发生ENFI风险的列线图预测模型,为高风险患儿筛选及疾病预防提供具有针对性的对策,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 采取目的抽样法收集2017年6月—2020年6月南京医科大学附属儿童医院消化科入院治疗的AP患儿401例为研究对象,按照7:3比例随机分为建模组280例与验证组121例。依据是否发生ENFI^[7],将建模组发生ENFI患儿作为ENFI亚组(113例),未发生ENFI患儿作为非ENFI亚组(167例)。本研究已经获得医院伦理委员会批准(伦审2017-035103),患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①患儿均符合AP相关诊断标准^[8];②均进行腹部增强CT、B超检查并确诊;③行肠内营养支持治疗且入院后未行相关手术治疗;④发病24 h内就诊。(2)排除标准:①其他肠道相关疾病引起的腹泻;②伴有创伤性AP;③伴有免疫性AP;④重要脏器障碍者;⑤治疗前服用相关治疗药物者;⑥中途转院或死亡者。

1.3 研究内容与方法 研究前自行设计临床资料收

集表,并对2名消化内科护理经验丰富的护士进行培训,由其通过患儿病历及护理记录开展资料收集:包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、腹内压(intra-abdominal pressure, IAP)、AP诱发因素、禁食时间、空腹血糖、急性生理与慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ评分)、可溶性纤维添加情况、是否出现肠鸣音、镇定剂使用情况、是否机械通气、是否进行血液净化治疗、血清白蛋白(albumin, Alb)水平、肠内营养开始时间、制酸剂使用情况、中心静脉压(central venous pressure, CVP)等。同一患儿所有资料均由同一名护士收集,数据采用双人录入与核对,确保数据完整与准确。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0软件统计分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;结合单因素分析结果确定多因素Logistic回归分析的变量,分析AP患儿ENFI发生的危险因素;采用R软件和rms程序包绘制AP患儿并发ENFI的列线图模型;采用Hosmer-Lemeshow(H-L)检验及校准曲线评估列线图模型预测AP患儿并发ENFI的校准度;利用受试者工作特征曲线(ROC)评估列线图模型预测AP患儿并发ENFI的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 建模组患儿2组临床资料比较 ENFI亚组患儿的IAP≤20 cmH₂O、APACHEⅡ评分≤20分、血清 Alb水平>25 g/L、肠内营养开始时间≤72 h、CVP≤12 cmH₂O的比例均小于非ENFI亚组($P < 0.05$),未添加可溶性纤维比例大于非ENFI亚组($P < 0.01$)。2亚组性别、年龄、BMI、AP诱发因素、禁食时间、机械通气、出现肠鸣音、镇定剂使用、血液净化治疗、制酸剂使用等指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表 1 建模组中非 ENFI 亚组与 ENFI 亚组患儿临床资料比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of clinical data between the control subgroup and the ENFI subgroup in the modeling group

| 项 目 | | 例数 | 非 ENFI 亚组(n=167) | ENFI 亚组(n=113) | χ^2 值 | P 值 |
|-------------------------|-------|-----|------------------|----------------|------------|-------|
| 性别 | 男 | 157 | 93(55.69) | 64(56.64) | 0.025 | 0.875 |
| | 女 | 123 | 74(44.31) | 49(43.36) | | |
| 年龄(岁) | >10 | 131 | 71(42.51) | 60(53.10) | 3.032 | 0.082 |
| | ≤10 | 149 | 96(57.49) | 53(46.90) | | |
| BMI(kg/m ²) | >19 | 97 | 53(31.74) | 44(38.94) | 1.544 | 0.214 |
| | ≤19 | 183 | 114(68.26) | 69(61.06) | | |
| AP 诱发因素 | 胆源性 | 110 | 66(39.52) | 44(38.94) | 0.116 | 0.944 |
| | 继发感染性 | 74 | 45(26.95) | 29(25.66) | | |
| | 其他 | 96 | 56(33.53) | 40(35.40) | | |
| 禁食时间(h) | >72 | 120 | 64(38.32) | 56(49.56) | 3.473 | 0.062 |
| | ≤72 | 160 | 103(61.68) | 57(50.44) | | |
| IAP(cmH ₂ O) | >20 | 134 | 68(40.72) | 66(58.41) | 8.450 | 0.004 |
| | ≤20 | 146 | 99(59.28) | 47(41.59) | | |
| APACHE II 评分(分) | >20 | 126 | 64(38.32) | 62(54.87) | 7.453 | 0.006 |
| | ≤20 | 154 | 103(61.68) | 51(45.13) | | |
| 机械通气 | | 112 | 61(36.53) | 51(45.13) | 2.080 | 0.149 |
| 未添加可溶性纤维 | | 166 | 88(52.69) | 78(69.03) | 7.448 | 0.006 |
| 出现肠鸣音 | | 106 | 65(38.92) | 41(36.28) | 0.200 | 0.655 |
| 镇定剂使用 | | 104 | 55(32.93) | 49(43.36) | 3.140 | 0.076 |
| 血液净化治疗 | | 107 | 70(41.92) | 37(32.74) | 2.402 | 0.121 |
| 血清 Alb 水平(g/L) | ≤25 | 136 | 69(41.32) | 67(59.29) | 8.717 | 0.003 |
| | >25 | 144 | 98(58.68) | 46(40.71) | | |
| 肠内营养开始时间(h) | >72 | 73 | 33(19.76) | 40(35.40) | 8.551 | 0.003 |
| | ≤72 | 207 | 134(80.24) | 73(64.60) | | |
| 制酸剂使用 | | 118 | 67(40.12) | 51(45.13) | 0.695 | 0.405 |
| CVP(cmH ₂ O) | >12 | 120 | 61(36.53) | 59(52.21) | 6.771 | 0.009 |
| | ≤12 | 160 | 106(63.47) | 54(47.79) | | |

2.2 AP 患儿发生 ENFI 的影响因素 以发生 ENFI 为因变量, 将 IAP、APACHE II 评分、未添加可溶性纤维、血清 Alb 水平、肠内营养开始时间、CVP 作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, IAP > 20 cmH₂O、未添加可溶性纤维、血清 Alb 水平 ≤ 25 g/L、肠内营养开始时间 > 72 h、CVP > 12 cmH₂O 是影响 AP 患儿发生 ENFI 的独立危险因素($P < 0.05$)。AP 患儿发生 ENFI 的评分模型如下: Logistic(P) = -2.533 + (IAP > 20 cmH₂O) × 0.747 + 未添加可溶性纤维 × 0.703 + (血清 Alb 水平 ≤ 25 g/L) × 0.687 + (肠内营养开始时间 > 72 h) × 0.646 + (CVP > 12 cmH₂O) × 0.748, 见表 2。

2.3 AP 患儿发生 ENFI 风险的列线图模型建立 将 IAP、APACHE II 评分、未添加可溶性纤维、血清 Alb 水平、肠内营养开始时间、CVP 引入 R 软件绘制列线图模型。结果显示, IAP > 20 cmH₂O 记为 99.2 分, 未添加可溶性纤维为 91 分, 血清 Alb 水平 ≤ 25 g/L 为 77.5 分, 肠内营养开始时间 > 72 h 为 77.8 分, CVP > 12 cmH₂O 为 93 分, 见图 1。

表 2 AP 患儿发生 ENFI 的影响因素

Tab. 2 Factors influencing the occurrence of ENFI in children with AP

| 变 量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|-----------------------------|-----------|-------|--------|--------|-------|---------------|
| 常量 | -2.533 | 0.342 | 54.871 | <0.001 | 0.079 | - |
| IAP > 20 cmH ₂ O | 0.747 | 0.315 | 5.628 | 0.018 | 2.111 | 1.139 ~ 3.913 |
| APACHE II 评分 > 20 分 | 0.321 | 0.329 | 0.948 | 0.330 | 1.378 | 0.723 ~ 2.628 |
| 未添加可溶性纤维 | 0.703 | 0.340 | 4.260 | 0.039 | 2.019 | 1.036 ~ 3.935 |
| 血清 Alb 水平 ≤ 25 g/L | 0.687 | 0.311 | 4.878 | 0.027 | 1.989 | 1.081 ~ 3.660 |
| 肠内营养开始时间长 | 0.646 | 0.313 | 4.248 | 0.039 | 1.907 | 1.032 ~ 3.524 |
| CVP > 12 cmH ₂ O | 0.748 | 0.301 | 6.163 | 0.013 | 2.112 | 1.170 ~ 3.812 |

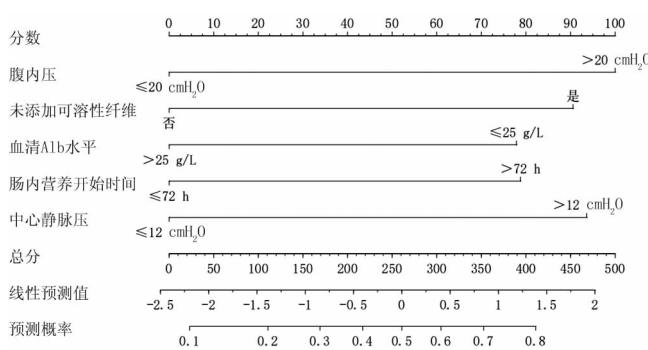


图 1 AP 患儿发生 ENFI 风险的列线图模型

Fig. 1 Nomogram model of ENFI risk in children with AP

2.4 建模组对 AP 患儿发生 ENFI 列线图模型的内部验证 建模组的验证结果显示, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.886 (95% CI 0.850 ~ 0.922), 见图 2, 校准曲线斜率接近 1 (见图 3), H-L 检验 $\chi^2 = 7.623, P = 0.372$, 提示模型预测 AP 患儿发生 ENFI 风险与实际风险具有较好的一致性。

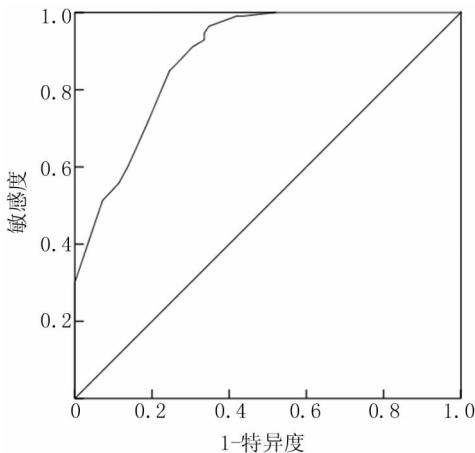


图 2 建模组验证的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve validated by the modeling group

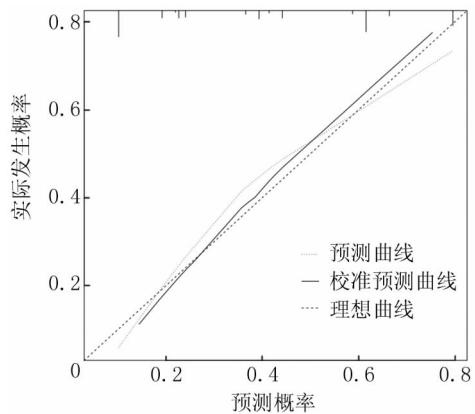


图 3 建模组验证的校准曲线

Fig. 3 Calibration curve validated by the modeling group

2.5 验证组对 AP 患儿发生 ENFI 列线图模型的外部验证 外部验证的 AUC 为 0.890 (95% CI 0.853 ~ 0.926) (图 4), 校准曲线斜率均接近 1 (图 5), H-L 检验提示模型预测 AP 患儿发生 ENFI 风险与实际风险具有较好的一致性 ($\chi^2 = 6.130, P = 0.419$)。

3 讨 论

AP 是临床较为常见的病症, 其患病原因尚不明确, 可能与不良的生活习惯、胆道类疾病、摄入的营养缺乏等有关, 若不及时治疗会引起患儿全身器官衰竭,

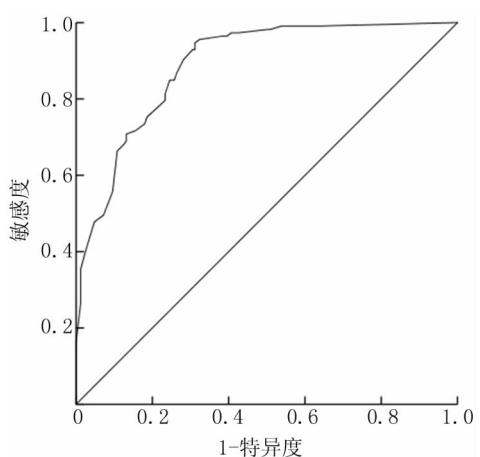


图 4 验证组验证的 ROC 曲线

Fig. 4 ROC curve validated by the validation group

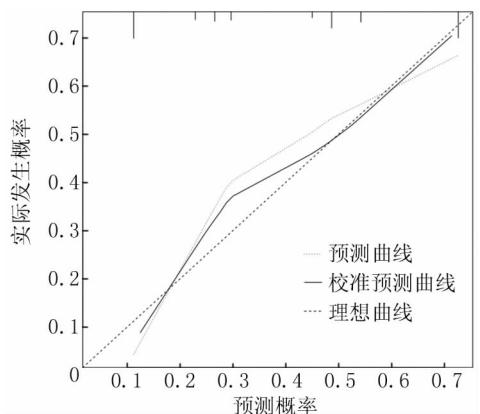


图 5 验证组验证的校准曲线

Fig. 5 Calibration curve validated by the validation group

严重者会危害患儿生命^[9]。该病一旦发生, 较为严重, 患有 AP 的患儿体内将释放大量的炎性因子, 进入血液循环内, 导致患儿出现高代谢、高分解状态, 引起胃肠道功能紊乱, 继而出现肠道反应, 临幊上为了维持肠道菌群稳定及肠道上皮细胞的完整性, 常给患儿提供肠内营养支持^[10]。但由于病情危重, 患儿肠道功能损害严重, ENFI 的发生率较高。ENFI 发生的病因较为复杂, 一般认为与机体全身炎性反应、自身病情有关, 机体炎性反应的增加会引起肠道积液、肠麻痹、肠积气的风险, 进而导致患儿 IAP 增高, 肠蠕动变慢, 产生便秘^[11]。患儿进行营养支持期间也容易引起腹泻, 这通常与菌群移位、机体肠道缺血及肠黏膜受损有关^[12]。因此, 分析 ENFI 发生的危险因素, 对疾病预防及改善预后具有重要意义。

本研究通过单因素和多因素 Logistic 回归分析发现, $IAP > 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、未添加可溶性纤维、血清 Alb 水

平 $\leq 25 \text{ g/L}$ 、肠内营养开始时间 $> 72 \text{ h}$ 、CVP $> 12 \text{ cmH}_2\text{O}$ 是影响 AP 患儿发生 ENFI 的独立危险因素。

(1) IAP: 研究指出, IAP 是重症 AP 患儿发生 ENFI 的重要因素, 由于 IAP 升高, 增加了肠道血流灌注, 导致胃肠道绒毛萎缩、断裂, 是胃肠道功能的直接影响因素^[13], 这与本研究结果相似。本研究发现, 发生 ENFI 的患儿 IAP $> 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ 占比较高, 是 AP 患儿发生 ENFI 的危险因素, 提示 IAP 与 ENFI 的发生密切相关。建立的列线图模型也反映其对 ENFI 发生风险影响的权重较高, 这也进一步证实了该结论。IAP 通常与输液速率呈正比, 输液速率越高, IAP 越高。因此, 临床医师应严格控制营养液输注的速率, 对患儿 IAP 状况进行定期观察, 针对 IAP 较高的 AP 患儿应严格控制输注速率, 以此减少对胃肠道黏膜的刺激, 使胃肠道的适应时间增加, 积极减少不耐受情况的发生。

(2) 可溶性纤维: 膳食纤维在肠道内以短链脂肪酸产生的形式发挥作用, 通过加快患儿肠道蠕动速度、维持肠道菌群平衡、保护肠黏膜等间接改善患儿腹泻、便秘状况^[14]。梁爱新等^[4]发现, 未添加膳食纤维是重症 AP 患儿发生 ENFI 的危险因素, 这与本研究结果一致。本研究结果显示, 未添加可溶性纤维的患儿发生 ENFI 的概率显著高于添加可溶性纤维的患儿, 是重症 AP 患者发生 ENFI 的危险因素。分析原因, 在 AP 患者肠内营养物中添加膳食纤维能达到减轻炎性反应、纠正肠黏膜屏障功能紊乱的目的。因此, 临幊上需添加膳食纤维于患儿肠内营养液中, 通过促进肠道蠕动, 增加肠内营养耐受性, 恢复肠道功能。

(3) 血清 Alb 水平: 低水平的 Alb 会引起低蛋白血症的发生, 引起机体内组织渗透压下降, 增加细胞膜通透性及肠黏膜水肿, 进而增加 ENFI 发生的风险^[15]。刘雅娟等^[13]指出, 重症 AP 患儿血清 Alb 水平与发生 ENFI 密切相关, 但是多因素分析时, 发现其不是 ENFI 影响的因素, 这与本研究不同。本研究结果显示, 血清 Alb 水平 $\leq 25 \text{ g/L}$ 将对 ENFI 发生风险影响的权重增加 77.5 分, 是 ENFI 发生的危险因素。这可能是由于纳入样本量的不同导致结果的不同, 后续将加大样本量与取样范围进一步证实本研究结论。因此, 临幊上应重点关注患儿 Alb 水平, 预防低蛋白血症的发生, 减少 ENFI 发生风险。

(4) 肠内营养开始时间: 减少胰液外渗是治疗该病的首要原则, 可通过对 AP 患儿早期禁食、提供合理的肠外营养的方式进行干预, 但是在禁食过程中, 其时间不易过长, 过长会导致患儿肠道持续处于休眠状态, 缺乏对肠道黏膜的有效刺激, 导致肠黏膜变薄, 因此其肠道修复能力较低^[16]。Veldscholte 等^[17]指出, 长时间的肠外

营养容易导致胃肠道黏膜损伤, 引起肠道致病菌移位, 增加 ENFI 发生的风险, 这与本研究相似。本研究发现, 肠内营养开始时间 $> 72 \text{ h}$ 将对 ENFI 发生风险影响的权重增加 77.8 分。因此, 临幊上应根据患儿状况合理安排肠内营养开始时间, 减少 ENFI 发生的风险。

(5) CVP: CVP 升高容易导致心脏疾病, 例如右心衰竭、心功能障碍, 若在此时进行肠内营养时会使肠道负担加重, 促使患儿发生喂养不耐受现象^[18]。本研究结果显示, CVP $> 12 \text{ cmH}_2\text{O}$ 将对 ENFI 发生风险影响的权重增加 93 分。因此, 临幊在进行肠内营养支持时应密切关注 CVP, 及时避免 CVP 的增高。

本研究根据列线图预测模型评分计算出每位 AP 患儿各自发生 ENFI 的风险, 实现个体化预测, 并将其可视化。通过对列线图模型进行内部验证和外部验证, 发现模型预测 AP 患儿发生 ENFI 风险与实际风险具有较好的一致性, 并通过 ROC 曲线证实该模型可有效预测 AP 患儿发生 ENFI 的风险, 具有临幊推广与使用价值。

综上所述, IAP $> 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、未添加可溶性纤维、血清 Alb 水平 $\leq 25 \text{ g/L}$ 、肠内营养开始时间 $> 72 \text{ h}$ 、CVP $> 12 \text{ cmH}_2\text{O}$ 这 5 项是影响 AP 患儿发生 ENFI 的独立危险因素, 基于此构建的列线图模型具有较好的预测价值, 为指导 AP 患儿 ENFI 发生风险的预测提供参考。但本研究为单中心回顾性研究, 各危险因素及列线图模型仍需进一步验证。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张玉: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 徐邦红: 分析试验数据, 实施研究过程, 资料搜集整理; 胡国瑞: 进行统计学分析; 黄艳: 设计研究方案, 论文审核

参考文献

- [1] 李雪鹏, 朱楚月, 蒋波, 等. STING 通路在急性胰腺炎中的研究进展 [J]. 现代免疫学, 2021, 41(3): 236-239.
- [2] 黄焕波, 林晓源, 陈永新. 奥美拉唑注射液联合肠内营养支持治疗急性胰腺炎患儿的临床疗效 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(9): 1618-1621. DOI: 10.19829/j.zgfbyj. issn. 1001-4411. 2022. 09. 019.
- [3] Agarwal S, Goswami P, Poudel S, et al. Acute pancreatitis is characterized by generalized intestinal barrier dysfunction in early stage [J]. Pancreatology, 2023, 23(1): 9-17. DOI: 10.1016/j.pan.2022.11.011.
- [4] 梁爱新, 郑婵美, 王明欣, 等. 重症急性胰腺炎病人肠内营养喂养不耐受危险因素的 Meta 分析 [J]. 循证护理, 2022, 8(21): 2871-2875. DOI: 10.12102/j.issn.2095-8668. 2022. 21. 005.
- [5] Fostier R, Arvanitakis M, Gkolfakis P. Nutrition in acute pancreatitis: When, what and how [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2022, 25(5): 325-328. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000851.

- [6] Van den Berg FF, Boermeester MA. Update on the management of acute pancreatitis [J]. Curr Opin Crit Care, 2023, 29(2): 145-151. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001017.
- [7] 王富艳,赵庆云,张雪云.重症急性胰腺炎患者肠内营养喂养不耐受风险的列线图模型的建立[J].中华现代护理杂志,2019,25(1):42-48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.01.010.
- [8] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1): 102-111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [9] Chi JY, Ma LY, Zou JC, et al. Risk factors of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with biliary tract diseases [J]. BMC Surg, 2023, 23(1): 62. DOI: 10.1186/s12893-023-01953-4.
- [10] Qiu Z, Cheng F, Jiang H, et al. Efficacy of microecopharmaceutics combined with early enteral nutrition support in the treatment of severe acute pancreatitis [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020, 30(1): 96-98. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.01.96.
- [11] 刘丹.重症急性胰腺炎患者发生肠内营养喂养不耐受现状及其影响因素分析[J].中国现代药物应用,2020,14(19):71-74. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.19.029.
- [12] Xiao Y, Xu L. Prevalence and risk factors of enteral feeding intolerance in critically ill patients and the effectiveness of preventive treatments: A prospective study[J]. Saudi J Med Med Sci, 2023, 11(2): 135-142. DOI: 10.4103/sjmms.sjmms_384_22.
- [13] 刘雅娟,徐婷,伍柳芳,等.重症急性胰腺炎患者肠内营养喂养不耐受的影响因素分析[J].中国食物与营养,2018,24(6):71-73. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2018.06.017.
- [14] 谢芳,王海燕,余丽娜.重症胰腺炎患者发生肠内喂养不耐受的相关危险因素分析[J].现代诊断与治疗,2023,34(1):97-99.
- [15] Traiki TAB, Alshammari SA, Aljomah NA, et al. The impact of preoperative total parenteral nutrition on the surgical complications of Crohn's disease: A retrospective cohort study[J]. Saudi J Gastroenterol, 2023, 29(3): 158-163. DOI: 10.4103/sjg.sjg_425_22.
- [16] 金丽美,林陈拉,刘群.重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受的危险因素分析[J].世界华人消化杂志,2018,26(16):993-998. DOI: 10.11569/wejd.v26.i16.993.
- [17] Veldscholte K, Cramer ABG, de Jonge RCJ, et al. Intermittent feeding with an overnight fast versus 24 h feeding in critically ill neonates, infants, and children: An open-label, single-centre, randomised controlled trial[J]. Clin Nutr, 2023, 42(9): 1569-1580. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.07.010.
- [18] 金迪,全静雯,蒋孟柳,等.老年心力衰竭患者营养不良的影响因素分析及早期肠内营养对营养不良患者心功能、营养状况和肠道黏膜屏障功能的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(24):4669-4673. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.24.013.

(收稿日期:2024-01-25)

(上接 574 页)

- [9] 李茗茗,冯斌,吴梦娇,等.2型糖尿病 155 例血清肌腱蛋白 C 水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J].安徽医药,2023,27(10):1970-1975. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.10.014.
- [10] 侯蓓蕾,熊亚丹,胡雷袁,等.NLR、PLR、TyG 指数与 2 型糖尿病肾病患者肾功能、胰岛素抵抗和颈动脉粥样硬化的关系[J].现代生物医学进展,2023,23(7):1288-1293. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.07.017.
- [11] Zhang Y, Liu Y, Zhang H, et al. Mmu-miR-351 attenuates the survival of cardiac arterial endothelial cells through targeting STAT3 in the atherosclerotic mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 468(1-2): 300-305. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.108.
- [12] Zhang X, Guan MX, Jiang QH, et al. NEAT1 knockdown suppresses endothelial cell proliferation and induces apoptosis by regulating miR-638/AKT/mTOR signaling in atherosclerosis[J]. Oncol Rep, 2020, 44(1): 115-125. DOI: 10.3892/or.2020.7605.
- [13] 张东方,王茜,李娟,等.高龄妊娠期糖尿病患者血清 miR-351, FGF19 和 LP-PLA2 表达水平及其与产后糖代谢异常的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(1):66-72. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.013.
- [14] Chen SH, Liu XN, Peng Y. MicroRNA-351 eases insulin resistance and liver gluconeogenesis via the PI3K/AKT pathway by inhibiting FLOT2 in mice of gestational diabetes mellitus[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(9): 5895-5906. DOI: 10.1111/jcem.14079.
- [15] Badacz R, Przewiocki T, Legutko J, et al. microRNAs associated with carotid plaque development and vulnerability: The clinician's perspective[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 15645. DOI: 10.3390/ijms232415645.
- [16] Lin M, Song D, Zhang S, et al. Dysregulation of miR-638 in diabetic nephropathy and its role in inflammatory response [J]. Diabetol Metab Syndr, 2021, 13(1): 122. DOI: 10.1186/s13098-021-00744-2.
- [17] 马雅楠,刘德敏,谷国强.miRNAs 与 2 型糖尿病相关动脉粥样硬化的研究进展[J].中国糖尿病杂志,2022,30(4):295-299. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.04.011.
- [18] 刘洁,丁玲,夏春勇,等.TCF7L2 基因多态性、HbA_{1c}、血浆致动脉粥样硬化指数与 2 型糖尿病合并冠心病的关系研究[J].临床和实验医学杂志,2023,22(11):1144-1148. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.11.007.
- [19] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组.中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)[J].中国糖尿病杂志,2022,30(1):2-51. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.01.002.
- [20] 辛鹏,李静,李昌昆,等.脂质比值 TC/HDL-C、TG/HDL-C 和 LDL-C/HDL-C 与胰岛素抵抗、糖尿病及糖尿病前期的关联性[J].中华疾病控制杂志,2022,26(5):535-540. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjzkz.2022.05.008.
- [21] 许斌,任春梅,彭思璐,等.MiR-132、miR-143、miR-638、AFP 在 104 例乙肝相关肝癌中的表达分析[J].肿瘤学杂志,2021,27(8):682-685. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.08.B014.
- [22] 杨迎亚,周雯静,王海英.miRNA 调控细胞焦亡在 2 型糖尿病及相关心血管病中的研究进展[J].中国临床解剖学杂志,2023,41(4):499-502. DOI: 10.13418/j.issn.1001-165x.2023.4.24.

(收稿日期:2024-01-17)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 014

论著 · 临床

特发性膜性肾病患者血清 ROCK2、renalase 水平及其诊断价值

刘慧, 钟娇影, 陈秀娟, 英一铭, 刘杰



基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2021190)

作者单位: 050000 石家庄, 河北以岭医院肾病科(刘慧、钟娇影、陈秀娟、刘杰), 检验科(英一铭)

通信作者: 刘杰, E-mail: 727844451@qq.com

【摘要】 目的 探讨 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 2 (ROCK2)、肾胺酶 (renalase) 在特发性膜性肾病 (IMN) 患者血清中的表达变化及其对 IMN 的诊断价值。**方法** 选取 2019 年 1 月—2020 年 11 月河北以岭医院肾病科收治 IMN 患者 120 例为 IMN 组, 另选取同期医院进行健康体检的志愿者 120 例为健康对照组。酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测受试者血清 ROCK2、renalase 水平, Pearson 法分析 ROCK2、renalase 水平与部分临床指标的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 ROCK2、renalase 及二者联合诊断 IMN 的价值。**结果** IMN 组 ROCK2、renalase 水平均显著高于健康对照组 ($t/P = 12.837/ < 0.001, 11.066/ < 0.001$)。I 期、II 期、III 期、IV 期 IMN 患者血清 ROCK2 逐次升高 ($F/P = 77.154/ < 0.001$), 而 I 期、II 期、III 期血清 renalase 水平逐次升高, 但 IV 期血清 renalase 水平低于 III 期 ($F/P = 163.042/ < 0.001$)。Alb 与血清 ROCK2、renalase 水平呈负相关 ($r/P = -0.302/0.009, -0.402/ < 0.001$), PLA2R 抗体、BUN、SCr、24 h 尿蛋白与血清 ROCK2、renalase 水平均呈正相关 ($r/P = 0.336/ < 0.001, 0.264/0.011, 0.315/0.007, 0.320/ < 0.001, 0.359/ < 0.001, 0.284/0.010, 0.420/ < 0.001, 0.412/ < 0.001$); ROC 曲线显示: 血清 ROCK2、renalase 及二者联合诊断 IMN 的 AUC 分别为 0.908、0.907、0.965, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z = 3.597, 3.755, P$ 均 < 0.001)。**结论** ROCK2 与 renalase 在 IMN 患者血清中均高表达, 二者联合诊断 IMN 的价值较高。

【关键词】 特发性膜性肾病; Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 2; 肾胺酶; 诊断价值

【中图分类号】 R692; R446.11²

【文献标识码】 A

Serum ROCK2 and renalase levels in patients with idiopathic membranous nephropathy and their diagnostic value

Liu Hui, Zhong Jiaoying, Chen Xiujuan, Ying Yiming, Liu Jie. Department of Nephrology, Hebei Yiling Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China

Funding program: Scientific Research Project of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2021190)

Corresponding author: Liu Jie, E-mail: 727844451@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the expression changes in Rho-related associated -coil forming protein kinase 2 (ROCK2) and renalase in serum of patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN) and their diagnostic value for IMN. **Methods** From January 2019 to November 2020, 120 patients with IMN admitted to the Nephrology Department of Yiling Hospital in Hebei Province were selected as the IMN group, and another 120 volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as healthy control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum ROCK2 and renalase in patients with IMN, the correlation between ROCK2 and renalase levels and some clinical indicators was analyzed by Pearson's method; the value of ROCK2, renalase and their combination in the diagnosis of IMN was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of ROCK2, renalase in the IMN group were greatly higher than those in healthy control group ($t/P = 12.837/ < 0.001, 11.066/ < 0.001$). Serum ROCK2 was gradually increased in patients with stage I, II, III and IV IMN ($F/P = 77.154/ < 0.001$); the level of serum renalase in stage I, II, and III gradually increased, but the level of serum renalase in stage IV were lower than those in stage III ($F/P = 163.042/ < 0.001$). Alb was negatively correlated with ROCK2 and renalase levels ($r/P = -0.302/0.009, -0.402/ < 0.001$). PLA2R antibody, BUN, SCr and 24 h urinary protein were positively correlated with ROCK2 and renalase levels ($r = 0.336/0.359, 0.264/0.284, 0.315/0.420, 0.320/0.412, 0.359/ < 0.001, 0.284/0.010, 0.420/ < 0.001$,

0.412/ <0.001); ROC curve showed that the AUC of ROCK2 for the diagnosis of IMN was 0.908, the AUC of renalase for the diagnosis of IMN was 0.907, the AUC of the two combined for the diagnosis of IMN was 0.965, which was greatly higher than that of the two alone ($Z = 3.597, 3.755, P < 0.001$). **Conclusion** Both ROCK2 and renalase are highly expressed in the serum of patients with IMN, and the combination of the two has a high value in the diagnosis of IMN.

[Key words] Idiopathic membranous nephropathy; Rho-associated coiled-coil forming protein kinase 2; Nephritis; Diagnostic value

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是病理性肾病综合征和肾功能衰竭的主要原因之一,然而其发病机制尚不完全清楚,且病程较长,治愈难度较大^[1-3]。Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 2(ROCK2)参与多种疾病发展^[4],最近研究发现其在多种肝肾疾病如狼疮性肾炎血清中高表达^[5]。肾胺酶(renalase)主要由肾脏、肝脏和心肌细胞分泌^[6-7]。在慢性肾病患者中,renalase 可降低促炎细胞因子的表达,抑制炎性反应和肾小球纤维化^[8]。renalase 还可以降低氧化应激,具有肾脏保护特性^[9]。关于二者在 IMN 患者血清中的表达及对 IMN 诊断价值的研究目前较少。现分析 IMN 患者血清 ROCK2、renalase 水平及其对 IMN 的诊断价值,希望为寻找 IMN 科学、有效的生物诊断标志物提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2020 年 11 月河北以岭医院肾病科收治 IMN 患者 120 例为 IMN 组,男 87 例,女 33 例,病程 $1 \sim 24 (9.13 \pm 2.15)$ 月;临床分期依照 Ehrenreich 和 Churg 标准^[10]分为 I 期 23 例, II 期 62 例, III 期 20 例, IV 期 15 例;基础疾病:糖尿病 28 例,高血压 54 例;有吸烟史 47 例,饮酒史 17 例;病理特征:肾小管萎缩或间质纤维化 2 例,肾小动脉病变 31 例,其他 5 例。另选取同期医院健康体检的志愿者 120 例为健康对照组,男 81 例,女 39 例。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(YL2018-12),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①肾活检确诊为 IMN,抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体阳性;②首次确诊且未使用免疫抑制剂。(2)排除标准:①继发性膜性肾病者;②恶性肿瘤、心肝功能严重障碍、其他免疫疾病、明确毒性物质接触史者及妊娠或哺乳期妇女;③临床资料不完整者。

1.3 观测指标与方法 取患者及健康者入组后空腹静脉血 5 ml,离心留取上清液于抗凝无菌管,置 -80°C 冰箱保存待测;取患者 24 h 尿液,4°C 保存于冰箱中,待测。

1.3.1 血清 ROCK2、renalase、PLA2R 抗体水平检测: 取上述血样,酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 ROCK2、renalase、PLA2R 抗体水平,各步操作均遵照试剂盒(德国欧蒙、美国 BioLegend)说明书进行。

1.3.2 肾功能、血脂检查: 取上述血样或尿样,使用全自动生化分析仪(美国贝克曼、AU5821)检测肾功能[比色法检测血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN),电泳法检测血清白蛋白(Alb),双缩脲比色法检测 24 h 尿蛋白],免疫比浊法检测血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件包进行数据处理。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验;采用 Pearson 法分析 IMN 患者血清 ROCK2、renalase 水平与 PLA2R 抗体、肾功能的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ROCK2、renalase 及二者联合诊断 IMN 的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 ROCK2、renalase 水平比较 IMN 组血清 ROCK2、renalase 水平均高于健康对照组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 IMN 组血清 ROCK2、renalase 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum ROCK2 and renalase levels between healthy control group and IMN group

| 组 别 | 例 数 | ROCK2 | renalase |
|------------|-----|------------------|-------------------|
| 健康对照组 | 120 | 10.35 ± 3.09 | 40.76 ± 11.22 |
| IMN 组 | 120 | 18.71 ± 6.43 | 61.53 ± 17.23 |
| <i>t</i> 值 | | 12.837 | 11.066 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 不同病理分期 IMN 患者血清 ROCK2、renalase 水平比较 I 期、II 期、III 期、IV 期血清 ROCK2 逐次升高($P < 0.01$);I 期、II 期、III 期血清 renalase 水平逐次升高($P < 0.01$),但 IV 期血清 renalase 水平低于 III 期($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同病理分期 IMN 患者血清 ROCK2、renalase 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum ROCK2 and renalase levels in IMN patients with different pathological stages

| 组别 | 例数 | ROCK2 | renalase |
|-------|----|--------------|--------------|
| I 期 | 23 | 12.11 ± 2.43 | 51.34 ± 5.42 |
| II 期 | 62 | 17.24 ± 3.61 | 56.97 ± 4.85 |
| III 期 | 20 | 22.42 ± 4.27 | 79.46 ± 5.25 |
| IV 期 | 15 | 29.96 ± 5.26 | 68.10 ± 3.68 |
| F 值 | | 77.154 | 163.042 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.3 不同病理分期 IMN 患者 PLA2R 抗体、肾功能、血脂水平比较 I 期、II 期、III 期、IV 期 PLA2R 抗体、BUN、SCr、24 h 尿蛋白逐渐升高, Alb 逐渐降低 ($P < 0.01$), 而血脂指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 血清 ROCK2、renalase 与 PLA2R 抗体、肾功能相关性分析 将血清 ROCK2、renalase 与 PLA2R 抗体、肾功能进行 Pearson 法相关性分析, 结果表明, Alb 与 ROCK2、renalase 水平呈负相关 ($P < 0.01$), PLA2R 抗体、BUN、SCr、24 h 尿蛋白与 ROCK2、renalase 水平呈正相关 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 血清 ROCK2、renalase 与 PLA2R 抗体、肾功能相关性分析

Tab. 4 Correlation analysis between serum ROCK2, renalase, PLA2R antibody, and renal function

| 指 标 | ROCK2 | | renalase | |
|----------|--------|--------|----------|--------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| PLA2R 抗体 | 0.336 | <0.001 | 0.359 | <0.001 |
| Alb | -0.302 | 0.009 | -0.402 | <0.001 |
| BUN | 0.264 | 0.011 | 0.284 | 0.010 |
| SCr | 0.315 | 0.007 | 0.420 | <0.001 |
| 24 h 尿蛋白 | 0.320 | <0.001 | 0.412 | <0.001 |

表 3 不同病理分期 IMN 患者 PLA2R 抗体、肾功能、血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of PLA2R antibody, renal function, and blood lipid levels in IMN patients with different pathological stages

| 项 目 | I 期($n=23$) | II 期($n=62$) | III 期($n=20$) | IV 期($n=15$) | F 值 | P 值 |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------|--------|
| PLA2R 抗体(RU/ml) | 23.12 ± 5.24 | 29.35 ± 5.56 | 36.48 ± 6.76 | 45.69 ± 7.13 | 51.463 | <0.001 |
| Alb(g/L) | 36.11 ± 6.18 | 32.85 ± 5.93 | 26.94 ± 5.44 | 22.77 ± 5.13 | 21.250 | <0.001 |
| BUN(mmol/L) | 18.84 ± 3.11 | 23.96 ± 3.56 | 26.78 ± 4.11 | 28.77 ± 4.52 | 26.898 | <0.001 |
| SCr(μmol/L) | 664.52 ± 56.44 | 876.14 ± 63.18 | 971.63 ± 72.59 | 1113.22 ± 86.29 | 153.230 | <0.001 |
| 24 h 尿蛋白(g) | 2.91 ± 0.85 | 3.86 ± 0.94 | 5.11 ± 1.23 | 6.77 ± 1.57 | 46.725 | <0.001 |
| TC(mmol/L) | 4.66 ± 0.87 | 4.85 ± 0.92 | 4.96 ± 0.99 | 5.31 ± 1.34 | 1.401 | 0.246 |
| TG(mmol/L) | 1.91 ± 0.25 | 1.99 ± 0.33 | 2.02 ± 0.42 | 2.06 ± 0.45 | 0.649 | 0.585 |
| LDL-C(mmol/L) | 4.13 ± 1.35 | 4.22 ± 1.47 | 4.52 ± 1.55 | 4.76 ± 1.62 | 0.784 | 0.505 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.49 ± 0.15 | 1.52 ± 0.28 | 1.55 ± 0.33 | 1.61 ± 0.42 | 0.579 | 0.630 |

2.5 血清 ROCK2、renalase 诊断 IMN 的价值 绘制血清 ROCK2、renalase 诊断 IMN 的价值 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 ROCK2、renalase 及二者联合诊断 IMN 的 AUC 分别为 0.908、0.907、0.965, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z = 3.597, 3.755, P$ 均 < 0.001), 见表 5、图 1。

表 5 血清 ROCK2、renalase 及二者联合诊断 IMN 的价值

Tab. 5 Value of serum ROCK2, renalase, and their combination in diagnosing IMN

| 变 量 | 截断值 | AUC | 95% CI | 敏 感 度 | 特 异 度 | 约登 指 数 |
|----------|------------|-------|---------------|-------|-------|--------|
| ROCK2 | 12.94 μg/L | 0.908 | 0.864 ~ 0.941 | 0.908 | 0.783 | 0.692 |
| Renalase | 52.76 μg/L | 0.907 | 0.863 ~ 0.941 | 0.825 | 0.867 | 0.691 |
| 二者联合 | | 0.965 | 0.933 ~ 0.984 | 0.900 | 0.950 | 0.850 |

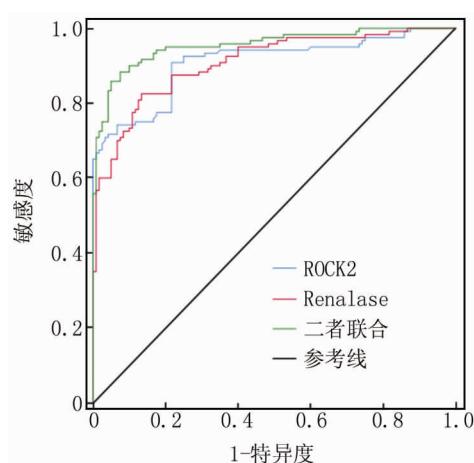


图 1 血清 ROCK2、renalase 诊断 IMN 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum ROCK2 and renalase for diagnosing IMN

3 讨 论

IMN 会引起肾小球毛细血管壁基质增厚, 肾小球

滤过膜损伤,最终导致蛋白尿^[11]。IMN 患者病情越严重治疗及预后效果越差,因此准确诊断十分重要。

ROCK2 可通过调控基因表达参与多种细胞生物活动,如细胞增殖和凋亡^[2]。国外学者 Rozo 等^[12]报道,ROCK2 参与调节白介素 IL-17 和 IL-21 的释放,而免疫性疾病的发病和病情进展均与 IL-17 和 IL-21 异常表达有关。研究表明,ROCK 表达的降低能改善内皮细胞的分子屏障能力,降低肾病综合征小鼠的蛋白尿水平^[13]。在本研究中,IMN 患者血清 ROCK2 水平升高,与李华锋等^[5]的研究结果相似,表明 ROCK2 可能参与了 IMN 的发病过程,推测 ROCK2 可能通过调节炎性因子表达,引起 IMN 患者炎性因子释放及免疫复合物沉积^[12,14]。且病情越严重 ROCK2 水平越高,提示 ROCK2 可能与 IMN 疾病进展有关,在一定程度上可以反映 IMN 患者的病情进展状况。另外,IMN 组与健康对照组部分实验室指标亦有差异,考虑与 IMN 患者肾小球滤过率下降、机体代谢紊乱、肾脏功能受损有关^[15-17]。相关性分析结果显示,血清 Alb 与 ROCK2 呈负相关,PLA2R 抗体、BUN、SCr、24 h 尿蛋白均与 ROCK2 呈正相关,提示 ROCK2 与肾功能的降低及患者病情严重程度相关。本研究采用 ROC 曲线分析 ROCK2 对 IMN 的诊断价值,结果显示,ROCK2 对 IMN 诊断的 AUC 为 0.908,截断值为 12.94 μg/L,其敏感度较高但特异度不足,具有一定的单独诊断价值。

renalase 具有细胞保护、肾脏保护、抗纤维化和抗凋亡特性,能够抑制肾小管坏死和炎性反应^[18]。关于 renalase 对肾脏的保护作用多有报道。如 Wisniewska 等^[19]称肾损伤患者血清和尿液中 renalase 水平升高,且 renalase 水平随着疾病发展而增加。也有研究表明,与肾功能正常的受试者相比,血液透析患者的血清 renalase 浓度升高,这种升高主要是由肾外器官产生引起的^[18]。在本研究中,IMN 患者血清 renalase 水平升高,与既往研究相一致,推测这种增加可能继发于肾上腺素增加、肾脏清除或分解代谢受损后的合成增强,其水平升高可能是由肾病患者的 renalase 代偿性分泌引起的^[20]。且对于 I 期~III 期 IMN 患者来说,病情越严重 renalase 水平越高,但 IV 期 IMN 患者 renalase 水平低于 III 期患者。既往研究亦表明终末期肾病患者血清 renalase 水平较 III 期显著降低。推测可能与终末期肾功能较差、合成 renalase 的能力受到影响有关^[21-22]。血清 Alb 与 renalase 呈负相关,PLA2R 抗体、BUN、SCr、24 h 尿蛋白均与 renalase 呈正相关。随后采用 ROC 曲线分析 renalase 及 ROCK2 与 renalase 二者联

合对 IMN 的诊断价值,结果显示,renalase 对 IMN 也具有一定的诊断价值,但 ROCK2 与 renalase 二者联合对 IMN 诊断的 AUC 为 0.965,明显高于二者单独诊断,其敏感度、特异度分别为 0.900、0.950,诊断价值较高,可用来诊断 IMN。

综上所述,ROCK2 与 renalase 在 IMN 患者血清中均高表达,二者联合诊断 IMN 的价值较高。但关于 ROCK2 与 renalase 参与 IMN 发生发展的具体机制仍需进一步探索,且本研究纳入患者较少、研究时段较集中,后续需继续深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘慧:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;钟娇影:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;陈秀娟:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;英一铭、刘杰:数据分析

参考文献

- [1] Ronco P, Debiec H. Molecular pathogenesis of membranous nephropathy [J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15 (1) : 287-313. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043811.
- [2] Nagai Y, Matoba K, Kawanami D, et al. ROCK2 regulates TGF-β-induced expression of CTGF and profibrotic genes via NF-κB and cytoskeleton dynamics in mesangial cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 317 (4) : F839-F851. DOI: 10.1152/ajprenal.00596.2018.
- [3] 袁国栋,辛鑫,吴振华,等.从"脾肾亏虚,邪伏肾络"探讨特发性膜性肾病的发病及防治[J].天津中医药,2023,40(6):745-750. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2023.06.11.
- [4] 赵经纬,孙鹿璐,张红珍. Rho/Rho 激酶信号通路与动脉粥样硬化关系的探讨[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1) : 209-211.
- [5] 李华锋,莫怡浩,曾敏,等.狼疮性肾炎患者血清 LRG1、ROCK2 表达与自身免疫抗体及疾病活动的相关性分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2021,22(12):1067-1069. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2021.12.011.
- [6] Czubilińska-Lada J, Gliwińska A, Badefski A, et al. Associations between renalase concentration and the occurrence of selected diseases [J]. Endokrynol Pol, 2020, 71 (4) : 334-342. DOI: 10.5603/EP.a2020.0044.
- [7] Gao Y, Wang M, Guo X, et al. Renalase is a novel tissue and serological biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. PLoS One, 2021, 16 (9) : e0250539. DOI: 10.1371/journal.pone.0250539.
- [8] 冯海波,张小娜,余素丽,等.miR-29, renalase 在慢性心肾综合征患者血清中的表达及其预后相关性研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(2):174-176. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2022.02.023.
- [9] Serwin NM, Wisniewska M, Cecerska-Heryc E, et al. Serum-to-urine renalase ratio and renalase fractional excretion in healthy adults and chronic kidney disease patients [J]. BMC Nephrol, 2020, 21 (1) : 77. DOI: 10.1186/s12882-020-01737-5.

(下转 589 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 015

论著 · 临床

血清铁调素及 MCV、MCH 等红细胞参数在不同严重程度缺铁性贫血患者中的比较研究

李丽, 邓茜, 李海荣, 孙蕾, 鄢萍



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C608)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区妇幼保健院检验科(李丽、邓茜、李海荣、孙蕾), 内科(鄢萍)

通信作者: 李丽, E-mail: 13659982725@163.com

【摘要】 目的 探讨血清铁调素、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)等红细胞参数在不同严重程度缺铁性贫血(IDA)患者中的差异及与疾病严重程度的相关性。**方法** 回顾性分析2021年10月—2023年3月新疆维吾尔自治区妇幼保健院内科诊治的IDA患者102例的临床资料。根据患者病情严重程度分为轻中度IDA组($n=64$)和重度IDA组($n=38$)。收集2组临床资料,检测并比较血清铁调素、血清铁蛋白(SF)及总铁结合力(TIBC)等铁代谢指标;MCV、MCH及红细胞分布宽度(RDW)等红细胞参数;网织红细胞(RET)计数、RET百分比及RET血红蛋白含量(RET-He)等网织红细胞参数。分析不同预后患者间各指标的差异,通过Spearman相关性分析及多因素Logistic回归分析筛选IDA患者病情严重的危险因素。**结果** 重度IDA组患者的血清铁调素、SF、MCV、MCH、RET百分比及RET-He均低于轻中度IDA组患者($t/P = 5.091/ < 0.001, 5.513/ < 0.001, 3.191/0.002, 5.338/ < 0.001, 5.244/ < 0.001, 5.745/ < 0.001$),血清TIBC水平、RDW、RET计数均高于轻中度IDA组患者($t/P = 4.215/ < 0.001, 5.770/ < 0.001, 3.874/ < 0.001$);IDA患者严重程度与患者血清TIBC、RDW及RET计数呈正相关($r/P = 0.390/ < 0.001, 0.496/ < 0.001, 0.386/ < 0.001$),与血清铁调素、SF、MCV、MCH、RET百分比及RET-He呈负相关($r/P = -0.477/ < 0.001, -0.506/ < 0.001, -0.302/0.002, -0.475/ < 0.001, -0.466/ < 0.001, -0.500/ < 0.001$);多因素Logistic回归分析表明,IDA患者铁调素升高、MCH水平升高均是病情严重的保护因素[$OR(95\% CI) = 0.780 (0.631 \sim 0.965), 0.556 (0.328 \sim 0.941)$]。**结论** 不同严重程度的IDA患者铁代谢、红细胞参数及网织红细胞参数存在较大差异,其中铁调素、MCH水平降低可能提示IDA患者病情较严重,监测相关指标有助于更准确地评估IDA患者病情。

【关键词】 缺铁性贫血; 铁调素; 红细胞参数; 严重程度

【中图分类号】 R556.3

【文献标识码】 A

Comparison of serum ferritin, MCV, MCH and other erythrocyte parameters in patients with different severity of IDA Li Li*, Deng Qian, Li Hairong, Sun Lei, Yan Ping. *Department of Laboratory, Maternal and Child Health Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region(2022D01C608)

Corresponding author: Li Li, E-mail: 13659982725@163.com

【Abstract】 Objective To explore the difference of erythrocyte parameters such as serum ferritin, mean corpuscular volume (MCV) and mean corpuscular hemoglobin (MCH) in patients with iron deficiency anemia (IDA) and their correlation with disease severity. **Methods** Clinical data of 102 IDA patients treated in the Internal Medicine Department of Maternal and Child Health Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from October 2021 to March 2023 were Retrospective analyzed. According to the severity of the disease, the patients were divided into mild to moderate IDA group ($n=64$) and severe IDA group ($n=38$). The general clinical data, iron metabolism indexes such as ferritin, serum ferritin (SF) and total iron binding capacity (TIBC), erythrocyte parameters such as mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) and erythrocyte distribution width (RDW), reticulocyte (RET) count, RET percentage and hemoglobin content of reticulocyte (RET-He) were compared between the two groups. The differences of various indexes among patients with different prognosis were analyzed, and the risk factors of serious condition in IDA patients were screened by Spearman correlation analysis.

tion analysis and multivariate Logistic regression analysis. **Results** Serum ferritin, SF, MCV, MCH, RET percentage and RET-He in severe IDA group were significantly lower than those in mild to moderate IDA group ($t/P=5.091/ <0.001, 5.513/ <0.001, 3.191/0.002, 5.338/ <0.001, 5.244/ <0.001, 5.745/ <0.001$), while serum TIBC level, RDW and RET count were significantly higher than those in mild to moderate IDA group ($t/P=4.215/ <0.001, 5.770/ <0.001, 3.874/ <0.001$). The severity of IDA patients was positively correlated with serum TIBC, RDW and RET count, and negatively correlated with serum ferritin ($r/P=0.390/ <0.001, 0.496/ <0.001, 0.386/ <0.001$), SF, MCV, MCH, RET percentage and RET-He ($r/P= -0.477/ <0.001, -0.506/ <0.001, -0.302/0.002, -0.475/ <0.001, -0.466/ <0.001, -0.500/ <0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increase of ferritin and the level of MCH in patients with IDA were the protective factors of severe illness [$OR(95\%CI)=0.780(0.631-0.965), 0.556(0.328-0.941)$]. **Conclusion** There are great differences in iron metabolism, erythrocyte parameters and reticulocyte parameters in IDA patients with different severity, in which the decrease of ferritin and MCH levels may indicate that the condition of IDA patients is more serious. Monitoring related indicators will more accurately evaluate the condition of IDA patients and provide a certain guiding value for clinical treatment.

[Key words] Iron deficiency anemia; Ferritin; Erythrocyte parameters; Severity

缺铁性贫血 (iron deficiency anemia, IDA) 是临床常见的良性贫血, 患者以头晕、心悸、乏力等非特异性症状及体征为主^[1]。IDA 的发病机制与铁代谢失衡导致的血红蛋白、红细胞异常减低相关^[2-3]。临床中 IDA 患者的治疗以外源性摄入铁剂为主, 但寻找铁元素代谢紊乱的病因并积极纠正也是治疗的重要原则^[4]。铁代谢相关指标、红细胞参数等对于 IDA 诊断、鉴别诊断具有一定临床价值, 但单独的红细胞参数存在准确性低、易受干扰等局限性^[4-5]。网织红细胞 (reticulocyte, RET) 在外周血中的水平是反映机体骨髓红系造血功能、判断贫血的指标, 临床中也将 RET 相关参数作为辅助诊断 IDA 的标志物^[6]。但关于不同类型 IDA 辅助诊断标志物与患者严重程度的相关性研究尚少。基于此, 本研究旨在探讨血清铁调素、平均红细胞体积 (mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白 (mean corpuscular hemoglobin, MCH) 等指标在不同严重程度 IDA 患者中的差异及与疾病严重程度的相关性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2021 年 10 月—2023 年 3 月新疆维吾尔自治区妇幼保健院内科诊治的 IDA 患者 102 例的临床资料。根据患者血红蛋白 (Hb) 水平进行严重程度分度: Hb 在 60 ~ 90 g/L 及 > 90 ~ 120 g/L 的轻度、中度患者为轻中度 IDA 组 ($n=64$); 血红蛋白在 30 ~ <60 g/L 及 <30 g/L 的重度、极重度患者为重度 IDA 组 ($n=38$)。2 组患者临床资料比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究已通过医院伦理委员会审批通过 (2023XE1106), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准: ①符合《铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防的多学科专家共识 (2022

表 1 轻中度及重度 IDA 组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between mild to moderate and severe IDA groups

| 组别 | 轻中度 IDA 组 (n=64) | 重度 IDA 组 (n=38) | χ^2/t 值 | P 值 | |
|--|---------------------|--------------------|--------------|-------|-------|
| 男[例(%)] | 14(21.88) | 10(26.32) | 0.261 | 0.609 | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | 33.60 ± 6.30 | 34.80 ± 6.50 | 0.942 | 0.348 | |
| 体质指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | 22.35 ± 3.05 | 22.75 ± 3.82 | 0.575 | 0.567 | |
| 病程($\bar{x} \pm s$,周) | 4.23 ± 1.23 | 4.52 ± 1.19 | 0.622 | 0.521 | |
| 基础病 | 高血压 | 9(23.68) | 0.001 | 0.977 | |
| [例(%)] | 糖尿病 | 11(17.19) | 7(18.42) | 0.025 | 0.874 |
| 吸烟史[例(%)] | | 18(28.13) | 10(26.32) | 0.039 | 0.843 |
| 饮酒史[例(%)] | | 12(18.75) | 10(26.32) | 0.807 | 0.369 |
| 家族遗传史[例(%)] | | 5(7.81) | 4(10.53) | 0.218 | 0.640 |
| RBC($\bar{x} \pm s$, ×10 ¹² /L) | 3.83 ± 1.05 | 3.98 ± 0.97 | 0.717 | 0.475 | |
| WBC($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L) | 5.26 ± 2.05 | 5.12 ± 2.30 | 0.332 | 0.740 | |
| PLT($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L) | 253.38 ± 46.04 | 269.89 ± 41.65 | 1.812 | 0.073 | |

年版)》中 IDA 的诊断标准^[7]; ②首次诊断为 IDA, 诊断前 1 个月内未服用任何补铁剂或复合维生素治疗; ③年龄在 18 岁以上; ④患者临床指标完整。(2)排除标准: ①合并地中海贫血、溶血性贫血、再生障碍性贫血、巨幼红细胞贫血等其他类型贫血; ②合并白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤等血液系统恶性肿瘤; ③患者 1 周内发生重大外伤或接受手术治疗; ④合并急、慢性感染性疾病; ⑤就诊前 1 周内献血或接受输血治疗。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 铁代谢指标: 患者入组时均抽取外周静脉血 3 ml 并分离留取血清, 以酶联免疫吸附法及亚铁嗪比色法测定血清铁调素、血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 及总铁结合力 (total iron binding capacity, TIBC) 等。

1.3.2 红细胞参数: 上述静脉血以 BC-5000 全自动五分类血细胞分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限

公司)测定患者 MCV、MCH 及红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW) 等。

1.3.3 网织红细胞参数: 上述静脉血以半导体激光荧光染色法测定患者的 RET 计数、RET 百分比及 RET 血红蛋白含量 (hemoglobin content of reticulocyte, RET-He) 等。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; Spearman 相关性分析、多因素 Logistic 回归分析筛选 IDA 患者病情严重的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者血清铁代谢指标比较 重度 IDA 组患者的血清铁调素及 SF 水平低于轻中度 IDA 组患者, 血清 TIBC 水平高于轻中度 IDA 组患者 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 轻中度及重度 IDA 组患者铁代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of iron metabolism indicators between mild to moderate and severe IDA patients

| 组 别 | 例数 | 铁调素(μg/L) | SF(mmol/L) | TIBC(mmol/L) |
|------------|----|---------------|-------------|---------------|
| 轻中度 IDA 组 | 64 | 65.66 ± 17.13 | 6.14 ± 2.50 | 56.32 ± 17.46 |
| 重度 IDA 组 | 38 | 50.38 ± 8.99 | 3.55 ± 1.90 | 72.04 ± 19.43 |
| <i>t</i> 值 | | 5.091 | 5.513 | 4.215 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 2 组患者血清红细胞参数比较 重度 IDA 组患者的 MCV 及 MCH 均低于轻中度 IDA 组患者, RDW 高于轻中度 IDA 组患者 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 轻中度及重度 IDA 组患者红细胞参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of red blood cell parameters between mild to moderate and severe IDA patients

| 组 别 | 例数 | MCV(fL) | MCH(pg) | RDW(%) |
|------------|----|---------------|--------------|--------------|
| 轻中度 IDA 组 | 64 | 70.91 ± 17.96 | 22.61 ± 6.44 | 15.54 ± 2.77 |
| 重度 IDA 组 | 38 | 59.96 ± 14.45 | 16.43 ± 4.00 | 19.12 ± 3.42 |
| <i>t</i> 值 | | 3.191 | 5.338 | 5.770 |
| <i>P</i> 值 | | 0.002 | <0.001 | <0.001 |

2.3 2 组患者血清网织红细胞参数比较 重度 IDA 组患者的 RET 计数高于轻中度 IDA 组, RET 百分比及 RET-He 低于轻中度 IDA 组 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.4 IDA 患者严重程度与各指标的相关性 对重度 IDA 赋值为 1, 轻中度 IDA 赋值为 0。Spearman 相关性分析表明 IDA 患者严重程度与患者血清 TIBC、RDW

表 4 轻中度及重度 IDA 组患者网织红细胞参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of reticulocyte parameters between mild to moderate and severe IDA patients

| 组 别 | 例数 | RET 计数 | RET 百分比(%) | RET-He(pg) |
|------------|----|-------------|-------------|--------------|
| 轻中度 IDA 组 | 64 | 0.05 ± 0.03 | 1.05 ± 0.38 | 27.81 ± 5.25 |
| 重度 IDA 组 | 38 | 0.08 ± 0.03 | 0.69 ± 0.23 | 20.76 ± 7.07 |
| <i>t</i> 值 | | 3.874 | 5.244 | 5.745 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

及 RET 计数呈正相关 ($r/P = 0.390 / <0.001, 0.496 / <0.001, 0.386 / <0.001$), 与血清铁调素、SF、MCV、MCH、RET 百分比及 RET-He 呈负相关 ($r/P = -0.477 / <0.001, -0.506 / <0.001, -0.302 / 0.002, -0.475 / <0.001, -0.466 / <0.001, -0.500 / <0.001$)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 IDA 患者病情严重的危险因素 以 IDA 患者病情严重程度为因变量 (赋值: 是为“1”, 否为“0”), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: IDA 患者铁调素升高、MCH 水平升高均是 IDA 病情严重的保护因素 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 IDA 患者病情严重的危险因素

Tab. 5 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in IDA patients

| 变 量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|---------|-----------|--------|--------|-------|---------|------------------|
| 铁调素 | -0.248 | 0.108 | 5.240 | 0.022 | 0.780 | 0.631 ~ 0.965 |
| SF | -0.775 | 0.503 | 2.374 | 0.123 | 0.461 | 0.172 ~ 1.235 |
| TIBC | 0.072 | 0.037 | 3.793 | 0.051 | 1.074 | 1.000 ~ 1.155 |
| MCV | -0.071 | 0.042 | 2.893 | 0.089 | 0.931 | 0.857 ~ 1.011 |
| MCH | -0.587 | 0.269 | 4.780 | 0.029 | 0.556 | 0.328 ~ 0.941 |
| RDW | 0.576 | 0.329 | 3.064 | 0.080 | 1.780 | 0.933 ~ 3.394 |
| RET 计数 | 53.182 | 28.137 | 3.573 | 0.059 | 124.420 | 0.140 ~ 1114.223 |
| RET 百分比 | -8.659 | 4.640 | 3.482 | 0.062 | <0.001 | <0.001 ~ 1.547 |
| RET-He | -0.317 | 0.186 | 2.901 | 0.089 | 0.728 | 0.505 ~ 1.049 |

3 讨 论

受到铁元素摄入不足、吸收障碍、丢失过多等因素影响, 机体储存铁被消耗并导致红细胞中铁元素缺乏便会诱发 IDA^[8]。IDA 患者早期阶段以面色苍白、乏力、头晕等非特异性症状为主, 轻度 IDA 患者甚至可无明显异常体征, 这极大增大了临床早期诊断的难度^[9]。铁代谢相关指标是判定 IDA 及治疗效果较为直接的参数, 但由于检测条件较高, 因此临床仍以红细胞参数作为辅助 IDA 诊断、指导患者治疗的常用指标^[10]。红细胞参数具有检测成本较低、检测迅速、开展容易等特征, 通过对贫血患者血细胞数量及形态进行检测判断是否为 IDA 及疾病严重程度^[11]。临床中

也有报道通过联合血生化检查评估 IDA 患者病情进展及预后的相关研究^[12]。此外,RET 相关参数由于敏感度高于红细胞参数,因此也被用于鉴别诊断、评估 IDA 病情及治疗效果,但关于铁代谢指标与红细胞参数、RET 参数的关系及对于不同严重程度 IDA 患者间的特征及差异尚待探究^[13]。

目前关于不同严重程度 IDA 患者铁代谢相关指标变化的动态研究较少,铁代谢指标参数之间及与其他指标的相关性尚未阐明,且部分关于铁代谢指标的研究存在不同的结论。铁代谢受到转铁蛋白受体、运铁素、血红素等多种受体及蛋白严格调控,其中铁调素作为一种由肝脏分泌的多肽,是人体内参与铁稳态负性调节的蛋白,且其被认为是一种新的 IDA 生物标志物^[14]。本研究发现,重度 IDA 组患者的血清铁调素、SF 均显著低于轻中度 IDA 组患者,血清 TIBC 水平显著高于轻中度 IDA 组患者,且上述铁代谢指标均与 IDA 患者严重程度具有显著相关性。分析原因,以往研究发现铁调素通过与运铁素结合参与人体铁代谢的稳态维持及调控,这种调节作用包括抑制十二指肠吸收食物中铁元素、阻断巨噬细胞对铁的吸收及循环、抑制肝细胞中贮存铁向血浆中的转运^[15]。而在 IDA 患者中,由于多种原因导致的铁调素水平进行性下降及损失会导致患者对食物中的铁过度吸收及组织实质细胞中铁的逐渐沉积,最终导致铁过载程度不断加重,与患者病情严重程度呈正相关性。

铁元素是红细胞中血红蛋白的基本组成成分之一,当人体铁代谢紊乱导致血红蛋白合成减少时,红细胞的离散程度及形态也会相应发生变化,因此 MCV、MCH 及 RDW 等指标可以较敏感地反映红细胞的变化进而提示 IDA 的发生及严重程度^[16-18]。除了铁代谢指标的差异外,本研究同样发现重度 IDA 组患者的 MCV、MCH、RET 百分比及 RET-He 均显著低于轻中度 IDA 组患者,而 RDW、RET 计数均显著高于轻中度 IDA 组患者,且上述指标也与 IDA 患者严重程度具有显著相关性。分析原因,铁调素等介质引起的铁代谢紊乱会进一步诱导成熟红细胞的离散程度增加、形态及功能发生改变,而 RDW 值是直观反映成熟红细胞分布宽度的重要指标,MCH 是反映红细胞携带血红蛋白的直接指标,因此 IDA 患者 RDW 显著升高并伴随 MCH 的降低,两者可反映成熟红细胞结构及功能的变化,对 IDA 严重程度往往具有较准确的指导意义^[19-20]。虽然当机体铁代谢障碍时可引起红细胞内血红蛋白含量的降低,但由于成熟红细胞的寿命较长,铁代谢异常所导致的 MCH 降低可能发生较缓慢,与

患者病情发展具有一定滞后性。而网织红细胞中 RET-He 的降低较 MCH 变化较快,在机体铁紊乱初期即可发生明显的降低^[21-22]。因此,以 RET-He 为代表的 RET 相关参数相比红细胞参数可能更具有早期诊断、敏感度高的优势,对于辅助判断 IDA 患者病情严重程度及疾病进展具有一定指导价值。

本研究也存在一定的局限性:以 IDA 患者作为主要研究对象探究不同指标对于 IDA 患者严重程度的指示意义,但在不同群体中 IDA 严重程度是否具有差异,以及不同特征的 IDA 患者铁调素、MCH 或 RET-He 水平间是否存在区别仍有待进一步探究。尽管如此,本研究认为不同严重程度的 IDA 患者铁代谢、红细胞参数及网织红细胞参数存在较大差异,其中铁调素、MCH 水平降低可能提示 IDA 患者病情较严重,监测相关指标将更准确地评估 IDA 患者病情,为临床治疗提供一定指导价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李丽:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;邓茜、李海荣、孙蕾:实施研究过程,分析试验数据,资料搜集整理,论文修改,进行统计学分析

参考文献

- [1] 吴修全,袁永平,陈懿建. 非大细胞性巨幼细胞性贫血研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2021, 41(3): 302-306. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5779. 2021. 03. 017.
- [2] 许荟,陈曦,金炜,等. 缺铁性贫血对全血细胞影响的临床研究进展[J]. 吉林医学, 2020, 41(2): 412-414. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-0412. 2020. 02. 075.
- [3] 郝正栋,张连生. 贫血诊断思路[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(10): 649-652. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2019. 10. 001.
- [4] 汤莹,杜光,孙秋雁. 缺铁性贫血临床药物治疗进展[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(23): 2560-2566. DOI: 10. 13286/j. 1001-5213. 2022. 23. 22.
- [5] 杨莉莉,胡婉贞,杨志楠,等. 缺铁性贫血患者感染风险与基线铁状态及其代谢的关系[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(11): 1571-1574. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3619. 2022. 11. 024.
- [6] 赵明忠,刘慧. 血常规检验在地中海贫血与缺铁性贫血鉴别诊断中的价值探讨[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(14): 101-103. DOI: 10. 19435/j. 1672-1721. 2023. 14. 034.
- [7] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防的多学科专家共识(2022 年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(41): 3246-3256. DOI: 10. 3760/cma.j.cn112137-20220621-01361.
- [8] Joosten E. Iron deficiency anaemia in older adults: A review[J]. Geriatr Gerontol Int, 2018, 18(3): 373-379. DOI: 10. 1111/ggi. 13194.
- [9] Svenson N, Bailey J, Durairaj S, et al. A simplified diagnostic pathway for the differential diagnosis of iron deficiency anaemia and anaemia of chronic disease[J]. Int J Lab Hematol, 2021, 43(6): 1644-1652. DOI: 10. 1111/ijlh. 13666.

- [10] Suzuki T. Iron metabolism and iron-refractory iron deficiency anemia [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2020, 61(5): 475-483. DOI: 10.11406/rinsho.61.475.
- [11] Makharia A, Makharia A, Lalwani P, et al. Differentiation between anemia of chronic disease and iron deficiency anemia using newer erythrocyte parameters [J]. *J Assoc Physicians India*, 2022, 70(4): 11-12.
- [12] Wiciński M, Liczner G, Cadełski K, et al. Anemia of chronic diseases: Wider diagnostics-better treatment [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1784. DOI: 10.3390/nu12061784.
- [13] Parodi E, Giraudo MT, Davitto M, et al. Reticulocyte parameters: Markers of early response to oral treatment in children with severe iron-deficiency anemia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34(6): e249-e252. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182588996.
- [14] Rodríguez-Mortera R, Caccavello R, Hermo R, et al. Higher hepcidin levels in adolescents with obesity are associated with metabolic syndrome dyslipidemia and visceral fat [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(5): 751. DOI: 10.3390/antiox10050751.
- [15] Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era [J]. *Haematologica*, 2020, 105(2): 260-272. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124.
- [16] Hoffmann JJ, Urrechaga E, Aguirre U. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: A meta-analysis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(12): 1883-1894. DOI: 10.1515/cclm-2015-0179.
- [17] Çetinkaya Altuntas S, Evran M, Gürkan E, et al. HbA1c level decreases in iron deficiency anemia [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2021, 133(3-4): 102-106. DOI: 10.1007/s00508-020-01661-6.
- [18] Hoffmann JJML, Urrechaga E. Role of RDW in mathematical formulas aiding the differential diagnosis of microcytic anemia [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2020, 80(6): 464-469. DOI: 10.1080/00365513.2020.1774800.
- [19] Yang Y, Wang Q, Gao L, et al. Promising applications of red cell distribution width in diagnosis and prognosis of diseases with or without disordered iron metabolism [J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(7): 1161-1169. DOI: 10.1002/cbin.12029.
- [20] Zuther M, Rübsam ML, Zimmermann M, et al. Improved diagnosis of iron deficiency anemia in the critically ill via fluorescence flowcytometric hemoglobin biomarkers [J]. *Cells*, 2022, 12(1): 140. DOI: 10.3390/cells12010140.
- [21] 吴进, 李慧, 肖凯, 等. 右旋糖酐铁联合 EPO 治疗妊娠期缺铁性贫血疗效及其对 RET、Hepcidin-25 水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(5): 492-496. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.05.012.
- [22] Almashjary MN, Barefah AS, Bahashwan S, et al. Reticulocyte hemoglobin-equivalent potentially detects, diagnoses and discriminates between stages of iron deficiency with high sensitivity and specificity [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(19): 5675. DOI: 10.3390/jcm11195675.

(收稿日期:2024-02-29)

(上接 584 页)

- [10] 姚霞娟, 胡宏, 张英姿. 不同分期特发性膜性肾病的临床病理特点和治疗体会 [J]. 中国临床研究, 2016, 29(6): 760-763. DOI: 10.13429/j.cnki.cjer.2016.06.011.
- [11] Wu L, Lai J, Ling Y, et al. A review of the current practice of diagnosis and treatment of idiopathic membranous nephropathy in China [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27(1): e930097. DOI: 10.12659/MSM.930097.
- [12] Rozo C, Chinenov Y, Maharaj RK, et al. Targeting the RhoA-ROCK pathway to reverse T-cell dysfunction in SLE [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(4): 740-747. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209850.
- [13] Liu F, Zhang S, Xu R, et al. Melatonin attenuates endothelial-to-mesenchymal transition of glomerular endothelial cells via regulating miR-497/ROCK in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(5): 1425-1436. DOI: 10.1159/000493380.
- [14] 耿秀蓉, 刘真, 施春晓, 等. 早期特发性膜性肾病患者血清 IL-2、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 水平及临床意义 [J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(4): 244-247. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.04.002.
- [15] Bazzi C, Usui T, Rizza V, et al. Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase and estimated Glomerular filtration rate may identify patients to be treated with immuno-suppression at diagnosis in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(2): 175-182. DOI: 10.1111/nep.12952.
- [16] 郭珊珊, 许杨, 郭莉, 等. 血清白蛋白、 γ -谷氨酰转移酶水平与成

- 人特发性膜性肾病发生高尿酸血症的关系 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(3): 289-293. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.012.
- [17] 雷静, 苏晓晓, 张蓓茹, 等. 特发性膜性肾病肾组织中足细胞数目减少与 α 3 β 1 整合素关系 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(6): 599-602. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.06.015.
- [18] Wisniewska M, Serwin N, Dziedziejko V, et al. The effect of bilateral nephrectomy on renalase and catecholamines in hemodialysis patients [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(12): 6282. DOI: 10.3390/ijerph18126282.
- [19] Wisniewska M, Serwin N, Dziedziejko V, et al. Renalase in haemodialysis patients with chronic kidney disease [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 680. DOI: 10.3390/jcm10040680.
- [20] Stompór T. Renalase in chronic kidney disease: The evolving story [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130(1): 89-90. DOI: 10.20452/pamw.15169.
- [21] 默瑞兴, 宋春丽, 刘红彬, 等. 2型心肾综合征患者血清 FGF23、renalase 表达及其预后相关性研究 [J]. 四川医学, 2021, 42(3): 226-230. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2021.03.003.
- [22] 陈素玉. 对终末期肾脏病患者血清 Rock2 的水平与其各项临床指标相关性的研究 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(8): 171-173. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2020.08.122.

(收稿日期:2023-12-18)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 016

论著 · 临床

FZD7、GAL-8 在肝内胆管癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系

马彦娥, 贺双, 刘东梅, 苏虎艳, 王倩如, 郝光军



基金项目: 陕西省科技计划项目(2019M042)

作者单位: 719000 陕西省榆林市第一医院肿瘤科

通信作者: 刘东梅, E-mail: 317581088@qq.com

【摘要】 目的 分析肝内胆管癌(ICC)中卷曲同源蛋白 7(FZD7)、半乳糖凝集素 8(GAL-8)的表达及其与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取 2017 年 4 月—2020 年 4 月榆林市第一医院肿瘤科诊治的 ICC 患者 84 例作为研究对象,患者均进行根治性手术。采用免疫组织化学法检测瘤组织和瘤旁组织 FZD7、GAL-8 蛋白表达; Spearman 秩相关分析 FZD7 与 GAL-8 的相关性; Kaplan-Meier 法分析 FZD7、GAL-8 表达对 ICC 患者生存预后的影响; Cox 回归分析 ICC 的预后影响因素。**结果** ICC 癌组织中 FZD7、GAL-8 阳性率分别为 73.81% (62/84)、71.43% (60/84), 高于瘤旁组织的 4.76% (4/84)、7.14% (6/84), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 83.950, 72.770, P < 0.001$); ICC 中 FZD7 与 GAL-8 表达呈正相关 ($r_s = 0.745, P < 0.001$); 低分化程度、有淋巴结转移、TNM 分期 III 期的 ICC 癌组织中 FZD7、GAL-8 阳性率高于高中分化、无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期 (FZD7: $\chi^2/P = 8.221/ < 0.001, 6.097/0.014, 13.014/ < 0.001$; GAL-8: $\chi^2/P = 7.207/0.007, 5.555/0.018, 11.760/0.001$)。FZD7 阳性组 3 年总生存率为 32.26% (20/62), 低于阴性组的 68.19% (15/22) (Log rank $\chi^2 = 8.723, P = 0.003$); GAL-8 阳性组 3 年总生存率为 28.33% (17/60), 低于 GAL-8 阴性组的 75.30% (18/24) (Log rank $\chi^2 = 24.310, P < 0.001$)。TNM 分期 III 期、低分化程度、淋巴结转移、FZD7 阳性、GAL-8 阳性是影响 ICC 患者预后的独立危险因素 [$HR(95\% CI) = 1.614 (1.215 \sim 2.145), 1.516 (1.219 \sim 1.884), 1.916 (1.315 \sim 2.791), 1.826 (1.222 \sim 2.729), 1.737 (1.237 \sim 2.438)$]。**结论** ICC 癌组织中 FZD7、GAL-8 表达上调,两者均参与 ICC 肿瘤进展,是评估 ICC 患者预后的肿瘤标志物。

【关键词】 肝内胆管癌; 卷曲同源蛋白 7; 半乳糖凝集素 8; 预后

【中图分类号】 R735.7 【文献标识码】 A

The expression of FZD7 and GAL-8 in intrahepatic cholangiocarcinoma and their relationship with clinical pathological features and prognosis Ma Yané, He Shuang, Liu Dongmei, Su Huyan, Wang Qianru, Hao Guangjun. Department of Oncology, Yulin First Hospital, Shaanxi Province, Yulin 719000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Science and Technology Plan Project (2019M042)

Corresponding author: Liu Dongmei, E-mail: 317581088@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the expression of Frizzled homolog protein 7 (FZD7) and galactin 8 (GAL-8) in intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), and their relationship with clinical pathological features and prognosis. **Methods** Eighty-four ICC patients who visited Department of Oncology Yulin First Hospital from April 2017 to April 2020 were selected. Immunohistochemical methods were used to detect the expression of FZD7 and GAL-8 proteins in tissues. The relationship between FZD7 and GAL-8 were conducted by Spearman correlation analysis. Kaplan-Meier method was used to analyze the differences in survival prognosis among ICC patients with different FZD7 and GAL-8 expressions. The prognostic factors for ICC were analyzed by Cox regression analysis. **Results** The positive rates of FZD7 and GAL-8 in ICC cancer tissue were 73.81% (62/84) and 71.43% (60/84), respectively, which were higher than those in adjacent cancer tissue by 4.76% (4/84) and 7.14% (6/84) ($\chi^2 = 83.950, 72.770$, all $P < 0.001$). FZD7 was positively correlated with GAL-8 expression in ICC ($r_s = 0.745, P < 0.001$). The positive rates of FZD7 and GAL-8 were higher in ICC cancer tissues with low differentiation degree, lymph node metastasis and TNM stage III (FZD7: $\chi^2/P = 8.221/ < 0.001, 6.097/0.014, 13.014/ < 0.001$; GAL-8: $\chi^2/P = 7.207/0.007, 5.555/0.018, 11.760/0.001$). The 3-year overall survival rate of the FZD7 positive group was 32.26% (20/62), which was lower than the negative group's 68.19% (15/22) (Log rank $\chi^2 = 8.723, P = 0.003$). The 3-year overall survival rate of the GAL-8 positive group was 28.33% (17/60), which was lower than the GAL-8 negative group's 75.30% (18/24) (Log rank $\chi^2 =$

24310, $P < 0.001$)。TNM stage III, low differentiation degree, lymph node metastasis, FZD7 positivity, and GAL-8 positivity were independent risk factors affecting the prognosis of ICC patients [HR(95% CI) = 1.614(1.215–2.145), 1.516(1.219–1.884), 1.916(1.315–2.791), 1.826(1.222–2.729), 1.737(1.237–2.438)].

Conclusion FZD7 and GAL-8 are upregulated in ICC, both of which are involved in the progression of ICC tumors and serve as tumor markers for evaluating the prognosis of ICC patients.

[Key words] Intrahepatic cholangiocarcinoma; Frizzled homolog protein 7; Galactin 8; Prognosis

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是仅次于肝细胞肝癌的第二大肝脏原发恶性肿瘤^[1]。ICC 患者早期无明显症状, 被确诊时常已经发展到了中晚期, 错过最佳治疗时机, 患者预后较差^[2]。卷曲同源蛋白 7 (frizzled homolog protein 7, FZD7) 属于卷曲同源蛋白家族的成员, 其作为 Wnt 信号蛋白的受体, 增强 β -连环蛋白介导的信号传导, 与细胞分化、发育及肿瘤发生发展密切相关^[3]。研究表明, FZD7 能够与 Wnt5a/b 结合并激活信号转导子和转录激活子 3, 导致膀胱癌细胞发生上皮间质转化, 诱导肿瘤发生和转移^[4]。半乳糖凝集素 8 (galectin 8, GAL-8) 属于半乳糖凝集素家族成员, 参与个体发育、分化及细胞—基质相互作用等生物学过程^[5]。研究表明, 结直肠癌、肺癌等恶性肿瘤中 Gal-8 表达升高, 其能促进调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞等抑制性免疫细胞的浸润, 导致肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[6]。目前 ICC 中 FZD7、GAL-8 的表达及临床意义尚不清楚。本研究旨在检测 ICC 中 FZD7、GAL-8 表达, 分析两者与临床病理特征的关系及预后意义, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 4 月—2020 年 4 月榆林市第一医院肿瘤科诊治的 ICC 患者 84 例作为研究对象。男 45 例, 女 39 例; 年龄 37~78 (62.14 ± 6.63) 岁; 病程 3~22 (7.14 ± 2.19) d; 均无明显诱因及家族遗传史; 吸烟史 37 例, 饮酒史 32 例, 高血压 26 例, 糖尿病 8 例; 肿瘤分化程度: 高分化 51 例, 低分化程度 33 例; TNM 分期: I ~ II 期 49 例, III 期 35 例; 肿瘤直径: ≤5 cm 者 36 例, >5 cm 者 48 例; 有淋巴结转移 38 例, 合并肝硬化 36 例, 合并脉管浸润 21 例。本研究已获得医院伦理委员会审查批准(2016-09), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ① 均接受根治性手术治疗, 术中完整切除肿瘤 (R0 或 R1 切除), 病理明确为 ICC; ② ICC 患者的临床资料完整; ③ 首次确诊并接受治疗。(2) 排除标准: ① 伴其他系统的恶性肿瘤; ② 围手术期死亡或随访中发生非肿瘤相关死亡; ③ 合并其他器官的严重疾病, 如心肺功能衰竭等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 FZD7、GAL-8 表达检测: 采用免疫组织化学检测 ICC 癌组织和癌旁组织中 FZD7、GAL-8 表达。免疫组化染色试剂盒购自北京中杉金桥生物科技公司(货号 PV-9000)。将术中获取的 ICC 癌组织和癌旁组织于 4% 甲醛溶液中固定 1 d, 石蜡包埋组织并切片, 厚度 4 μm , 65 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中烤片 6 h, 二甲苯脱蜡切片 10 min; 100%、95%、85% 和 75% 乙醇水化各 1 min; 0.3% H_2O_2 甲醇室温 30 min 消除内源性过氧化物酶; 切片浸没在抗原修复液中, 微波炉中高火加热 15 min; 牛血清白蛋白室温孵育 1 h, 封闭非特异性抗原表位; 加 FZD7 (购自美国 Abcam 公司, 货号 ab64636, 稀释比 1:100)、GAL-8 兔多克隆抗体 (购自美国 Santa Cruz 公司, 货号 sc-30376, 稀释比 1:200) 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜; 二抗 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h; DAB 显色 10 min; 梯度乙醇脱水: 75%、85%、95% 和 100% 乙醇各 1 min, 二甲苯透明化后中性树脂封片。石蜡切片均在统一的条件下进行分析, 200 倍光镜下 (日本奥林巴斯公司, 型号 BX41) 观察, 每个切片统计 5 个视野, 每视野统计 100 个肿瘤细胞。由 2 位病理科医师经双盲法独立判读。根据染色强度将细胞无染色、浅黄色、棕黄色、棕褐色分别计 0、1、2、3 分。根据染色范围将 0~4%、5%~9%、10%~29%、30~59%、≥60% 分别计 0、1、2、3、4 分。最后以染色强度与染色范围的乘积作为总分, ≤2 分为阴性, >2 分为阳性。

1.3.2 随访: 研究起点为术后病理诊断报告的时间, 终点为患者因 ICC 肿瘤死亡的时间或随访终止时间 (2023 年 5 月 1 日)。3~6 个月随访 1 次, 主要通过查看患者住院信息、电话及调阅门诊资料等方式记录 ICC 患者的生存时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; Spearman 相关分析 FZD7 与 GAL-8 表达的相关性; 采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 比例风险模型分析 ICC 患者预后影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同组织中 FZD7、GAL-8 表达比较 ICC 组织中 FZD7、GAL-8 阳性染色位于细胞质和细胞膜, 其阳

性率分别为 73.81% (62/84)、71.43% (60/84), 高于癌旁组织的 4.76% (4/84)、7.14% (6/84), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 83.950, 72.770, P < 0.001$), 见图 1。

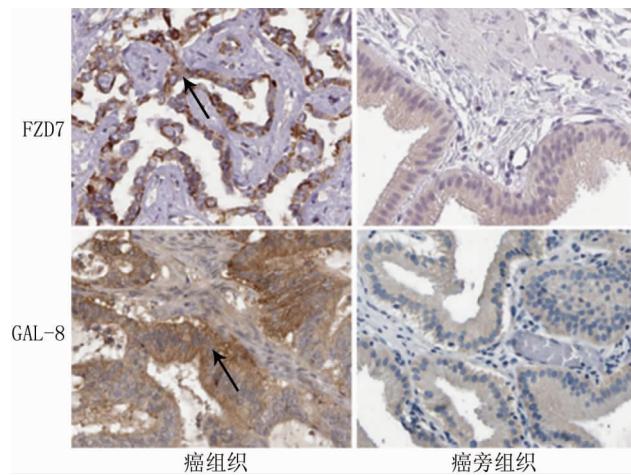


图 1 ICC 瘤组织和癌旁组织中 FZD7、GAL-8 表达(免疫组化染色, $\times 200$)

Fig. 1 Expression of FZD7 and GAL-8 in ICC cancer tissue and adjacent cancer tissue (immunohistochemical staining, $\times 200$)

2.2 ICC 瘤组织中 FZD7 与 GAL-8 表达的相关性

Spearman 秩相关分析显示, ICC 瘤组织中 FZD7 与 GAL-8 表达呈正相关性 ($r_s = 0.745, P < 0.001$)。

2.3 ICC 瘤组织中 FZD7、GAL-8 表达在不同临床病理特征中的差异 低分化程度、有淋巴结转移、TNM 分期 III 期的 ICC 瘤组织中 FZD7、GAL-8 阳性率高于高中分化、无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期 ($P < 0.05$ 或 0.01), 见表 1。

表 1 不同临床病理特征 ICC 瘤组织中 FZD7、GAL-8 表达差异比较

Tab. 1 Comparison of FZD7 and GAL-8 expression differences in ICC cancer tissues with different clinical and pathological characteristics

| 临床病理特征 | | 例数 | FZD7 阳性 | χ^2 值 | P 值 | GAL-8 阳性 | χ^2 值 | P 值 |
|--------|----------|----|------------|------------|--------|------------|------------|-------|
| 性别 | 男 | 45 | 35 (77.78) | 0.790 | 0.374 | 34 (75.56) | 0.809 | 0.368 |
| | 女 | 39 | 27 (69.23) | | | 26 (66.67) | | |
| 年龄 | <60 岁 | 40 | 29 (72.50) | 0.068 | 0.795 | 28 (70.00) | 0.076 | 0.782 |
| | ≥60 岁 | 44 | 33 (75.00) | | | 32 (72.73) | | |
| 肿瘤分化程度 | 高中分化 | 51 | 32 (62.75) | 8.221 | 0.004 | 31 (60.78) | 7.207 | 0.007 |
| | 低分化 | 33 | 30 (90.91) | | | 29 (87.88) | | |
| 肿瘤直径 | ≤5 cm | 36 | 24 (66.67) | 1.663 | 0.197 | 23 (63.89) | 1.755 | 0.185 |
| | >5 cm | 48 | 38 (79.17) | | | 37 (77.08) | | |
| 淋巴结转移 | 有 | 38 | 33 (86.84) | 6.097 | 0.014 | 32 (84.21) | 5.555 | 0.018 |
| | 无 | 46 | 29 (63.04) | | | 28 (60.87) | | |
| 肝硬化 | 有 | 36 | 30 (72.50) | 2.956 | 0.086 | 28 (77.78) | 1.244 | 0.265 |
| | 无 | 48 | 32 (75.00) | | | 32 (66.67) | | |
| 脉管浸润 | 有 | 21 | 16 (76.19) | 0.082 | 0.774 | 17 (80.95) | 1.244 | 0.265 |
| | 无 | 63 | 46 (73.02) | | | 43 (68.25) | | |
| TNM 分期 | I ~ II 期 | 49 | 29 (59.18) | 13.014 | <0.001 | 28 (57.14) | 11.760 | 0.001 |
| | III 期 | 35 | 33 (94.29) | | | 32 (91.43) | | |

2.4 癌组织中 FZD7、GAL-8 表达对 ICC 患者预后的影响 ICC 患者 84 例随访中死亡 49 例, 3 年总生存率为 41.67% (35/84)。FZD7 阳性组 3 年总生存率为 32.26% (20/62), 低于阴性组 68.19% (15/22), 差异具有统计学意义 (Log rank $\chi^2 = 8.723, P = 0.003$); GAL-8 阳性组 3 年总生存率为 28.33% (17/60), 低于 GAL-8 阴性组 75.30% (18/24), 差异具有统计学意义 (Log rank $\chi^2 = 24.310, P < 0.001$), 见图 2。

2.5 Cox 回归分析 ICC 预后影响因素 以患者预后为因变量 (1 = 死亡, 0 = 生存), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: TNM 分期 III 期、低分化程度、淋巴结转移, FZD7 阳性、GAL-8 阳性是影响 ICC 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析 ICC 预后影响因素

Tab. 2 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing ICC prognosis

| 因 素 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | HR 值 | 95% CI |
|------------|-----------|-------|--------|--------|-------|---------------|
| 淋巴结转移 | 0.650 | 0.192 | 11.461 | <0.001 | 1.916 | 1.315 ~ 2.791 |
| 肿瘤分期 III 期 | 0.479 | 0.145 | 10.913 | <0.001 | 1.614 | 1.215 ~ 2.145 |
| 低分化程度 | 0.416 | 0.111 | 14.046 | <0.001 | 1.516 | 1.219 ~ 1.884 |
| FZD7 阳性 | 0.602 | 0.205 | 8.634 | <0.001 | 1.826 | 1.222 ~ 2.729 |
| GAL-8 阳性 | 0.552 | 0.173 | 10.181 | <0.001 | 1.737 | 1.237 ~ 2.438 |

3 讨 论

ICC 是发生于肝实质的高度恶性肿瘤, 全球发病率 0.85/10 万, 并且有不断升高的趋势^[7]。手术治疗是 ICC 的重要治疗方式, 但许多 ICC 患者初诊时已进入中晚期阶段, 肿瘤已出现肝内或全身的多发转移,

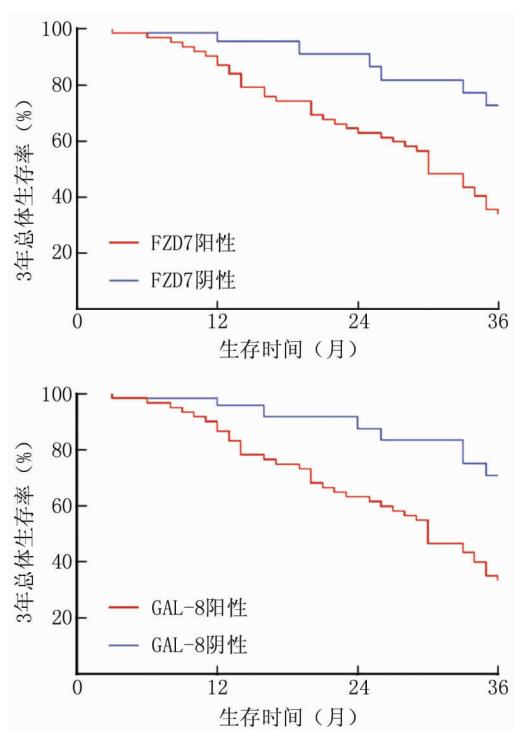


图 2 K-M 曲线分析 FZD7、GAL-8 表达对 ICC 患者生存预后的
影响

Fig. 2 K-M curve analysis of the impact of FZD7 and GAL-8 expression on the survival prognosis of ICC patients

失去手术机会。另外,即使 ICC 患者行积极的手术治疗,其复发率仍高达 46% ~ 65%,远期生存预后很不满意^[8]。深入、全面地了解 ICC 的发病机制,寻找准确评估 ICC 患者预后的标志物,对最终提高 ICC 患者的预后,减轻社会医疗负担,具有重要的临床意义。

FZD7 属于 G 蛋白偶联受体家族新成员,与 Wnt 配体结合激活经典或非经典 Wnt 信号通路,调控细胞的增殖、分化、迁移及组织的极性等过程^[9]。研究表明,FZD7 基因 rs2280509 位点的多态性能够增加肝细胞肝癌的发生风险,是肿瘤早期诊断的肿瘤标志物^[10]。本研究中,ICC 组织中 FZD7 表达明显升高,这与既往学者在 ICC 癌细胞中的研究结果一致^[11],提示 FZD7 参与 ICC 的肿瘤发生。有学者发现,胆管癌中环状 RNA ACTN4 的高表达通过结合微小 RNA-424-5p 上调 Yes 相关蛋白 1 和 Y 盒结合蛋白 1 的表达,上调 FZD7 的转录,进而激活下游 Wnt 信号通路,促进 ICC 癌细胞的增殖和转移^[11]。本研究中,TNM 分期Ⅲ期、低分化程度及淋巴结转移的 ICC 癌组织中 FZD7 阳性率较高,表明 FZD7 参与促进 ICC 的恶性进展。分析其机制,FZD7 的表达上调可以通过激活经典的 WNT 信号通路和转化生长因子-β/SMAD3 信号通路,促进 β-连环蛋白进入细胞核,诱导胰腺癌细胞上皮间质转

化,导致癌细胞的局部浸润和淋巴结转移^[12]。研究表明,FZD7 结合其配体 Wnt7b 后,能够促进肿瘤干性标志物 CD24、CD44 的表达,肿瘤微环境中肿瘤干细胞亚群比例增加,导致肿瘤增殖能力和自我更新能力增强,肿瘤分期升高,同时增加癌细胞对吉西他滨等化疗药物的耐药性,促进肿瘤的恶性进展^[13]。本研究表明,FZD7 阳性表达的 ICC 患者生存预后明显较差,提示 FZD7 的表达导致 ICC 患者不良预后。笔者分析,FZD7 的表达能够激活 Wnt 通路,促进肿瘤侵袭和转移,术中微小转移病灶难以彻底切除,增加 ICC 患者术后肿瘤复发和转移风险,导致患者不良预后。另外,FZD7 的表达增强肿瘤细胞的干性特征,降低术后辅助化疗等治疗的有效性,增加术后残留肿瘤病灶复发转移的风险。有学者开发针对 FZD7 的抗体—药物偶联物 F7-ADC,在小鼠卵巢癌模型中其能有效杀伤卵巢癌细胞,增加化疗药物治疗的敏感性,并且药物具有良好的耐受性和安全性,是潜在的肿瘤治疗策略^[14]。

GAL-8 属于凝集素家族成员,具有碳水化合物识别域,能结合 β-半乳糖缀合物,参与细胞和细胞外基质黏附、细胞信号传导等过程^[5]。研究表明,GAL-8 在包括乳腺癌、前列腺癌和肺癌等许多癌组织中表达增加,其能促进癌细胞与血管内皮之间的黏附,促进肿瘤血行转移,与患者预后不良有关^[15]。本研究中,ICC 癌组织中 GAL-8 表达上调,与既往学者在 ICC 癌细胞中发现的 GAL-8 mRNA 表达上调的结果一致,本研究在蛋白水平进一步证实 GAL-8 表达上调,结果准确性更高,表明 GAL-8 的表达上调与 ICC 肿瘤的发生有关。既往有研究报道,ICC 中环状 RNA HMGCS1-016 的表达上调能够结合微小 RNA-1236-3p,增加 GAL-8 mRNA 和蛋白表达,继而促进癌细胞的侵袭、转移和免疫逃逸^[16]。本研究中,ICC 癌组织中 GAL-8 表达与较差的临床病理特征有关,提示 GAL-8 参与促进肿瘤的恶性进展。分析其机制,GAL-8 激活血管内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶,诱导 p120 连环蛋白的亚硝基化,促进血管基质黏附分子连接的解离,增加人内皮细胞系 EAhy926 的渗透性,促进肿瘤血管生成,促进肿瘤转移^[17]。此外,GAL-8 的表达上调能够促进癌细胞细胞骨架的重排,下调 E-钙黏蛋白的表达,促进肿瘤细胞的失巢转移及转移灶部位肿瘤细胞的同源聚集,导致肿瘤进展^[18]。本研究中,GAL-8 阳性 ICC 患者预后较差,表明 GAL-8 是新的评估 ICC 患者预后的标志物。笔者分析,GAL-8 的表达能够促进癌细胞侵袭转移,导致 ICC 患者不良预后。研究表明,GAL-8 的表达能够激活 JAKs 相关激酶和核因子 κB 通路,诱导细胞因子和趋化因子如基质细胞衍生因子-1 和单核细胞

趋化因子-1 的表达和分泌,促进肿瘤相关巨噬细胞及中性粒细胞的迁移浸润,抑制机体抗肿瘤免疫,导致肿瘤恶性进展及患者不良预后^[19]。

本研究中,ICC 癌组织中 FZD7 与 GAL-8 表达呈显著正相关,提示两者均参与 ICC 的肿瘤进展。分析其原因,GAL-8、FZD7 均参与激活 Wnt/β 连环蛋白信号通路,在促进肿瘤的侵袭和转移过程中发挥协同效应。研究表明,GAL-8 过表达的肿瘤细胞表现出上皮间质转化的特征,包括 β-连环蛋白活性增加,E-钙黏蛋白降低,波形蛋白、纤连蛋白的表达上调^[20],而 FZD7 作为经典的 Wnt 通路受体,可以通过促进癌细胞上皮间质转化,促进肿瘤增殖、迁移和侵袭。

综上所述,ICC 癌组织中 FZD7、GAL-8 表达升高,均与较差的临床病理特征有关,发挥协同促进 ICC 肿瘤进展的生物学效应。FZD7 阳性、GAL-8 阳性是 ICC 患者预后的独立影响因素。本研究不足之处,仅主要针对 FZD7、GAL-8 与 ICC 患者临床病理学特征的关系和预后方面的影响进行了研究与分析,而针对 FZD7、GAL-8 在 ICC 中的具体作用机制、信号通路以及两者之间的相互作用,本研究暂未涉及,有待今后进行深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马彦娥、贺双、刘东梅:课题设计,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;苏虎艳、王倩如、郝光军:分析试验数据课题设计,进行统计学分析,资料搜集整理

参考文献

- [1] Moris D, Palta M, Kim C, et al. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73 (2) :198-222. DOI:10.3322/caac.21759.
- [2] Bao X, Li Q, Chen J, et al. Molecular subgroups of intrahepatic cholangiocarcinoma discovered by single-cell RNA sequencing-assisted multiomics analysis [J]. Cancer Immunol Res, 2022, 10(7) :811-828. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-21-1101.
- [3] Gumber D, Do M, Suresh KN, et al. Selective activation of FZD7 promotes mesendodermal differentiation of human pluripotent stem cells [J]. eLife, 2020, 9(8) :114-125. DOI:10.7554/eLife.63060.
- [4] Yin P, Bai Y, Wang Z, et al. Non-canonical Fzd7 signaling contributes to breast cancer mesenchymal-like stemness involving Col6a1 [J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1) :143-155. DOI:10.1186/s12964-020-00646-2.
- [5] Girardi B, Manna M, Van Klaveren S, et al. Selective monovalent Galectin-8 ligands based on 3-lactoylgalactoside [J]. Chem Med Chem, 2022, 17(3) :2021-2034. DOI:10.1002/cmde.202100514.
- [6] Tribuiliatti MV, Carabelli J, Prato CA, et al. Galectin-8 in the onset of the immune response and inflammation [J]. Glycobiology, 2020, 30 (3) :134-142. DOI:10.1093/glycob/czw077.
- [7] Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. Cholangiocarcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1) :65-76. DOI:10.1038/s41572-021-00300-2.
- [8] Zhang XF, Beal EW, Bagante F, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent [J]. Br J Surg, 2018, 105(7) :848-856. DOI:10.1002/bjs.10676.
- [9] Flanagan DJ, Vincan E, Phesse TJ. Wnt signaling in cancer: Not a binary ON:OFF switch [J]. Cancer Res, 2019, 79(23) :5901-5906. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-19-1362.
- [10] Ramadan A, Ghaneg HM, Mohamed AA, et al. GPC3 gene expression and allelic discrimination of FZD7 gene in Egyptian patients with hepatocellular carcinoma [J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2023, 28 (4) :485-495. DOI:10.5603/RPOR.a2023.0049.
- [11] Chern Q, Wang H, Li Z, et al. Circular RNA ACTN4 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression by recruiting YBX1 to initiate FZD7 transcription [J]. J Hepatol, 2022, 76(1) :135-147. DOI:10.1016/j.jhep.2021.08.027.
- [12] Zhang Z, Xu Y. FZD7 accelerates hepatic metastases in pancreatic cancer by strengthening EMT and stemness associated with TGF-beta/SMAD3 signaling [J]. Mol Med, 2022, 28(1) :82-96. DOI:10.1186/s10020-022-00509-1.
- [13] Zhang Z, Xu Y, Zhao C. Fzd7/Wnt7b signaling contributes to stemness and chemoresistance in pancreatic cancer [J]. Cancer Med, 2021, 10(10) :3332-3345. DOI:10.1002/cam4.3819.
- [14] Do M, Wu CCN, Sonavane PR, et al. A FZD7-specific antibody-drug conjugate induces ovarian tumor regression in preclinical models [J]. Mol Cancer Ther, 2022, 21(1) :113-124. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-21-0548.
- [15] Ferragut F, Cagnoni AJ, Colombo LL, et al. Dual knockdown of Galectin-8 and its glycosylated ligand, the activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166), synergistically delays in vivo breast cancer growth [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2019, 1866(8) :1338-1352. DOI:10.1016/j.bbamer.2019.03.010.
- [16] Xu YP, Dong ZN, Wang SW, et al. circHMGC1-016 reshapes immune environment by sponging miR-1236-3p to regulate CD73 and GAL-8 expression in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1) :290-299. DOI:10.1186/s13046-021-02095-2.
- [17] Zamrano P, Koning T, Oyanadel C, et al. Galectin-8 induces endothelial hyperpermeability through the eNOS pathway involving S-nitrosylation-mediated adherens junction disassembly [J]. Carcinogenesis, 2019, 40(2) :313-323. DOI:10.1093/carcin/bgz002.
- [18] Gentilini LD, Jaworski FM, Tiraboschi C, et al. Stable and high expression of Galectin-8 tightly controls metastatic progression of prostate cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(27) :44654-44668. DOI:10.18632/oncotarget.17963.
- [19] Shatz-azoulay H, Vinik Y, Isaac R, et al. The animal lectin Galectin-8 promotes cytokine expression and metastatic tumor growth in mice [J]. Sci Rep, 2020, 10(1) :7375-7384. DOI:10.1038/s41598-020-64371-z.
- [20] Oyanadel C, Holmes C, Pardo E, et al. Galectin-8 induces partial epithelial-mesenchymal transition with invasive tumorigenic capabilities involving a FAK/EGFR/proteasome pathway in Madin-Darby canine kidney cells [J]. Mol Biol Cell, 2018, 29(5) :557-574. DOI:10.1091/mbc.E16-05-0301.

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 017

论著 · 临床

血清 CHIT1、Apelin-13 水平对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值

阿布都黑力力·买买提艾力, 王健, 艾克热木江·艾尔肯, 吕青



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C426)

作者单位: 830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学第五附属医院骨科

通信作者: 阿布都黑力力·买买提艾力, E-mail: angji04266886@163.com

【摘要】 目的 探究血清几丁质酶 1(CHIT1)、血管紧张素Ⅱ型受体相关蛋白内源性配体 13(Apelin-13)水平对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值。**方法** 选取 2020 年 4 月—2023 年 4 月新疆医科大学第五附属医院骨科收治老年创伤性骨折患者 102 例, 根据愈合状况分为延迟愈合组 34 例和正常愈合组 68 例。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 CHIT1、Apelin-13 水平; 多因素 Logistic 回归分析创伤性骨折患者延迟愈合的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CHIT1、Apelin-13 对创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值。**结果** 与正常愈合组比较, 延迟愈合组患者血清 CHIT1 水平升高, Apelin-13 水平降低($t/P = 10.905/ < 0.001, 6.497/ < 0.001$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 CHIT1 高水平是创伤性骨折患者延迟愈合的危险因素 [$OR(95\% CI) = 2.263 (1.351 \sim 3.789)$], 而 Apelin-13 高水平是其保护因素 [$OR(95\% CI) = 0.685 (0.552 \sim 0.850)$]; 血清 CHIT1、Apelin-13 及二者联合对创伤性骨折患者延迟愈合预测的曲线下面积(AUC)分别为 0.865、0.803、0.921, 二者联合优于各自单独预测效能($Z/P = 7.788/ < 0.001, 3.161/0.002$)。**结论** 老年创伤性骨折延迟愈合患者血清中 CHIT1 呈高表达, Apelin-13 呈低表达, 二者对创伤性骨折患者延迟愈合具有一定的预测价值。

【关键词】 创伤性骨折; 延迟愈合; 几丁质酶 1; 血管紧张素Ⅲ型受体相关蛋白内源性配体 13; 预测价值; 老年人

【中图分类号】 R683 **【文献标识码】** A

Predictive value of serum CHIT1 and Apelin-13 levels for delayed healing in elderly patients with traumatic fracture

Abdu Heili-Maimaiti Aili, Wang Jian, Aike Re Mujiang Aierken, Lyu Qing. Department of Orthopedic, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830011, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2021D01C426)

Corresponding author: Abdu Heili-Maimaiti Aili, E-mail: angji04266886@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of serum levels of chitinase 1 (CHIT1) and angiotensin II receptor-like 1 endogenous ligand 13 (Apelin-13) for delayed healing in traumatic fracture patients. **Methods** A total of 102 elderly patients with traumatic fracture admitted to the Department of Orthopedics of the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from April 2020 to April 2023 were selected. They were separated into a delayed healing group (34 cases) and a normal healing group (68 cases) based on their healing status. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the levels of CHIT1 and Apelin-13 in serum; Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting delayed healing in patients with traumatic fractures. receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of CHIT1 and Apelin-13 in serum for delayed healing in patients with traumatic fractures. **Results** Compared with the normal healing group, the delayed healing group showed an obvious increase in serum CHIT1 level and an obvious decrease in Apelin-13 level ($t/P = 10.905/ < 0.001, 6.497/ < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the high level of CHIT1 [$OR(95\% CI) = 2.263 (1.351 - 3.789)$] and the high level of Apelin-13 [$OR(95\% CI) = 0.685 (0.552 - 0.850)$] were the influencing factors for delayed healing in patients with traumatic fractures. ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of the combination of the two in predicting delayed healing in traumatic fracture patients was higher than AUC predicted by CHIT1 and Apelin-13 alone ($Z = 7.788, P < 0.001; Z = 3.161, P = 0.002$). **Conclusion** CHIT1 is highly expressed in the serum of elderly patients with delayed healing of traumatic fractures, while Apelin-13 is lowly expressed. Both have certain predictive value for delayed healing of traumatic fracture patients.

【Key words】 Traumatic fractures; Delayed healing; Chitinase 1; Angiotensin II receptor-like 1 endogenous ligand 13; Prediction; Elderly

创伤性骨折患者延迟愈合的发生率为 5%~10%，严重影响患者的生活质量^[1]。因此寻找与延迟愈合相关的生物学标志物对延迟愈合的预测有一定的临床价值。几丁质酶 1(CHIT1)是由关节软骨细胞、滑膜细胞和巨噬细胞分泌的糖蛋白^[2]。类风湿性关节炎患者血清和滑液中 CHIT1 水平升高，是类风湿性关节炎的候选自身抗原，对细胞响应和应对环境变化十分重要^[3]。血管紧张素Ⅱ型受体相关蛋白内源性配体 13(Aelin-13)参与免疫功能调节以及骨骼的生长发育，对神经损伤具有保护作用^[4]。以往的研究表明，Apelin-13 是治疗骨质疏松症的潜在治疗靶点^[5-6]。在前人研究中发现 CHIT1、Apelin-13 与骨骼疾病相关，而未发现二者与创伤性骨折患者延迟愈合之间的关系。因此，本次研究通过检测老年创伤性骨折患者血清中 CHIT1、Apelin-13 水平，以期为老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测提供临床数据支持，报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 4 月—2023 年 4 月新疆医科大学第五附属医院骨科收治老年创伤性骨折患者 102 例，根据愈合状况^[7]分为延迟愈合组(34 例)和正常愈合组(68 例)。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2020-01294)，患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准：①所有患者均经过 X 线检测确诊为创伤性骨折；②延迟愈合的诊断符合正常愈合时间(4 个月内)未完全愈合^[7]；③年龄 > 65 岁。(2)排除标准：①病理性骨折患者；②心脏、肾脏、肝脏功能异常患者；③慢性疾病患者；④免疫性疾病患者；⑤传染性疾病患者；⑥无法交流患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料搜集：收集研究对象的性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、骨折原因、骨折部位、骨折类型、骨折 AO 分型、ASA 分级等。

1.3.2 血清 CHIT1、Apelin-13 水平检测：患者入院当日抽取空腹肘静脉血 10 ml，离心留取上清液(血清)放置于 -80℃ 冰箱内待用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 CHIT1、Apelin-13 水平，试剂盒分别为 FT-T3410(购自上海梵泰生物科技有限公司)和 JL13565-48T(购自江莱生物科技有限公司)，采用酶标仪(型号：CS-F200，购自湖南中瑞互信医疗科技有限公司)检测在 450 nm 下的吸光值，计算表达水平。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计处理。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以

频数或率(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验；多因素 Logistic 回归分析创伤性骨折患者延迟愈合的影响因素；受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CHIT1、Apelin-13 预测创伤性骨折患者延迟愈合的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床资料比较 2 组患者性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、骨折原因、骨折部位、骨折类型、骨折 AO 分型等比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，延迟愈合组 ASA III~IV 级比例高于正常愈合组($P < 0.01$)，见表 1。

表 1 正常愈合组与延迟愈合组骨折患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between normal healing group and delayed healing group patients

| 资 料 | 正常愈合组 (n = 68) | 延迟愈合组 (n = 34) | χ^2/t 值 | P 值 |
|--|--|---|--------------|--------|
| 性别[例(%)] | 男 35(51.47) 女 33(48.53) | 18(52.94) 16(47.06) | 0.020 | 0.889 |
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 72.60 ± 7.48 | 72.60 ± 7.53 | <0.001 | 1.000 |
| BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | 22.18 ± 2.29 | 22.14 ± 2.30 | 0.083 | 0.934 |
| 吸烟史[例(%)] | 42(61.76) | 20(58.82) | 0.082 | 0.774 |
| 饮酒史[例(%)] | 45(66.18) | 22(64.71) | 0.022 | 0.883 |
| 骨折原因 | 车祸伤 20(29.41) 坠落伤 18(26.47) 摔伤 17(25.00) 砸伤 13(19.12) | 9(26.47) 10(29.41) 8(23.53) 7(20.59) | 0.185 | 0.980 |
| 骨折部位 | 上肢 22(32.35) 下肢 25(36.77) 脊柱 21(30.88) | 10(29.41) 13(38.24) 11(32.35) | 0.091 | 0.955 |
| [例(%)] | | | | |
| 骨折类型 | 闭合性 37(54.41) 开放性 31(45.59) | 18(52.94) 16(47.06) | 0.020 | 0.888 |
| [例(%)] | | | | |
| 骨折 AO 分型 | A 型 18(26.47) B 型 40(58.82) C 型 10(14.71) | 8(23.53) 20(58.82) 6(17.65) | 0.202 | 0.904 |
| [例(%)] | | | | |
| ASA 分级 | Ⅱ 级 64(94.12) Ⅲ~Ⅳ 级 4(5.88) | 10(29.41) 24(70.59) | 47.653 | <0.001 |

2.2 2 组血清 CHIT1、Apelin-13 水平比较 与正常愈合组比较，延迟愈合组患者血清 CHIT1 水平升高，Apelin-13 水平降低($P < 0.01$)，见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析血清 CHIT1、Apelin-13 水平对老年创伤性骨折患者延迟愈合的影响 以创伤性骨折患者是否发生延迟愈合为因变量(延迟愈合 = 1，正常愈合 = 0)，以 CHIT1、Apelin-13 水平(均为实测值)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，CHIT1 高水平是创伤性骨折患者延迟愈合的危险因素，而 Apelin-13 高水平是其保护因素($P < 0.01$)，见表 3。

表 2 正常愈合组与延迟愈合组骨折患者血清 CHIT1、Apelin-13 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum CHIT1 and Apelin-13 levels between the normal healing group and the delayed healing group

| 组别 | 例数 | CHIT1 | Apelin-13 |
|------------|----|-----------------|------------------|
| 正常愈合组 | 68 | 3.98 ± 0.40 | 15.87 ± 1.68 |
| 延迟愈合组 | 34 | 5.05 ± 0.58 | 13.68 ± 1.44 |
| <i>t</i> 值 | | 10.905 | 6.497 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

表 3 多因素 Logistic 回归分析创伤性骨折患者延迟愈合的影响因素

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of delayed healing in patients with traumatic fractures

| 变量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | <i>P</i> 值 | OR(95% CI) |
|-------------|-----------|-------|--------|------------|--------------------|
| 高 CHIT1 | 0.817 | 0.263 | 9.643 | 0.002 | 2.263(1.351~3.789) |
| 高 Apelin-13 | -0.378 | 0.110 | 11.830 | 0.001 | 0.685(0.552~0.850) |

2.4 ROC 曲线分析血清 CHIT1、Apelin-13 预测创伤性骨折患者延迟愈合的价值 绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CHIT1、Apelin-13 及二者联合对创伤性骨折患者延迟愈合预测的 AUC 分别为 0.865、0.803、0.921,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P = 7.788 / <0.001, 3.161 / 0.002$),见表 4、图 1。

表 4 血清 CHIT1、Apelin-13 预测创伤性骨折患者延迟愈合的价值比较

Tab. 4 Comparison of serum CHIT1 and Apelin-13 in predicting delayed healing in patients with traumatic fractures

| 变量 | Cut-off 值 | AUC | 95% CI | 敏感度 | 特异度 | Youden 指数 |
|-----------|------------------------|-------|-------------|-------|-------|-----------|
| CHIT1 | >4.22 $\mu\text{g/L}$ | 0.865 | 0.783~0.925 | 0.882 | 0.735 | 0.617 |
| Apelin-13 | <14.86 $\mu\text{g/L}$ | 0.803 | 0.713~0.875 | 0.824 | 0.691 | 0.515 |
| 二者联合 | | 0.921 | 0.850~0.965 | 0.912 | 0.647 | 0.559 |

3 讨论

随着社会老龄化进程加快,创伤性骨折患者日益增多,患者的生理功能老化,其发生延迟愈合的可能性增大,对患者预防难度加大^[8]。延迟愈合是在常规骨折愈合时间内未达到愈合标准,尤其发生在老年患者中,会造成创伤性骨折患者钙流失,增加反复手术风险,影响患者的身心健康^[9]。因此,寻找与创伤性骨折患者延迟愈合相关的生物学指标有重要的临床价值。

CHIT1 来源于戈谢病患者组织中异常富含脂质的

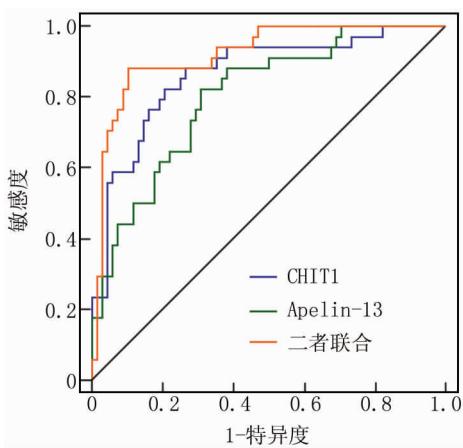


图 1 血清 CHIT1、Apelin-13 预测创伤性骨折患者延迟愈合的价值 ROC 曲线分析

Fig. 1 ROC curve analysis of serum CHIT1 and Apelin-13 in predicting delayed healing in patients with traumatic fractures

巨噬细胞,其与疾病症状密切相关,可用于监测治疗效果^[10-11]。据推测,戈谢病的细胞改变产生了促炎环境,通过增强单核细胞分化为破骨细胞和促进破骨细胞吸收活性,导致骨破坏^[12]。CHIT1 与破骨细胞生成过程以及 MMP9 消化骨基质密切相关^[13]。研究表明 CHIT1 可作为肌萎缩侧索硬化症的诊断生物标志物^[14]。骨髓瘤患者血清 CHIT1 浓度升高会加重骨破坏,并且与骨吸收活性的增加有关,可加速骨病的进展^[15]。CHIT1 与溶骨性病变之间存在相关性^[16]。本结果表明,延迟愈合组患者血清 CHIT1 水平与正常愈合组比较升高,提示 CHIT1 水平与延迟愈合的发生有关联,与以往研究结果一致,CHIT1 水平能够影响骨破坏进展^[15],推测 CHIT1 浓度升高与骨吸收活性的增加有关,会加重骨破坏,从而延迟骨折愈合。

Apelin 在包括骨髓组织在内的多种组织中表达,是脂肪细胞分泌的内源性脂肪因子^[17]。Apelin-13 及其焦谷氨酸修饰形式 Pyr-Apelin-13 是亚型中与其受体结合最活跃的类型^[18]。Apelin-13 对多个器官具有保护作用^[19]。研究表明,Apelin-13 通过促进成骨细胞增殖和抑制细胞凋亡发挥骨保护作用^[20]。Apelin 在骨髓基质细胞中的过表达增强了大鼠的矿化功能,促进了胫骨截骨术后的愈合^[21]。此外,Apelin-13 通过激活 NMDA 受体和减少自由基来抑制细胞死亡,从而发挥骨保护作用^[22]。Apelin-13 缺失会改变皮质骨的几何形状、有机骨基质,表明 Apelin-13 可能在调节骨稳态中发挥作用^[23]。本研究表明,与正常愈合组比较,延迟愈合组患者血清中 Apelin-13 水平显著降低,与以往研究有相似处,Apelin-13 在骨细胞发生过程中

发挥重要的作用^[20],表明 Apelin-13 参与延迟愈合的发生,在骨愈合过程中起保护作用。

多因素 Logistic 回归分析显示,CHIT1 高水平、Apelin-13 低水平是影响创伤性骨折患者延迟愈合的因素,表明 CHIT1、Apelin-13 能够反映创伤性骨折患者延迟愈合的风险,CHIT1 高水平、Apelin-13 低水平可增加创伤性骨折患者延迟愈合的发生风险。CHIT1、Apelin-13 预测延迟愈合的敏感度分别为 0.882、0.824,二者联合检测的敏感度为 0.912,二者联合预测延迟愈合的 AUC 高于单独预测的 AUC 值,进一步表明 CHIT1、Apelin-13 参与创伤性骨折患者延迟愈合的发生,可用于老年骨折延迟愈合早期预测。

综上所述,创伤性骨折延迟愈合患者血清中 CHIT1 呈高表达,Apelin-13 呈低表达,二者对创伤性骨折患者延迟愈合的预测有一定价值,是创伤性骨折患者延迟愈合的影响因素。由于本研究样本量有限,且延迟愈合的机制较为复杂,后续将加大样本量以及设计基础实验进行深入探究,已完善研究内容。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

阿布都黑力力·买买提艾力:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王健:分析试验数据,论文审核;艾克热木江·艾尔肯:实施研究过程,资料搜集整理;吕青:进行统计学分析

参考文献

- [1] 李祥泽,孟纯阳,卜宪敏,等.创伤性脑外伤促进骨折愈合中的干细胞,细胞因子,激素,神经肽及基因[J].中国组织工程研究,2021,25(19):1-25.
- [2] 张又之,梁泽容,肖娟,等.糖尿病肾脏疾病患者血清几丁质酶 1,鸢尾素水平变化及影响因素的研究[J].中国糖尿病杂志,2023,31(6):2-10. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2023.06.002.
- [3] 黎昌江,陈方安,洪娟,等.血清 CHIT1,Ephrin-A1,MSTN 与糖尿病视网膜病变发生的相关性及其对患者预后的评估价值[J].中国中医眼科杂志,2022,32(9):697-702. DOI:10.13444/j.cnki.zgzyykzz.2022.09.005.
- [4] 刘卿,王笑,谷成旭,等. Apelin 可促进脊髓损伤大鼠运动和脊髓形态的修复[J].中国组织工程研究,2023,27(11):1744-1749.
- [5] 张爱萍,刘爱华,惠文鹏. 血清 LCN2,Apelin-13 水平对老年男性骨质疏松预测价值[J].中国老年学杂志,2023,43(3):587-591. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.03.022.
- [6] 范晓霞,姚勇利,胡耀嘉,等. 利拉鲁肽联合阿法骨化醇治疗老年 2 型糖尿病合并骨质疏松的疗效及对骨保护蛋白,Apelin-13 的效果观察[J].中国糖尿病杂志,2020,28(5):341-344. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2020.05.005.
- [7] 刘建恒,张里程,唐佩福,等. 骨折延迟愈合和不愈合的诊治现状[J].中华外科杂志,2015,4(6):464-467. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.06.015.
- [8] 钟远鸣,罗满,唐福波,等. 骨质疏松性胸腰椎骨折 MRI STIR 黑色线性信号与外力程度的关系[J].中国组织工程研究,2020,24(9):1400-1404. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2512.
- [9] 江智恒,梁昌强,王瑞烈. 锁定加压钢板内固定治疗对创伤性四肢骨折患者平均骨折愈合时间及切口愈合的影响[J].中外医疗,2022,41(30):52-55. DOI:10.16662/j.cnki.1674-0742.2022.30.052.
- [10] Steinacker P, Verde F, Fang L, et al. Chitotriosidase (CHIT1) is increased in microglia and macrophages in spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis and cerebrospinal fluid levels correlate with disease severity and progression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(3):239-247. DOI:10.1136/jnnp-2017-317138.
- [11] Trehan SK, Zambrana L, Jo JE, et al. An alternative macrophage activation pathway regulator, chit1, may provide a serum and synovial fluid biomarker of periprosthetic osteolysis[J]. HSS J, 2018, 14(2):148-152. DOI:10.1007/s11420-017-9598-9.
- [12] Adelino TER, Martins GG, Gomes AAA, et al. Biochemical and molecular chitotriosidase profiles in patients with gaucher disease type 1 in minas gerais, brazil: New mutation in CHIT1 gene[J]. JIMD Rep, 2013, 9(2):85-91. DOI:10.1007/8904_2012_184.
- [13] Tibullo D, Di Rosa M, Giallongo C, et al. Bortezomib modulates CHIT1 and YKL40 in monocyte-derived osteoclast and in myeloma cells[J]. Front Pharmacol, 2015, 14(6):226-236. DOI:10.3389/fphar.2015.00226.
- [14] Yang X, Ji Y, Wang W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: Molecular mechanisms, biomarkers, and therapeutic strategies[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(7):1012-1020. DOI:10.1007/s12035-017-0532-4.
- [15] 庄顺红,胡慧仙,何芳,等. 多发性骨髓瘤患者血清中白细胞介素-6 和白细胞介素-8 水平与患者 Mayo 分层及肾功能损伤的关系[J].中国卫生检验杂志,2020,30(2):5-13. DOI:CNKI:SUN:ZWJZ.0.2020-02-025.
- [16] 吕浩,袁婷,金铮,等. CHIT1 作为免疫治疗长生存生物标志物的研究[J].免疫学杂志,2023,39(5):420-426. DOI:10.13431/j.cnki.immunol.j.20230054.
- [17] 王萍,邵丽燕,江政松,等. 脂肪因子 Apelin 与 asprosin 在糖尿病肾病中的表达及临床意义[J].医疗装备,2023,36(1):45-46. DOI:10.3969/j.issn.1002-2376.2023.01.013.
- [18] Wang W, McKinnie SMK, Farhan M. Angiotensin-converting enzyme 2 metabolizes and partially inactivates Pyr-Apelin-13 and Apelin-17: Physiological effects in the cardiovascular system[J]. Hypertension, 2016, 68(2):365-375. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
- [19] 吴光勇,李亮,廖达光,等. Apelin-13 对大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤的保护作用[J].南方医科大学学报,2015,35(9):5-11.
- [20] 张磊屹. Apelin 通过作用于成骨细胞的增殖和凋亡抑制大鼠增龄过程中的骨丢失[D].长沙:中南大学,2011.
- [21] 侯婧瑛,汪蕾,钟婷婷,等. apelin 干预骨髓间充质干细胞在缺血缺氧条件下的生存和血管再生[J].中国组织工程研究,2017,21(1):7. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.01.002.
- [22] 杨维维,马健,马士新,等. Apelin-13 通过调节活性氧水平抑制脂多糖诱导的内皮细胞凋亡的机制研究[J].临床心血管病杂志,2017,33(10):996-999. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.10.019.
- [23] Han XF, Zhang XX, Liu KM, et al. Apelin-13 deficiency alters cortical bone geometry, organic bone matrix, and inhibits Wnt/β-catenin signaling[J]. Gen Comp Endocrinol, 2018, 267: 29-35. DOI:10.1016/j.ygcen.2018.05.024.

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 018

论著 · 临床

高强度聚焦超声消融联合屈螺酮炔雌醇片治疗子宫腺肌病患者的临床疗效及对血管生成因子和子宫动脉血流动力学的影响

李莉, 刘春桃, 刘杨, 刘明盛, 李丽



基金项目: 2022 年四川省第一批省级科技计划项目(2022JDRC0141)

作者单位: 611130 成都市第五人民医院妇产科

通信作者: 李莉, E-mail: x9mfd0@163.com

【摘要】 目的 探究高强度聚焦超声(HIFU)消融联合屈螺酮炔雌醇片治疗子宫腺肌病(AD)患者的效果及对血管生成因子和子宫动脉血流动力学的影响。**方法** 选取 2021 年 2 月—2023 年 2 月成都市第五人民医院妇产科诊治的 AD 患者 104 例为研究对象,利用随机数字表法分为单一组($n = 52$)和联用组($n = 52$)。单一组采用 HIFU 消融治疗,联用组在单一组的基础上继续服用屈螺酮炔雌醇片治疗,治疗 12 周后,比较 2 组的临床疗效、血清血管生成因子[血管生成素-2(Ang-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、脂联素(ADPN)]、卵巢相关指标[雌激素(E₂)、促卵泡激素(FSH)、抗苗勒管激素(AMH)、黄体生成素(LH)]水平、子宫动脉血流动力学[(血流速度峰值(PSV)、舒张期末血流速度(EDV)、搏动指数(PI)、阻力指数(RI))]、子宫体积、病灶体积及直径、临床症状(月经周期变化、经期延长、经血成块、月经量增多、日间尿频、乏力、痛经、盆腔疼痛、夜间尿频)评分以及不良反应发生率。**结果** 联用组治疗总有效率高于单一组(90.38% vs. 75.00%, $\chi^2/P = 4.300/0.038$) ;治疗后 2 组的 Ang-2、VEGF、E₂、AMH、FSH、LH、PSV、EDV、RI、子宫体积、病灶体积、病灶直径水平、临床症状评分均较治疗前降低,且联用组低于单一组($t/P = 3.340/0.001$ 、 $5.125/ < 0.001$ 、 $4.427/ < 0.001$ 、 $9.381/ < 0.001$ 、 $2.313/0.023$ 、 $9.795/ < 0.001$ 、 $3.149/0.002$ 、 $3.584/0.001$ 、 $2.139/0.035$ 、 $4.151/ < 0.001$ 、 $15.493/ < 0.001$ 、 $8.814/ < 0.001$ 、 $6.605/ < 0.001$ 、 $4.583/ < 0.001$ 、 $9.112/ < 0.001$ 、 $7.522/ < 0.001$ 、 $5.427/ < 0.001$ 、 $3.425/0.001$ 、 $4.084/ < 0.001$ 、 $8.209/ < 0.001$) ;治疗后 2 组的 ADPN、PI 较治疗前升高,且联用组显著高于单一组($t/P = 2.659/0.002$ 、 $2.801/0.006$) ;2 组患者的不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** AD 患者经 HIFU 消融联合屈螺酮炔雌醇治疗后临床症状显著改善,其血管生成因子、血流动力学水平显著降低,安全性较高。

【关键词】 子宫腺肌病;高强度聚焦超声消融;屈螺酮炔雌醇;血流动力学;血管生成因子

【中图分类号】 R711.74

【文献标识码】 A

Efficacy of high-intensity focused ultrasound ablation combined with drospirenone ethinylestradiol tablets in treating adenomyosis patients and its impacts on angiogenic factors and uterine artery hemodynamics Li Li, Liu Chuntao, Liu Yang, Liu Mingsheng, Li Li. Department of Obstetrics and Gynecology, The Fifth People's Hospital of Chengdu, Sichuan Province, Chengdu 611130, China

Funding program: The first Batch of Provincial-level Science and Technology Plan Projects in 2022 (2022JDRC0141)

Corresponding author: Li Li, E-mail: x9mfd0@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation combined with drospirenone ethinylestradiol tablets in treating adenomyosis (AD) patients and its impacts on angiogenic factors and uterine artery hemodynamics. **Methods** A total of 104 AD patients diagnosed and treated in the Obstetrics and Gynecology Department of the Fifth People's Hospital of Chengdu from February 2021 to February 2023 were selected as the study objects. They were divided into single group ($n = 52$) and combined group ($n = 52$) by random number table method. The single group was treated with HIFU ablation, while the combination group was treated with drospirenone ethinylestradiol tablets on the basis of the single group. Clinical efficacy, angiogenic factors [serum angiopoietin-2 (Ang-2), vascular endothelial growth factor (VEGF), adiponectin (ADPN)], uterine artery hemodynamics [peak blood flow velocity (PSV), end dia-

tolic blood flow velocity (EDV), pulsatile index (PI), resistance index (RI)], ovarian related indicators [estrogen (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), anti-Mullerian hormone (AMH), luteinizing hormone (LH)] levels, uterine volume, lesion volume and diameter, clinical symptoms (menstrual cycle changes, menstrual prolongation, menstrual blood clotting, increased menstrual flow, daytime urinary frequency, fatigue, pelvic pain, nighttime urinary frequency) scores, and adverse reactions were compared. **Results** The total effective rate of single group was obviously lower than that of combination group (90.38% vs. 75.00%, $\chi^2/P=4.300/0.038$). After treatment, the Ang-2, VEGF, E_2 , AMH, FSH, LH, PSV, EDV, RI, uterine volume, lesion volume, lesion diameter level, and clinical symptom score of the two groups were obviously lower than before treatment, and the combination group were obviously lower than the single group ($t/P=3.340/0.001, 5.125/ < 0.001, 4.427/ < 0.001, 9.381/ < 0.001, 2.313/0.023, 9.795/ < 0.001, 3.149/0.002, 3.584/0.001, 2.139/0.035, 4.151/ < 0.001, 15.493/ < 0.001, 8.814/ < 0.001, 6.605/ < 0.001, 4.583/ < 0.001, 9.112/ < 0.001, 7.522/ < 0.001, 5.427/ < 0.001, 3.425/0.001, 4.084/ < 0.001, 8.209/ < 0.001$). After treatment, the ADPN and PI of the 2 groups were higher than those before treatment, and the combined group was significantly higher than the single group ($t/P=2.659/0.002, 2.801/0.006$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** The clinical symptoms of AD patients are obviously improved after HIFU ablation combined with drospirenone ethynodiol treatment, and their levels of angiogenic factors and hemodynamics are obviously reduced, indicating high safety.

【Key words】 Adenomyosis; High intensity focused ultrasound ablation; Drospirenone ethynodiol; Hemodynamics; Angiogenic factor

子宫腺肌病(adenomyosis, AD)临幊上常表现为经期疼痛、经血量过多、经期延长等症幊,多发于40岁左右的经产妇,是由于子宮内膜腺体和间质侵入子宮肌层形成弥漫或局限性的良性妇科疾病^[1-2]。常采用的药物治疗只能暂时缓解临幊症状,并不能起到根治作用,病情极易反复,给患者带来了极大的困扰^[3]。手术切除子宮治疗虽然可以根治疾病,但是对于部分有生育意愿的患者,仍然不是最佳选择^[4]。高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound ablation, HIFU)消融是一种新型无创消除病灶的治疗手段,可利用超声波聚焦的方式对病灶进行热切除,在治疗肿瘤性疾病和子宫腺肌病方面已取得较好疗效^[5-6]。屈螺酮炔雌醇片是一种常用避孕药,在临幊上可用于治疗子宫腺肌病,但疗效一般,常需要与其他药物联合应用^[7]。目前HIFU消融与屈螺酮炔雌醇片联合治疗AD的案幊较少,因此,现分析HIFU消融治疗与屈螺酮炔雌醇片联合治疗的疗效以及对血管生成因子和子宮动脉血流动力学等指标的影响,为临幊治疗AD提供更多参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年2月—2023年2月成都市第五人民医陝妇产科诊治的AD患者104例为研究对象,运用随机数字表法分为单一组52例和联用组52例。2组患者的临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究已获得医院伦理委员会审核批准(2020111802),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合AD的诊断标准^[8],②未绝经妇女,③要求保留子宮者,④在接受本研究治疗前未接受相关治疗;(2)排除标准:①对本研究药物过敏者,②妊娠期或哺乳期者,③合并其他妇科炎性疾病者,④合并肝肾疾病者,⑤合并其他恶性肿瘤、免疫系统疾病者。

1.3 治疗方法 单一组患者采用HIFU消融治疗:以重庆海扶技术有限公司JC200型聚焦超声肿瘤治疗系统,机载超声逐层对病灶区域进行定位,聚焦病灶,采用点照射方式进行逐层辐照治疗,功率350~400w,照射时长1~2s,间隔3~6s。当靶区病灶出现较为

表1 单一组、联用组AD患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between single group and combination group AD patients

| 组别 | 例数 | 年龄 | BMI | 病程 | 子宮内膜厚度 | 子宮位置[例(%)] | | |
|--------------|----|-----------------------|--|-----------------------|------------------------|------------|-----------|-----------|
| | | ($\bar{x} \pm s$,岁) | ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²) | ($\bar{x} \pm s$,月) | ($\bar{x} \pm s$,mm) | 前位 | 中位 | 后位 |
| 单一组 | 52 | 34.15 ± 3.82 | 22.15 ± 3.46 | 11.55 ± 2.17 | 8.71 ± 1.24 | 18(34.62) | 15(28.85) | 19(36.54) |
| 联用组 | 52 | 33.27 ± 4.21 | 21.93 ± 3.18 | 12.16 ± 3.24 | 8.76 ± 1.15 | 21(40.38) | 13(25.00) | 18(34.62) |
| χ^2/t 值 | | 1.116 | 0.338 | 1.128 | 0.213 | | 0.401 | |
| P值 | | 0.267 | 0.736 | 0.262 | 0.832 | | 0.818 | |

明显的灰度变化时即开始下一点治疗。手术过程中依据患者反应及时调整辐照位置、功率大小、辐照时间及间隔时间;若患者出现下腹部治疗区皮肤烧灼感或下肢放射痛,则停止该点照射,更换下一个治疗点,直至达到计划消融的范围则结束治疗,仅接受一次治疗,结束后服用抗生素预防感染。联用组在单一组的基础上继续服用屈螺酮炔雌醇片(拜耳医药保健有限公司,含炔雌醇 0.030 mg 和屈螺酮 3.000 mg)1 片口服,1 次/d,服用 3 周后停用 1 周,每 4 周为 1 个周期,共治疗 12 周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血清血管生长因子水平检测:于治疗前后,采集患者空腹肘静脉血 10 ml,离心分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清血管生成素-2(Ang-2)(赛默飞世尔科技有限公司试剂盒,货号 130-07-5UG)、血管内皮生长因子(VEGF)(赛默飞世尔科技有限公司试剂盒,货号 100-20-1MG)水平,放射免疫法检测脂联素(ADPN)水平。

1.4.2 血清卵巢相关指标检测:上述血清采用化学发光法检测雌激素(E_2)、促卵泡激素(FSH)、抗苗勒管激素(AMH)、黄体生成素(LH)水平。

1.4.3 子宫动脉血流动力学指标检测:治疗前后,利用彩色多普勒超声系统(迈瑞生物电子医疗股份有限公司,型号 DC75)检测子宫动脉收缩期血流速度峰值(PSV)、舒张期末血流速度(EDV)、搏动指数(PI)及阻力指数(RI)。

1.4.4 子宫体积、病灶体积及直径:通过 B 型超声(深圳市威尔德医疗电子有限公司,型号:WED-9608)计算子宫体积,DC75 彩色多普勒超声诊断系统诊断病灶体积和病灶直径。

1.4.5 临床症状评分:采用子宫腺肌症症状量表^[9]计算患者的临床症状评分,包含月经周期变化、经期延长、经血成块、月经量增多、日间尿频、乏力、盆腔疼痛、夜间尿频等指标,每项指标为 5 分,分数越高症状越严重。

1.4.6 不良反应发生率:统计 2 组患者在治疗期间小腹疼痛、经血量多、卵巢功能性肿胀、乳房胀痛的发生情况。

1.4.7 临床疗效:参照《临床疾病诊断及疗效判定标准》^[10]。显效:患者的病灶及临床症状完全消失;有效:患者病灶体积缩小 $\geq 20\%$, 临床症状明显改善;无效:患者病灶体积缩小范围 $< 20\%$, 临床症状加重或无变化。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析处理。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用

χ^2 检验,等级程度的组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者临床疗效比较 联用组治疗总有效率高于单一组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 单一组、联用组 AD 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between single group and combination group of AD patients

| 组 别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 (%) |
|--------------|----|-----------|-----------|-------------|----------|
| 单一组 | 52 | 26(50.00) | 13(25.00) | 13(25.00) | 75.00 |
| 联用组 | 52 | 33(63.46) | 14(26.92) | 5(9.62) | 90.38 |
| U/χ^2 值 | | | | $U = 1.754$ | 4.300 |
| P 值 | | | | 0.079 | 0.038 |

2.2 2 组患者血清血管生长因子比较 与治疗前比较,治疗 12 周后 2 组 Ang-2、VEGF 水平均降低,ADPN 均升高,且联用组降低/升高幅度大于单一组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 治疗前后单一组、联用组 AD 患者血清血管生长因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum vascular growth factors between single group and combination group AD patients before and after treatment

| 组 别 | 时间 | Ang-2(ng/L) | VEGF(ng/L) | ADPN(mg/L) |
|--------------|-----|--------------------|--------------------|------------------|
| (n=52) | 治疗前 | 298.79 \pm 35.24 | 392.36 \pm 45.18 | 7.26 \pm 0.95 |
| | 治疗后 | 175.96 \pm 25.47 | 167.45 \pm 18.59 | 11.52 \pm 3.32 |
| (n=52) | 治疗前 | 302.41 \pm 33.68 | 389.75 \pm 42.96 | 7.21 \pm 0.87 |
| | 治疗后 | 160.38 \pm 20.59 | 149.68 \pm 16.72 | 13.48 \pm 4.15 |
| t/P 单一组内值 | | 20.371/ <0.001 | 33.197/ <0.001 | 8.896/ <0.001 |
| t/P 联用组内值 | | 25.945/ <0.001 | 37.553/ <0.001 | 10.663/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 3.430/ 0.001 | 5.125/ <0.001 | 2.659/ 0.009 |

2.3 2 组患者血清卵巢相关指标比较 与治疗前比较,治疗 12 周后 2 组 E_2 、AMH、FSH、LH 水平明显降低,且联用组显著低于单一组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 4。

2.4 2 组患者子宫动脉血流动力学指标比较 与治疗前比较,治疗 12 周后 2 组 PSV、EDV、RI 降低,PI 水平升高,且联用组降低/升高幅度大于单一组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 5。

2.5 2 组患者子宫体积、病灶体积、病灶直径比较 治疗 12 周后 2 组患者子宫体积、病灶体积、病灶直径

均降低,且联用组低于单一组($P < 0.01$),见表 6。

2.6 2 组患者临床症状评分比较 与治疗前比较,治疗 12 周后 2 组患者月经周期变化、经期延长、经血成块、月经量增多、日间尿频、乏力、盆腔疼痛、夜间尿频评分均明

显降低,且联用组低于单一组($P < 0.01$),见表 7。

2.7 2 组患者不良反应发生率比较 2 组均有不同程度的不良反应出现,但差异无统计学意义(9.62% vs. 11.54%, $\chi^2 = 0.102, P = 0.750$),见表 8。

表 4 单一组、联用组 AD 患者治疗前后卵巢相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of ovarian related indicators between single group and combination group AD patients before and after treatment

| 组 别 | 时间 | E ₂ (pmol/L) | AMH(U/L) | FSH(U/L) | LH(U/L) |
|---------------|-----|-------------------------|------------------|------------------|------------------|
| 单一组 (n=52) | 治疗前 | 174.93 ± 24.76 | 3.74 ± 0.63 | 12.84 ± 2.48 | 11.29 ± 2.74 |
| | 治疗后 | 96.89 ± 12.17 | 2.63 ± 0.31 | 8.29 ± 1.33 | 6.25 ± 0.83 |
| 联用组 (n=52) | 治疗前 | 182.18 ± 22.62 | 3.79 ± 0.56 | 12.17 ± 3.21 | 11.68 ± 2.85 |
| | 治疗后 | 87.42 ± 9.48 | 2.12 ± 0.24 | 7.76 ± 0.98 | 4.89 ± 0.56 |
| t/P 单一组内值 | | 20.398/ <0.001 | 11.400/ <0.001 | 11.659/ <0.001 | 12.695/ <0.001 |
| t/P 联用组内值 | | 27.861/ <0.001 | 19.766/ <0.001 | 9.475/ <0.001 | 16.858/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 4.427/ <0.001 | 9.381/ <0.001 | 2.313/ 0.023 | 9.795/ <0.001 |

表 5 单一组、联用组 AD 患者治疗前后子宫动脉血流动力学指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Comparison of uterine artery hemodynamic indicators between single group and combination group AD patients before and after treatment

| 组 别 | 时间 | PSV(cm/s) | EDV(cm/s) | PI | RI |
|---------------|-----|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 单一组 (n=52) | 治疗前 | 42.17 ± 5.48 | 8.03 ± 1.45 | 0.71 ± 0.13 | 1.49 ± 0.25 |
| | 治疗后 | 36.27 ± 6.37 | 6.24 ± 1.32 | 0.84 ± 0.21 | 1.26 ± 0.19 |
| 联用组 (n=52) | 治疗前 | 42.85 ± 5.69 | 7.98 ± 1.13 | 0.69 ± 0.16 | 1.47 ± 0.31 |
| | 治疗后 | 32.46 ± 5.96 | 5.37 ± 1.15 | 0.95 ± 0.19 | 1.19 ± 0.14 |
| t/P 单一组内值 | | 5.063/ <0.001 | 6.583/ <0.001 | 3.796/ <0.001 | 5.282/ <0.001 |
| t/P 联用组内值 | | 9.093/ <0.001 | 11.674/ <0.001 | 7.548/ <0.001 | 5.936/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 3.149/ 0.002 | 3.584/ 0.001 | 2.801/ 0.006 | 2.139/ 0.035 |

表 6 治疗前后单一组、联用组 AD 患者子宫体积、病灶体积、病灶直径比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.6 Comparison of uterine volume, lesion volume, and lesion diameter between single group and combination group AD patients before and after treatment

| 组 别 | 时间 | 子宫体积(cm ³) | 病灶体积(cm ³) | 病灶直径(cm) |
|---------------|-----|------------------------|------------------------|------------------|
| 单一组 (n=52) | 治疗前 | 185.39 ± 25.46 | 80.65 ± 10.27 | 4.69 ± 0.63 |
| | 治疗后 | 162.74 ± 18.42 | 58.94 ± 6.23 | 2.17 ± 0.37 |
| 联用组 (n=52) | 治疗前 | 193.01 ± 22.15 | 82.74 ± 11.35 | 4.82 ± 0.58 |
| | 治疗后 | 148.93 ± 15.37 | 42.16 ± 4.71 | 1.58 ± 0.31 |
| t/P 单一组内值 | | 5.198/ <0.001 | 13.033/ <0.001 | 24.872/ <0.001 |
| t/P 联用组内值 | | 11.790/ <0.001 | 23.813/ <0.001 | 35.527/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 4.151/ <0.001 | 15.493/ <0.001 | 8.814/ <0.001 |

表 7 单一组、联用组 AD 患者治疗前后临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab.7 Comparison of clinical symptom scores between single group and combination group AD patients before and after treatment

| 组 别 | 时间 | 月经周期变化 | 经期延长 | 经血成块 | 月经量增多 | 日间尿频 | 乏力 | 盆腔疼痛 | 夜间尿频 |
|---------------|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 单一组 (n=52) | 治疗前 | 3.74 ± 0.49 | 3.26 ± 0.34 | 2.97 ± 0.49 | 3.18 ± 0.47 | 2.87 ± 0.30 | 4.13 ± 0.59 | 3.39 ± 0.51 | 2.67 ± 0.29 |
| | 治疗后 | 1.35 ± 0.17 | 1.23 ± 0.21 | 0.89 ± 0.09 | 1.18 ± 0.22 | 0.62 ± 0.08 | 1.73 ± 0.32 | 1.44 ± 0.26 | 0.92 ± 0.13 |
| 联用组 (n=52) | 治疗前 | 3.81 ± 0.52 | 3.32 ± 0.38 | 3.04 ± 0.52 | 3.22 ± 0.45 | 2.91 ± 0.35 | 4.26 ± 0.46 | 3.34 ± 0.49 | 2.74 ± 0.28 |
| | 治疗后 | 1.17 ± 0.13 | 1.05 ± 0.19 | 0.72 ± 0.10 | 0.89 ± 0.17 | 0.54 ± 0.07 | 1.54 ± 0.24 | 1.27 ± 0.15 | 0.74 ± 0.09 |
| t/P 单一组内值 | | 33.229/ <0.001 | 36.631/ <0.001 | 30.107/ <0.001 | 27.792/ <0.001 | 52.257/ <0.001 | 25.785/ <0.001 | 24.564/ <0.001 | 39.708/ <0.001 |
| t/P 联用组内值 | | 35.517/ <0.001 | 38.529/ <0.001 | 31.594/ <0.001 | 34.928/ <0.001 | 47.881/ <0.001 | 37.804/ <0.001 | 29.129/ <0.001 | 49.037/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 6.065/ <0.001 | 4.583/ <0.001 | 9.112/ <0.001 | 7.522/ <0.001 | 5.427/ <0.001 | 3.425/ 0.001 | 4.084/ <0.001 | 8.209/ <0.001 |

表 8 单一组、联用组 AD 患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab. 8 Comparison of adverse reaction rates between single group and combination group AD patients

| 组别 | 例数 | 小腹疼痛 | 经血量多 | 卵巢功能性肿胀 | 乳房胀痛 | 总发生率(%) |
|-----|----|---------|---------|---------|---------|----------|
| 单一组 | 52 | 2(3.85) | 1(1.92) | 2(3.85) | 0 | 5(9.62) |
| 联用组 | 52 | 1(1.92) | 2(3.85) | 2(3.85) | 1(1.92) | 6(11.54) |

3 讨 论

近年来,随着剖宫产和人工流产手术的增多,AD 的患病率逐渐升高且趋向年轻化^[11]。AD 是由于子宫内膜的基底层细胞增生,导致其侵袭致子宫肌层,引发肌层细胞发生代偿性肥大增生形成病变^[12]。有研究指出,该疾病的发生与遗传因素、子宫损伤、病毒感染等因素有关^[13]。临幊上常采用抗炎药物、促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)注射或子官切除术等方法进行治疗,均存在较大的缺陷,且不适用于有生育需求的女性^[14]。因此,寻找一种更为有效且对子官伤害最小的治疗方法十分重要。

高强度聚焦消融是近年来临幊应用较为广泛的非侵入式治疗方法,其主要治疗机制是通过高温使病变细胞发生凝固性坏死,同时聚焦超声辐照使病变细胞结构产生损伤,受损靶区内血管受到破坏,导致病变组织缺血性坏死,进一步巩固了该方法的治疗效果^[15]。该方法已广泛应用在肝脏肿瘤、骨肿瘤等疾病的治疗,治疗效果显著^[16]。近年来的多项研究表明,高强度聚焦消融治疗 AD 也取得了满意的临幊效果。但同时有研究指出,高强度聚焦消融术后可能会因为雌性激素升高而导致子官腺肌病复发^[17]。因此,高强度聚焦消融术后常与药物联合治疗以巩固疗效、减缓复发。屈螺酮炔雌醇片的主要成分为屈螺酮和炔雌醇,可修复子官内膜,改善 AD 患者的月经周期及不规则出血现彖^[6,18]。该药物还可抑制排卵,降低雌激素水平,缓解痛经^[19]。

本研究采用 HIFU 消融联合屈螺酮炔雌醇片治疗 AD 患者,观察临幊效果及对血管生长因子和子官动脉血流动力学的影响。结果显示,联用组治疗总有效率显著高于单一组,表明 HIFU 消融与屈螺酮炔雌醇片联合治疗效果更加显著。Ang-2、VEGF 均为特异性血管生成因子,具有刺激血管生成的作用;ADPN 是一种与抗炎反应有关的蛋白,张茜等^[20]指出 HIFU 可以通过聚焦超声辐照使病变细胞血管结构受到破坏,降低血管内表皮因子水平,但在患者接受治疗后短期内病灶部位仍会出现炎性反应,因此治疗后 2 组的 Ang-2、VEGF 水平均较治疗前显著降低,ADPN 较治疗前显著升高,且联用组降低或升高幅度更高,由此进一步表

明 HIFU 联合屈螺酮炔雌醇片对病灶的治疗效果更好。HIFU 消融术可促进血管因子的生成,叠加屈螺酮炔雌醇片增加子官内膜的作用,可有效改善患者的子官动脉血流动力学,因此,患者在经过 HIFU 消融与屈螺酮炔雌醇片联合治疗后,2 组 PSV、EDV、RI 显著降低,PI 水平显著升高,且联用组降低或升高幅度高于单一组^[19-21]。AD 的发生发展与雌激素水平息息相关,屈螺酮炔雌醇片可控制患者体内雌激素的释放,联合 HIFU 消融后服用屈螺酮炔雌醇片可以显著降低体内雌激素水平,促进病灶更快地吸收缩小。本研究中,治疗后 2 组 E₂、AMH、FSH、LH 水平较治疗前明显降低,且联用组比单一组更低,提示 HIFU 消融后服用屈螺酮炔雌醇片的治疗效果更好^[22]。有研究表示 HIFU 消融可以有效消融病灶,同时屈螺酮炔雌醇片也可以有效降低子官内膜增生,两者的治疗效果相辅相成,可显著降低子官体积、病灶体积、病灶直径,与本研究结果一致^[19, 22]。有研究表明,HIFU 消融可显著改善患者的病灶面积,结合屈螺酮炔雌醇片降低雌激素,降低子官内膜增生、缓解痛经的作用,可有效改善患者临床症状^[19, 22-23]。本研究采用 HIFU 消融与屈螺酮炔雌醇片联合治疗 AD 患者可显著降低月经周期变化、经期延长、经血成块等临床症状评分,与上述结果相符。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示叠加服用屈螺酮炔雌醇片不会额外增加患者的不良反应,安全性较高。

综上所述,HIFU 消融与屈螺酮炔雌醇片联合治疗 AD 患者疗效显著,可以消融病灶,显著改善患者子官内膜出血、经期疼痛的现象,同时改善患者子官内膜,降低血管生成因子和子官动脉血流动力学。但是本研究治疗结束后并未对患者进行随访,统计复发率,因此,治疗方案还有待进一步完善。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李莉:设计研究方案,论文撰写;刘春桃:提出研究思路,实施研究过程;刘杨、李丽:资料搜集整理,分析试验数据;刘明盛:进行统计学分析

参考文献

- [1] 宁婕,王新,师伟.基于“阳化气,阴成形”理论的子官腺肌病病机演变规律及序贯治疗[J].中国中医基础医学杂志,2023,29

- (11):1935-1937. DOI:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.11.024.
- [2] 张晓颖,何源哈达,王静媛,等.子宫腺肌病患者子宫内膜组织中环氧合酶2和β-连环蛋白表达水平及其与痛经的关系[J].吉林大学学报:医学版,2023,49(6):1539-1546. DOI:10.13481/j.1671-587X.20230617.
- [3] Phillips L, Brown H, Williams A. Uterine rupture of an unscarred gravid uterus at term attributed to adenomyosis[J]. BMJ Case Rep, 2023,16(12):e257145. DOI:10.1136/bcr-2023-257145.
- [4] Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, et al. Differences in the incidence of obstetric complications depending on the extent and location of adenomyosis lesions[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2023,36(2):2226789. DOI:10.1080/14767058.2023.2226789.
- [5] 冯磊明,郝世辉.子宫血流超声参数与高强度聚焦超声消融子宫腺肌病疗效的相关性[J].广东医学,2022,43(4):487-491. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20211331.
- [6] 董欣,张亚琴,庞晓卿,等.高强度聚焦超声消融术联合不同药物治疗子宫腺肌病的临床疗效[J].武警医学,2022,33(10):843-847. DOI:10.14010/j.cnki.wjyx.2022.10.011.
- [7] 郭丽容.屈螺酮炔雌醇片联合散结镇痛胶囊对AM患者疗效及性激素的影响[J].实用中西医结合临床,2023,23(19):103-105,116. DOI:10.13638/j.issn.1671-4040.2023.19.029.
- [8] 周应芳,白文佩.子宫腺肌病诊断及治疗研究进展[J].中华妇产科杂志,2006,41(2):3. DOI:10.3760/j.issn:0529-567X.2006.02.024.
- [9] 冷金花.子宫腺肌病诊治中国专家共识[J].中华妇产科杂志2020,55(6):376-383. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20200228-00150.
- [10] 陈文英,邹晴燕,张凤英,等.加味左归丸联合雌孕激素序贯治疗对早发性卵巢功能不全患者子宫动脉血流动力学、氧化应激和免疫因子的影响[J].现代生物医学进展,2023,23(16):3097-3101. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.16.019.
- [11] Che X, Wang J, Sun W, et al. Effect of mifepristone vs placebo for treatment of adenomyosis with pain symptoms: A randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2023,6(6):e2317860. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.17860.
- [12] Che J, Gao Y, Sun M, et al. Uterine anteroposterior diameter measured by transvaginal sonography is a predictor for dysmenorrhea in patients with and without endometriosis: A pilot study[J]. J Ultrasound Med, 2023,42(8):1647-1660. DOI:10.1002/jum.16168.
- [13] Habiba M, Benagiano G, Guo SW. An appraisal of the tissue injury and repair (TIAR) theory on the pathogenesis of endometriosis and adenomyosis[J]. Biomolecules, 2023,13(6):975. DOI:10.3390/biom13060975.
- [14] 向利珠,李云波,黄海涛,等.基于数据挖掘探讨金哲治疗子宫腺肌病的用药规律[J].湖南中医杂志,2024,40(2):29-36. DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.02.007.
- [15] Liu X, Wang J, Liu Y, et al. High intensity focused ultrasound ablation for juvenile cystic adenomyosis: Two case reports and literature review[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(9): 1608. DOI: 10.3390/DIAGNOSTICS13091608.
- [16] 张婷,戚莹莹,潘礼洁,等.高强度聚焦超声消融联合 GnRH-a 治疗弥漫型子宫腺肌病患者的临床疗效分析[J].广西医科大学学报,2021,38(12):2347-2351. DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2021.12.024.
- [17] Zhu H, Ma Q, Dong G, et al. Clinical evaluation of high-intensity focused ultrasound ablation combined with mifepristone and levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat symptomatic adenomyosis [J]. Int J Hyperthermia, 2023, 40(1): 2161641. DOI: 10.1080/02656736.2022.2161641.
- [18] 付婷婷,桑昌美,邹存华,等.电刺激与屈螺酮炔雌醇促进药物流产后子宫修复的效果比较[J].现代妇产科进展,2020,29(2):116-119. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2020.02.008.
- [19] 黄佼.注射用醋酸亮丙瑞林微球联合屈螺酮炔雌醇片用于子宫腺肌瘤术后治疗的临床效果[J].临床合理用药,2024,17(4):126-129. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.04.037.
- [20] 张茜,林彬,马娟娟,等.清热化瘀中药对子宫腺肌病患者高强度聚焦超声术后炎症的影响[J].上海中医药杂志,2021,55(5):58-62. DOI:10.16305/j.1007-1334.2021.2005055.
- [21] 万萍,蒋桂林,余文婷,等.补肾活血汤联合芬吗通对薄型子宫内膜患者子宫内膜厚度及子宫动脉血流指数的影响[J].中华中医药学刊,2022,40(9):221-224. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2022.09.049.
- [22] Zhao Y, Luo S, Liu Y, et al. High intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis: Comparison of efficacy based on MRI features [J]. Int J Hyperthermia, 2023, 40(1): 2197574. DOI: 10.1080/02656736.2023.2197574.
- [23] Gong C, Wang Y, Lv F, et al. Evaluation of high intensity focused ultrasound treatment for different types of adenomyosis based on magnetic resonance imaging classification[J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39(1):530-538. DOI:10.1080/02656736.2022.2052366.

(收稿日期:2024-02-07)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 019

论著 · 基础

川陈皮素调节 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路对慢性心力衰竭大鼠心肌坏死性凋亡的影响

张鹏, 林桂雄, 卓裕丰, 程宏基, 陈钦修, 谢文杰, 冯燕玲



基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(2021B1551140064); 广州市科技计划项目(202102080548)

作者单位: 511400 广州市番禺区何贤纪念医院心内科

通信作者: 冯燕玲, E-mail:38135628@qq.com

【摘要】 目的 探究川陈皮素(Nob)调节受体相互作用蛋白激酶1/受体相互作用蛋白激酶3/混合谱系激酶样结构域蛋白(RIP1/RIP3/MLKL)信号通路对慢性心力衰竭(CHF)大鼠心肌坏死性凋亡的影响及作用机制。**方法** 于2022年9月—2023年3月在南方医科大学中心实验室进行实验。建立大鼠CHF模型,将造模成功的75只大鼠按随机数字表法分为模型组(CHF组)、川陈皮素低剂量组(Nob-L组,7.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ Nob)、川陈皮素中剂量组(Nob-M组,15 mg·kg⁻¹·d⁻¹ Nob)、川陈皮素高剂量组(Nob-H组,30 mg·kg⁻¹·d⁻¹ Nob)和通路抑制剂Necrostatin-1组(Nec-1组,2.45 mg·kg⁻¹·d⁻¹ Nec-1),每组15只。另取15只大鼠作为假手术组(Sham组)只打开胸腔不进行结扎。干预28 d后,采用超声心动图检测左心室功能;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和总抗氧化能力(T-AOC)水平;苏木精-伊红(HE)和马松(Masson)染色观察心肌组织病理变化及纤维化情况;原位末端转移酶标记技术(TUNEL)观察心肌组织凋亡情况;蛋白质印迹法(Western blot)检测心肌组织RIP1、RIP3、MLKL磷酸化水平及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase-8)蛋白表达。**结果** 与Sham组比较,CHF组心肌组织部分细胞损伤坏死、结构紊乱、心肌细胞肿胀、有大量的炎性细胞浸润,心肌组织胶原蛋白沉积和纤维化增加,与CHF组比较,Nob-L组、Nob-M组、Nob-H组和Nec-1组心肌纤维排列逐渐规则、心肌细胞肿胀、坏死及炎性细胞浸润减少、胶原沉积和纤维化减少。与Sham组比较,CHF组左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、IL-1β、TNF-α和MDA水平、细胞凋亡率、p-RIP1/RIP1、p-RIP3/RIP3、p-MLKL/MLKL表达显著增加,左心室射血分数(LVEF)、左心室轴缩短分数(FS)、SOD和T-AOC水平、Caspase-8表达显著降低;与CHF组比较,Nob-L组、Nob-M组、Nob-H组、Nec-1组上述指标均改善($F/P = 102.557 / < 0.001, 117.684 / < 0.001, 364.401 / < 0.001, 268.087 / < 0.001, 124.566 / < 0.001, 229.003 / < 0.001, 193.585 / < 0.001, 182.164 / < 0.001, 142.657 / < 0.001, 140.900 / < 0.001, 169.680 / < 0.001, 103.485 / < 0.001, 108.277 / < 0.001, 200.435 / < 0.001$),且Nob-L组、Nob-M组、Nob-H组的干预效果呈剂量依赖性($P < 0.05$)。**结论** Nob可能通过抑制RIP1/RIP3/MLKL信号通路的激活,减轻炎性反应及氧化应激,抑制CHF大鼠的心肌坏死性凋亡,对CHF大鼠发挥保护作用。

【关键词】 慢性心力衰竭;川陈皮素;RIP1/RIP3/MLKL 信号通路;炎性反应;氧化应激;坏死性凋亡;大鼠

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

The effect of Nobiletin regulating the RIP1/RIP3/MLKL signaling pathway on myocardial necrotic apoptosis in rats with chronic heart failure Zhang Peng, Lin Guixiong, Zhuo Yufeng, Cheng Hongji, Chen Qinxiu, Xie Wenjie, Feng Yanling. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Panyu Hexian Memorial Hospital of Guangzhou, Guangdong Province, Guangzhou 511400, China

Funding program: Guangdong Basic and Applied Basic Research Fund Project (2021B1551140064); Guangzhou Science and Technology Plan Project (202102080548)

Corresponding author: Feng Yanling, E-mail:38135628@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the effect and mechanism of Nobiletin (Nob) on necrotic apoptosis in chronic heart failure (CHF) rats by regulating the receptor interacting protein kinase 1/receptor interacting protein kinase 3/mixed lineage kinase like domain protein (RIP1/RIP3/MLKL) signaling pathway. **Methods** From September 2022 to March 2023, experiment was conducted in Central Laboratory of Southern Medical University. A CHF rat model was established, and 75 suc-

cessfully modeled rats were randomly divided into model group (CHF group), low-dose Nob group (Nob-L group, $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Nob), medium dose Nob group (Nob-M group, $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Nob), high-dose Nob group (Nob-H group, $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Nob), and pathway inhibitor Nec-1 group (Nec-1 group, $2.45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Nec-1) according to the random number table method, with 15 rats in each group. Another 15 rats were selected as the sham operation group (Sham group), with only the thoracic cavity opened and no ligation performed. Echocardiography was applied to detect and detect left ventricular function. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and total antioxidant capacity (T-AOC). Hematoxylin eosin (HE) and Masson staining were applied to observe the pathological changes and fibrosis of myocardial tissue. The terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) was applied to observe the apoptosis of myocardial tissue. Western blot was applied to detect RIP1, RIP3, MLKL phosphorylation levels, and Caspase-8 protein expression. **Results** Compared with the Sham group, some cells in the myocardial tissue of the CHF group were damaged, necrotic, structurally disordered, with myocardial cell swelling, a large number of inflammatory cell infiltration, and collagen deposition and fibrosis in myocardial tissue increased. Compared with the CHF group, the myocardial fiber arrangement of the Nob-L group, Nob-M group, Nob-H group, and Nec-1 group gradually became regular, with myocardial cell swelling, necrosis, and the inflammatory cell infiltration decreased, collagen deposition and fibrosis decreased. Compared with the Sham group, the levels of left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), IL-1 β , TNF- α and MDA, cell apoptosis rate, and the expression of p-RIP1/RIP1, p-RIP3/RIP3, and p-MLKL/MLKL proteins of the CHF group, Nob-L group, Nob-M group, Nob-H group and Nec-1 group were obviously increased ($P < 0.05$), the levels of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular axis shortening fraction (FS), SOD, T-AOC, and the expression of Caspase-8 protein of the CHF group, Nob-L group, Nob-M group, Nob-H group and Nec-1 group were obviously reduced ($F/P = 102.557 / < 0.001, 117.684 / < 0.001, 364.401 / < 0.001, 268.087 / < 0.001, 124.566 / < 0.001, 229.003 / < 0.001, 193.585 / < 0.001, 182.164 / < 0.001, 142.657 / < 0.001, 140.900 / < 0.001, 169.680 / < 0.001, 103.485 / < 0.001, 108.277 / < 0.001, 200.435 / < 0.001$), and the intervention effect of different dosage groups of Nob showed a dose-dependent relationship ($P < 0.05$). **Conclusion** Nob may alleviate inflammation and oxidative stress by inhibiting the activation of the RIP1/RIP3/MLKL signaling pathway, inhibit necrotic apoptosis in CHF rats, and exert a protective effect on CHF rats.

[Key words] Chronic heart failure; Nobletin; RIP1/RIP3/MLKL signaling pathway; Inflammatory response; Oxidative stress; Necrotic apoptosis; Rat

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是一种临床综合征, 其特征是心脏的结构/功能异常导致的心脏收缩或舒张功能障碍。心力衰竭是各种心脏疾病的严重和终末阶段, 是当今主要的心血管病之一, 其发病率较高, 对患者呼吸、生活质量等产生极大影响。目前通过改善生活方式、单独或联合使用利尿剂、血管紧张素转化酶抑制药、地高辛、伊伐布雷定等药物治疗心力衰竭, 虽取得一定效果, 但对 CHF 的治疗仍是一个巨大的挑战^[1]。川陈皮素 (Nobletin, Nob) 是从柑橘类水果皮中获得的类黄酮, 具有抗炎、抗氧化等广泛的药理活性^[2]。研究表明 Nob 能恢复受损的心脏收缩功能, 减弱心肌细胞凋亡, 改善大鼠心肌缺血和再灌注损伤^[3]。坏死性凋亡是一种受调节的坏死形式^[4], 由受体相互作用蛋白激酶 (receptor-interacting protein kinase, RIP) 1 和 RIP3 与混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 介导。RIP1 是引发坏死性凋亡的关键分子, RIP3 的表达与坏死性凋亡有关, MLKL 是 RIP3 的重要底物, 也是在

坏死性凋亡中起一定作用的重要信号分子^[5]。据报道坏死性凋亡参与心血管疾病的发病机制, 激活 RIP1/RIP3/MLKL 途径会促进坏死^[6-7]。Zhang 等^[8]的研究显示抑制 RIP1、RIP3 和 MLKL 表达, 可抑制 RIP1/RIP3/MLKL 介导的心肌细胞坏死, 能够改善心力衰竭中的心肌重塑和功能。Nob 能改善心功能不全, 也能通过 NBP1 活性的功能调节抑制心肌细胞肥大和心力衰竭的发展, 有望成为治疗心力衰竭的潜在药物^[9], RIP1/RIP3/MLKL 信号通路介导坏死性凋亡, 因此, 推测 Nob 可能通过调节 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路对 CHF 大鼠心肌坏死性凋亡产生影响, 基于此, 本实验对其进行探究, 为 CHF 的治疗提供理论依据, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: SPF 级雄性大鼠 95 只, 体质量 (220 ± 10) g, 购自上海吉辉实验动物饲养有限公司, [许可证: SCXK (沪) 2022-0009]; 所有大鼠在温度 ($24 \pm$

2)℃, 湿度 55%~60%, 光照/黑暗循环 12 h 及自由采食饮水条件下适应性喂养。本实验经南方医科大学动物实验委员会批准[伦(审)2021-107]。

1.1.2 主要药物、试剂及仪器: Nob(HY-N0155) 购自 MCE 公司; 通路抑制剂 Necrostatin-1(S8037) 购自 Scellek 公司; 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)(R980536) 和白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)(R980521) 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测试剂盒购自上海麦克林生化科技股份有限公司; 丙二醛(malondialdehyde, MDA)(CB10238-Ra)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)(CB10258-Ra) 和总抗氧化能力(total antioxidation capability, T-AOC)(CB11081-Ra) ELISA 检测试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司; 原位末端转移酶标记技术(TUNEL) 检测试剂盒(P-CA-303) 购自武汉普诺赛生命科技有限公司; 一抗 RIP1(A7414)、p-RIP1(AP1230)、RIP3(A5431)、p-RIP3(AP1408)、MLKL(A19685)、p-MLKL(AP1244)、半胱氨酸酰天冬氨酸蛋白酶(Caspase-8)(A0215)、 β -actin(AC038) 和二抗山羊抗兔免疫球蛋白 G(IgG)(AS063) 购自武汉爱博泰克生物科技有限公司。

小动物超声设备(6 LAB, 北京益仁恒业科技有限公司)、光学显微镜(BX53M OLYMPUS; 共聚焦显微镜(Mica, 德国 Leica 公司); Thermo-max 酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); 蛋白电泳仪、转膜仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 方法 于 2022 年 9 月—2023 年 3 月在南方医科大学中心实验室进行实验。

1.2.1 CHF 大鼠模型建立及分组处理: 根据参考文献[10]建立 CHF 大鼠模型。随机选取 80 只大鼠麻醉消毒后, 打开胸腔, 于左前降支冠状动脉起源点 3~4 mm 处结扎来诱导慢性心力衰竭症状。大鼠的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 60%, 被认为成功建立 CHF 大鼠模型。因感染等原因, 死亡 5 只, 成功 75 只。另取 15 只大鼠作为假手术组(Sham 组)只打开胸腔不进行结扎, 将造模成功的 CHF 大鼠 75 只按照随机数字表法分为模型组(CHF 组)、Nob 低剂量组(Nob-L 组)、Nob 中剂量组(Nob-M 组)、Nob 高剂量组(Nob-H 组)和通路抑制剂 Necrostatin-1 组(Nec-1 组), 每组 15 只。Nob-L 组、Nob-M 组和 Nob-H 组, 分别腹腔注射 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 Nob^[11], Nec-1 组腹腔注射 $2.45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的通路抑制剂 Necrostatin-1^[12]。Sham 组和 CHF 组大鼠腹腔注射等

量生理盐水, 连续药物干预 28 d。

1.2.2 左心室功能检测: 末次给药后, 使用超声心动图检测并记录大鼠左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular systolic diameter, LVESD) 及 LVEF、左心室轴缩短分数(fractional shortening, FS)。

1.2.3 血清炎性因子水平检测: 将大鼠麻醉, 采取腹主动脉血 0.5 ml, 离心(3 000 r/min, 10 min) 收集上清液, 严格按照 ELISA 试剂盒操作, 检测血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平。

1.2.4 心肌组织中氧化应激指标检测: 各组随机取 5 只大鼠安乐死, 取出心肌组织, 磨碎匀浆, 离心后取上清液, 严格按照 ELISA 试剂盒操作, 检测心肌组织中 MDA、SOD 和 T-AOC 水平。

1.2.5 心肌组织病理变化及纤维化检测: 各组随机取 5 只大鼠处死, 取出心肌组织, 固定并进行石蜡包埋、切片、进行苏木精—伊红(hematoxylin-eosin, HE) 和马松(Masson)染色, 光学显微镜下拍照观察心肌组织病理变化及纤维化情况。

1.2.6 心肌组织凋亡检测: 取 1.2.5 中石蜡切片, 将切片与 TUNEL 染色液孵育 60 min, 后与 4',6-二脒基-2-苯基吲哚溶液孵育 10 min 复染细胞核, 共聚焦显微镜下拍照观察, 并计算细胞凋亡率。

1.2.7 相关蛋白表达检测: 各组剩余 5 只大鼠处死, 使用放射性免疫沉淀法缓冲液裂解 1.2.4 中的心肌组织提取蛋白质, 二喹啉甲酸试剂定量。将蛋白质样品进行 10% SDS-PAGE 凝胶, 后转到聚偏氟乙烯膜上。5% 脱脂乳封闭 1 h(室温), 将膜与一抗 RIP1、p-RIP1、RIP3、p-RIP3、MLKL、p-MLKL、Caspase-8 和 β -actin 在 4°C 下过夜, 后与第二抗体孵育 1 h(室温), 增强型化学发光试剂显影。使用 Image J 软件量化蛋白质条带的强度。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件分析。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间多重比较采用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 Nob 对 CHF 大鼠左心室功能的影响 与 Sham 组比较, CHF 组大鼠 LVEDD 和 LVESD 显著增加($P < 0.05$), LVEF 和 FS 显著降低($P < 0.05$)。与 CHF 组比较, Nob-L 组、Nob-M 组、Nob-H 组和 Nec-1 组 LVEDD 和 LVESD 显著降低($P < 0.05$), LVEF 和 FS 显著增加($P < 0.05$), 且 Nob 不同剂量组的干预效果呈剂量依赖性, Nob-H 组与 Nec-1 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 Nob 对 CHF 大鼠左心室功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Effects of Nob on left ventricular function in CHF rats

| 组 别 | n | LVEDD (mm) | LVEDS (mm) | LVEF (%) | FS (%) |
|---------|----|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Sham 组 | 15 | 8.12 ± 0.12 | 4.76 ± 0.32 | 87.37 ± 6.62 | 48.36 ± 3.27 |
| CHF 组 | 15 | 13.75 ± 1.07 ^a | 9.21 ± 0.83 ^a | 48.62 ± 4.35 ^a | 23.15 ± 1.48 ^a |
| Nob-L 组 | 15 | 11.94 ± 0.92 ^b | 8.08 ± 0.67 ^b | 56.43 ± 4.81 ^b | 29.07 ± 2.51 ^b |
| Nob-M 组 | 15 | 10.51 ± 0.86 ^{bc} | 6.73 ± 0.59 ^{bc} | 69.28 ± 5.11 ^{bc} | 36.42 ± 3.16 ^{bc} |
| Nob-H 组 | 15 | 9.32 ± 0.64 ^{bed} | 5.65 ± 0.54 ^{bed} | 81.05 ± 5.07 ^{bed} | 43.84 ± 3.92 ^{bed} |
| Nec-1 组 | 15 | 9.28 ± 0.75 ^b | 5.09 ± 0.71 ^b | 84.54 ± 4.93 ^b | 45.23 ± 2.84 ^b |
| F 值 | | 102.557 | 117.684 | 140.900 | 169.680 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与 Sham 组比较,^aP<0.05;与 CHF 组比较,^bP<0.05;与 Nob-L 组比较,^cP<0.05;与 Nob-M 组比较,^dP<0.05。

2.2 Nob 对 CHF 大鼠血清炎性因子水平的影响 与 Sham 组比较,CHF 组 IL-1 β 和 TNF- α 水平显著增加 ($P < 0.05$)。与 CHF 组比较,Nob-L 组、Nob-M 组、Nob-H 组和 Nec-1 组 IL-1 β 和 TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.05$),且 Nob 不同剂量组的干预效果呈剂量依赖性,Nob-H 组与 Nec-1 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 Nob 对 CHF 大鼠血清炎性因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Tab. 2 Effect of Nob on serum inflammatory factor levels in CHF rats

| 组 别 | n | IL-1 β | TNF- α |
|---------|----|------------------------------|-------------------------------|
| Sham 组 | 15 | 65.79 ± 5.42 | 91.43 ± 10.27 |
| CHF 组 | 15 | 217.62 ± 22.41 ^a | 305.15 ± 26.48 ^a |
| Nob-L 组 | 15 | 165.37 ± 15.83 ^b | 243.64 ± 21.53 ^b |
| Nob-M 组 | 15 | 138.91 ± 14.76 ^{bc} | 172.59 ± 18.62 ^{bc} |
| Nob-H 组 | 15 | 86.43 ± 9.15 ^{bed} | 116.37 ± 13.86 ^{bed} |
| Nec-1 组 | 15 | 81.54 ± 9.62 ^b | 110.82 ± 15.35 ^b |
| F 值 | | 364.401 | 268.087 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与 Sham 组比较,^aP<0.05;与 CHF 组比较,^bP<0.05;与 Nob-L 组比较,^cP<0.05;与 Nob-M 组比较,^dP<0.05。

2.3 Nob 对 CHF 大鼠心肌组织中氧化应激指标的影响 与 Sham 组比较,CHF 组 MDA 水平显著增加 ($P < 0.05$),SOD 和 T-AOC 水平显著降低 ($P < 0.05$)。与 CHF 组比较,Nob-L 组、Nob-M 组、Nob-H 组和 Nec-1 组 MDA 水平显著降低 ($P < 0.05$),SOD 和 T-AOC 水平显著增加 ($P < 0.05$),且 Nob 不同剂量组的干预效果呈剂量依赖性,Nob-H 组与 Nec-1 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。

2.4 Nob 对 CHF 大鼠心肌组织病理变化及纤维化的影响 与 Sham 组比较,CHF 组心肌组织结构紊乱、心肌细胞肿胀、有大量的炎性细胞浸润,胶原蛋白沉积和纤维化增加。与 CHF 组比较,Nob-L 组、Nob-M 组、Nob-H 组和 Nec-1 组心肌纤维排列逐渐规则,心肌细

胞肿胀及炎性细胞浸润减少、胶原沉积和纤维化减少,见图 1 和图 2。

表 3 Nob 对 CHF 大鼠心肌组织中氧化应激指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Effects of Nob on oxidative stress indicators in myocardial tissue of CHF rats

| 组 别 | n | MDA (nmol/ml) | SOD (U/ml) | T-AOC (U/mg) |
|---------|---|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Sham 组 | 5 | 1.62 ± 0.11 | 137.43 ± 7.89 | 34.62 ± 2.87 |
| CHF 组 | 5 | 4.06 ± 0.28 ^a | 74.65 ± 3.14 ^a | 11.23 ± 0.96 ^a |
| Nob-L 组 | 5 | 3.35 ± 0.23 ^b | 86.18 ± 3.56 ^b | 17.85 ± 1.32 ^b |
| Nob-M 组 | 5 | 2.72 ± 0.19 ^{bc} | 107.94 ± 5.28 ^{bc} | 24.17 ± 1.68 ^{bc} |
| Nob-H 组 | 5 | 1.94 ± 0.12 ^{bed} | 124.29 ± 5.35 ^{bed} | 31.59 ± 2.15 ^{bed} |
| Nec-1 组 | 5 | 1.73 ± 0.20 ^b | 130.37 ± 6.62 ^b | 32.34 ± 2.35 ^b |
| F 值 | | 124.566 | 103.485 | 108.277 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与 Sham 组比较,^aP<0.05;与 CHF 组比较,^bP<0.05;与 Nob-L 组比较,^cP<0.05;与 Nob-M 组比较,^dP<0.05。

2.5 Nob 对 CHF 大鼠心肌组织凋亡的影响 与 Sham 组比较,CHF 组细胞凋亡率显著增加 ($P < 0.05$)。与 CHF 组比较,Nob-L 组、Nob-M 组、Nob-H 组和 Nec-1 组细胞凋亡率显著降低 ($P < 0.05$),且 Nob 不同剂量组的干预效果呈剂量依赖性,Nob-H 组与 Nec-1 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见图 3 和表 4。

表 4 Nob 对 CHF 大鼠心肌组织凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 The effect of Nob on myocardial tissue apoptosis in CHF rats

| 组 别 | n | 细胞凋亡率(%) |
|---------|---|----------------------------|
| Sham 组 | 5 | 3.47 ± 0.10 |
| CHF 组 | 5 | 32.86 ± 2.75 ^a |
| Nob-L 组 | 5 | 26.15 ± 2.03 ^b |
| Nob-M 组 | 5 | 18.39 ± 1.64 ^{bc} |
| Nob-H 组 | 5 | 9.73 ± 0.78 ^{bed} |
| Nec-1 组 | 5 | 7.92 ± 1.46 ^b |
| F 值 | | 229.003 |
| P 值 | | <0.001 |

注:与 Sham 组比较,^aP<0.05;与 CHF 组比较,^bP<0.05;与 Nob-L 组比较,^cP<0.05;与 Nob-M 组比较,^dP<0.05。

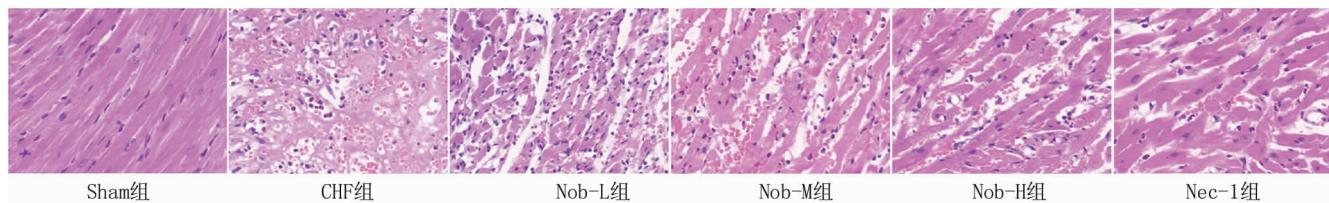
图 1 各组大鼠心肌组织病理变化(HE 染色, $\times 400$)

Fig. 1 HE staining observation of pathological changes in myocardial tissue of rats in each group ($\times 400$)

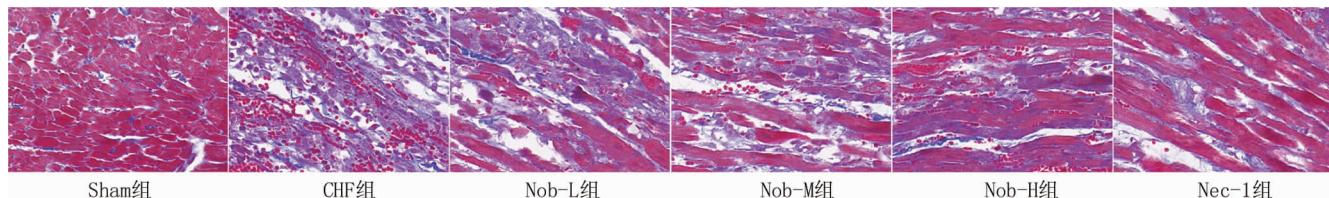
图 2 各组大鼠心肌组织纤维化情况(Masson 染色, $\times 400$)

Fig. 2 Masson staining observation of myocardial tissue fibrosis in each group of rats ($\times 400$)

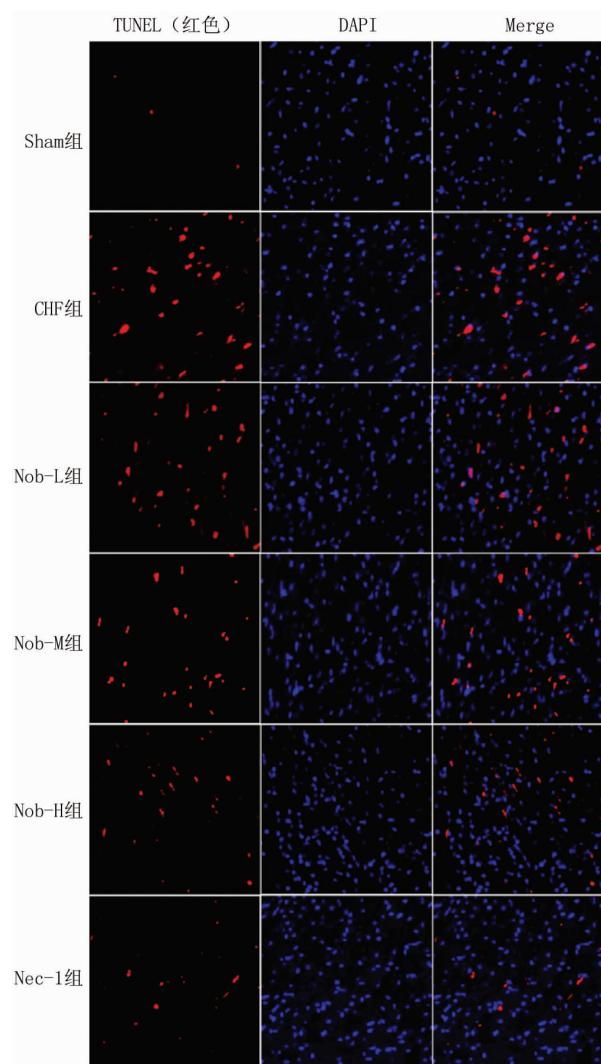
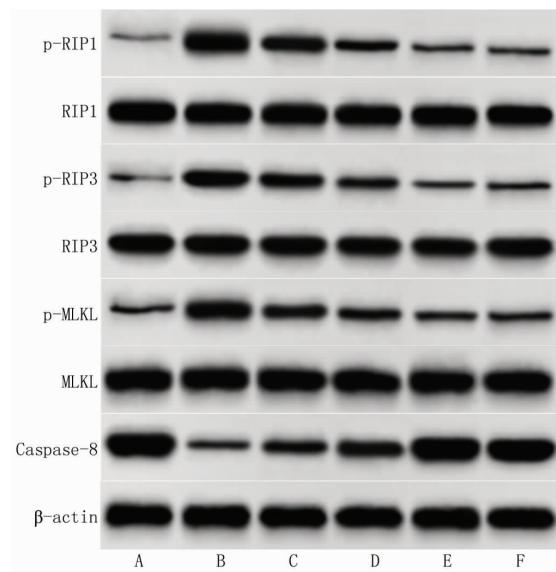


图 3 TUNEL 检测各组大鼠心肌组织凋亡情况

Fig. 3 TUNEL detection of myocardial tissue apoptosis in each group of rats

2.6 Nob 对 CHF 大鼠心肌组织 RIP1、RIP3、MLKL 和 Caspase-8 蛋白表达的影响 与 Sham 组比较, CHF 组 p-RIP1/RIP1、p-RIP3/RIP3、p-MLKL/MLKL 表达显著增加($P < 0.05$), Caspase-8 表达显著降低($P < 0.05$)。与 CHF 组比较, Nob-L 组、Nob-M 组、Nob-H 组和 Nec-1 组 p-RIP1/RIP1、p-RIP3/RIP3、p-MLKL/MLKL 表达显著降低($P < 0.05$), Caspase-8 表达显著增加($P < 0.05$), 且 Nob 不同剂量组的干预效果呈剂量依赖性, Nob-H 组与 Nec-1 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见图 4 和表 5。



注:A. Sham 组;B. CHF 组;C. Nob-L 组;D. Nob-M 组;E. Nob-H 组;F. Nec-1 组
图 4 Western-blot 检测各组大鼠心肌组织 RIP1、RIP3、MLKL 和 Caspase-8 蛋白水平

Fig. 4 Western blot detection of RIP1, RIP3, MLKL, and Caspase-8 protein levels in myocardial tissue of rats in each group

表 5 Nob 对 CHF 大鼠心肌组织 p-RIP1/RIP1、p-RIP3/RIP3、p-MLKL/MLKL 和 Caspase-8 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Effects of Nob on the protein expression of p-RIP1/RIP1, p-RIP3/RIP3, p-MLKL/MLKL, and Caspase-8 in myocardial tissue of CHF rats

| 组 别 | n | p-RIP1/RIP1 | p-RIP3/RIP3 | p-MLKL/MLKL | Caspase-8 |
|---------|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Sham 组 | 5 | 0.10 ± 0.01 | 0.12 ± 0.01 | 0.21 ± 0.02 | 1.36 ± 0.11 |
| CHF 组 | 5 | 0.94 ± 0.10 ^a | 0.89 ± 0.07 ^a | 0.97 ± 0.11 ^a | 0.25 ± 0.01 ^a |
| Nob-L 组 | 5 | 0.75 ± 0.08 ^b | 0.67 ± 0.08 ^b | 0.62 ± 0.05 ^b | 0.51 ± 0.03 ^b |
| Nob-M 组 | 5 | 0.46 ± 0.05 ^{bc} | 0.48 ± 0.05 ^{bc} | 0.48 ± 0.03 ^{bc} | 0.84 ± 0.06 ^{bc} |
| Nob-H 组 | 5 | 0.16 ± 0.02 ^{bcd} | 0.24 ± 0.03 ^{bcd} | 0.30 ± 0.03 ^{bcd} | 1.29 ± 0.08 ^{bcd} |
| Nec-1 组 | 5 | 0.14 ± 0.01 ^b | 0.19 ± 0.02 ^b | 0.27 ± 0.02 ^b | 1.31 ± 0.10 ^b |
| F 值 | | 193.585 | 182.164 | 142.657 | 200.435 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与 Sham 组比较,^aP < 0.05;与 CHF 组比较,^bP < 0.05;与 Nob-L 组比较,^cP < 0.05;与 Nob-M 组比较,^dP < 0.05。

3 讨 论

Nob 是一种黄酮类化合物,主要从柑橘类植物的果皮中分离出来,具有抗炎和抗氧化活性,对心血管疾病发挥保护作用^[13]。研究显示,Nob 能通过抑制铁死亡减轻 2 型糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤^[14]。Nob 能改善大鼠心功能不全,减少氧化应激,抑制心肌细胞凋亡,从而减轻冠状动脉微栓塞诱导的心肌损伤^[15]。Nob 对心肌细胞具有抗肥大作用,在抑制 CHF 发展中具有治疗作用^[9]。

本研究采用结扎左前降支冠状动脉来诱导 CHF,该方法对心力衰竭病理的模拟较理想,在实验中比较常用,且操作简单,模型有效且可重复^[16]。研究显示 CHF 患者心脏压力升高,心室收缩障碍,最终导致 LVEDD 和 LVESD 升高,LVEF 和 LVFS 降低^[17]。本研究中 Nob 可降低 LVEDD 和 LVESD,增加 LVEF 和 FS,抑制心肌组织炎性浸润、胶原蛋白沉积、纤维化和心肌细胞凋亡,表明 Nob 能改善 CHF 大鼠心脏功能损伤及炎性反应,发挥保护作用。

炎性反应和氧化应激在 CHF 中起重要作用,炎性反应导致胶原蛋白沉积,过度的氧化应激导致心力衰竭的心肌重塑,氧化分子的减少和抗氧化物质的升高可以减轻心肌细胞损伤并缓解 CHF^[18-19]。有研究显示,坏死性凋亡可引发炎性反应和氧化应激的发生,TNF-α 在坏死性凋亡的启动中起关键作用,TNF-α 结合并激活肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1),引起 RIP1 和 RIP3 的积累和磷酸化,而 RIP1/RIP3 作为程序性坏死中的关键信号分子,其形成的复合体启动下游信号 MLKL 转导并导致 MLKL 磷酸化,破坏细胞的完整性、促进坏死体的形成和触发坏死性凋亡,进而促进 TNF-α、IL-1β 等炎性因子及 ROS 的释放,增强炎性反应及氧化应激^[20-21]。Marunouchi 等^[22]研究表明 Hsp90 抑制剂通过 RIP1、

RIP3 和 MLKL 活化来减轻 TNF-α 诱导的坏死细胞死亡。MDA、SOD 和 T-AOC 是心血管疾病常见的氧化应激指标,MDA 是氧化代谢产物,能反映氧自由基对正常细胞的损伤程度,SOD 可抑制氧化自由基损伤,T-AOC 反映机体的总抗氧化能力,及时调节氧化应激水平对 CHF 的治疗有重要作用^[23]。本研究中 Nob 治疗后 IL-1β、TNF-α 和 MDA 水平降低,SOD 和 T-AOC 水平增加,表明 Nob 可以抑制 CHF 大鼠体内炎性因子的分泌,增强抗氧化能力,缓解炎性反应及氧化损伤,进而改善 CHF 大鼠心脏功能,抑制 CHF 大鼠心肌坏死性凋亡,这与 Nob 所具有的抗炎及抗氧化作用一致。

坏死性凋亡(程序性坏死的一种形式)是由一组复杂的蛋白质协调的程序性过程,受 RIP1/RIP3/MLKL 途径调节,RIP1/RIP3/MLKL 信号通路的激活导致阳离子稳态的破坏、质膜破裂,最终导致细胞死亡^[24]。越来越多的证据表明,坏死性凋亡可与心血管疾病的发病机制有关,有研究显示 RIP1、RIP3 和 MLKL 的表达在 CHF 患者中显著上调,与疾病严重程度呈正相关,RIP1/RIP3/MLKL 信号通路的激活可能促进 CHF 的发生、发展,导致不良预后^[25]。研究表明 Caspase-8 的失活能将细胞死亡的方式从凋亡转变为坏死,而半胱天冬酶-8 的抑制诱导 RIPK1 和 RIPK3 磷酸化并形成原坏死复合物或坏死体,导致坏死性凋亡^[26]。Abulfadl 等^[27]研究表明激活 RIPK1、RIPK3、MLKL,抑制 Caspase-8 表达,下调 TNF-α,促进坏死性凋亡。Ma 等^[28]研究表明心肌梗死后凋亡相关标志物 RIP1、RIP3 和 MLKL 的表达水平上调,通过抑制 RIP1/RIP3/MLKL 介导的坏死性凋亡预防缺血性心力衰竭。本研究中 CHF 组 p-RIP1、p-RIP3 和 p-MLKL 表达增加,Caspase-8 表达降低。与 CHF 组比较,Nob 可下调 p-RIP1、p-RIP3 和 p-MLKL 表达,上调 Caspase-8 蛋白表达,且 Nob 与通路抑制剂 Nec-1 表现出相似的作用

效果。表明 Nob 可能通过抑制 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路激活,缓解机体炎性反应及氧化损伤,改善 CHF 大鼠心脏功能,抑制 CHF 大鼠坏死性凋亡。

综上所述,Nob 能减轻 CHF 大鼠炎性反应及氧化应激水平,增强机体抗氧化能力,抑制 CHF 大鼠坏死性凋亡,改善大鼠心肌损伤,其机制可能与抑制 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路传导有关。本文初步探讨了 Nob 调节 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路对 CHF 大鼠心肌坏死性凋亡的影响,为 CHF 的治疗提供一些思路。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张鹏:设计实验方案,实施实验过程,论文撰写,论文修改;林桂雄、卓裕丰、程宏基:实施实验过程,资料搜集整理;陈钦修、谢文杰:进行统计学分析;冯燕玲:提出实验思路,分析实验数据,论文审核

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [2] 王敏,卢怀海,庞旭阳,等.川陈皮素对脑梗死缺血再灌注大鼠的保护作用及其机制研究[J].现代生物医学进展,2022,22(14):2642-2647. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.008.
- [3] Zhang BF, Jiang H, Chen J, et al. Nobiletin ameliorates myocardial ischemia and reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis through regulation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 73(1):98-107. DOI:10.1016/j.intimp.2019.04.060.
- [4] Guo X, Chen Y, Liu Q. Necroptosis in heart disease: Molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. J Mol Cell Cardiol, 2022, 169(1):74-83. DOI:10.1016/j.yjmcc.2022.05.006.
- [5] Xu B, Fang J, Wang J, et al. Inhibition of autophagy and RIP1/RIP3/MLKL-mediated necroptosis by edaravone attenuates blood spinal cord barrier disruption following spinal cord injury[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165(1):115165-115175. DOI:10.1016/j.biophys.2023.115165.
- [6] Ying L, Benjanuwattra J, Chattipakorn SC, et al. The role of RIPK3-regulated cell death pathways and necroptosis in the pathogenesis of cardiac ischaemia-reperfusion injury[J]. Acta Physiol (Oxf), 2021, 231(2):13541-13552. DOI:10.1111/apha.13541.
- [7] Zhou H, Liu L, Ma X, et al. RIP1/RIP3/MLKL-mediated necroptosis contributes to vinblastine-induced myocardial damage[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(2):1233-1243. DOI:10.1007/s11010-020-03985-3.
- [8] Zhang XJ, Li L, Wang AL, et al. GSK2795039 prevents RIP1-RIP3-MLKL-mediated cardiomyocyte necroptosis in doxorubicin-induced heart failure through inhibition of NADPH oxidase-derived oxidative stress[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2023, 463(1):116412-116422. DOI:10.1016/j.taap.2023.116412.
- [9] Sunagawa Y, Funamoto M, Suzuki A, et al. A Novel target molecule of nobiletin derived from citrus peels has a therapeutic potency against the development of heart failure[J]. Eur Cardiol, 2017, 12(2):105. DOI:10.15420/ecr.2017.23:14.
- [10] 乳海,刘晓蕾,王懿,等.参草通脉复方对慢性心力衰竭模型大鼠心肌重构及心肾功能的影响研究[J].实用心脑肺血管病杂志,2022,30(6):55-60. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.146.
- [11] Liu Z, Gao Z, Zeng L, et al. Nobiletin ameliorates cardiac impairment and alleviates cardiac remodeling after acute myocardial infarction in rats via JNK regulation[J]. Pharmacol Res Perspect, 2021, 9(2):00728-00738. DOI:10.1002/prp2.728.
- [12] Liu H, Zhang M, Dong X, et al. Necrostatin-1 protects against ischemia/reperfusion injury by inhibiting receptor-interacting protein 1 in a rat flap model[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2019, 72(2):194-202. DOI:10.1016/j.bjps.2018.10.019.
- [13] Iampanichakul M, Poasakate A, Potue P, et al. Nobiletin resolves left ventricular and renal changes in 2K-1C hypertensive rats[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):9289-9299. DOI:10.1038/s41598-022-13513-6.
- [14] Huang Q, Tian L, Zhang Y, et al. Nobiletin alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury via ferroptosis in rats with type-2 diabetes mellitus[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163(1):114795-114805. DOI:10.1016/j.biophys.2023.114795.
- [15] Mao Q, Liang X, Wu Y, et al. Nobiletin protects against myocardial injury and myocardial apoptosis following coronary microembolization via activating PI3K/Akt pathway in rats[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2019, 392(9):1121-1130. DOI:10.1007/s00210-019-01661-y.
- [16] 张倩,卫晓红,陈洁,等.慢性心力衰竭常用动物模型的研究进展及其在中医药研究中的应用[J].中国中药杂志,2023,48(3):614-624. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20220918.201.
- [17] 樊弘,左丹,蒋芳萍.慢性心力衰竭左室超声测量参数与心功能分级的关系研究[J].川北医学院学报,2022,37(12):1546-1549. DOI:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.12.008.
- [18] Suetomi T, Miyamoto S, Brown JH. Inflammation in non-ischemic heart disease: Initiation by cardiomyocyte CaMKII and NLRP3 inflammasome signaling[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 317(1):H877-H890. DOI:10.1152/ajpheart.00223.2019.
- [19] Liu P, Pan Q. Butein inhibits oxidative stress injury in rats with chronic heart failure via ERK/Nrf2 signaling[J]. Cardiovasc Ther, 2022, 2022(1):8684014-8684024. DOI:10.1155/2022/8684014.
- [20] Hu Y, Pan H, Peng J, et al. Resveratrol inhibits necroptosis by mediating the TNF- α /RIP1/RIP3/MLKL pathway in myocardial hypoxia/reoxygenation injury[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2021, 53(4):430-437. DOI:10.1093/abbs/gmab012.
- [21] Kang P, Wang J, Fang D, et al. Activation of ALDH2 attenuates high glucose induced rat cardiomyocyte fibrosis and necroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 146(1):198-210. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.416.
- [22] Marunouchi T, Nishiumi C, Iinuma S, et al. Effects of Hsp90 inhibitor on the RIP1-RIP3-MLKL pathway during the development of heart failure in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 898(1):173987-

173997. DOI:10.1016/j.ejphar.2021.173987.
- [23] 王军,杨洋,李天发,等.加倍剂量的瑞舒伐他汀对老年慢性心力衰竭患者心功能和氧化应激反应程度的影响及用药安全性分析[J].临床和实验医学杂志,2019,18(7):709-712. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2019.07.012.
- [24] Corsetti G, Chen-Scarabelli C, Romano C, et al. Autophagy and oncosis/necroptosis are enhanced in cardiomyocytes from heart failure patients[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2019, 25(1):33-44. DOI:10.12659/MSMBR.913436.
- [25] 陈永锋,李小荣,赖薇薇,等. RIP1/RIP3-MLKL 信号通路与慢性心力衰竭的发生、发展及预后相关[J].南方医科大学学报,2021,41(10):1534-1539. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2021.10.12.
- [26] Piamsiri C, Maneechote C, Siri-Angkul N, et al. Targeting necroptosis as therapeutic potential in chronic myocardial infarction [J]. J Biomed Sci, 2021, 28(1): 25-35. DOI: 10.1186/s12929-021-00722-w.
- [27] Abulfadl YS, El Ela YA, Al Khaiyat AM, et al. Cyclophosphamide enfeebles myocardial isometric contraction force via RIP1/RIP3/MLKL/TRPM7-mediated necroptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163(1): 114819-114829. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114819.
- [28] Ma F, Zhu Y, Chang L, et al. Hydrogen sulfide protects against ischemic heart failure by inhibiting RIP1/RIP3/MLKL-mediated necroptosis [J]. Physiol Res, 2022, 71(6):771-781. DOI:10.33549/physiolres.934905.

(收稿日期:2023-10-21)

作者·编者·读者

撰写医学论文主体部分的要求

- 1 前言** 概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据、研究方法、预期结果和意义等。仅需提供与研究主题紧密相关的参考文献,切忌写成文献综述。一般以 200~300 个汉字为宜,占全文字数的 5% 左右。
- 2 资(材)料与方法** 实验研究论文常写成“材料与方法”,临床研究论文常写成“资料与方法”。
- 2.1 研究对象:**研究对象为人,需注明时间、地点、分组方法、一般情况、选择标准与排除标准等,并说明经所在单位伦理委员会批准,研究对象知情同意。研究对象为实验动物,需注明动物的名称、种系、雌雄、年龄、饲养条件、健康状况及合格证号等。
- 2.2 药品、试剂及仪器、设备:**药品及化学试剂使用通用名称,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位及给药途径。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围,无须描述工作原理。
- 2.3 观察指标与方法:**选用相应观察指标,详述新创的方法及改良方法的改进之处,以备他人重复。采用他人方法,以引用参考文献的方式给出即可。
- 3 统计学方法** 说明所使用的统计学软件及版本,明确资料的表达及统计学方法的选择。用 $\bar{x} \pm s$ 表达服从或近似服从正态分布的计量资料,可采用 t 检验、方差分析;用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料,可采用秩和检验,若考虑协变量的影响,可采用协方差分析;用频数或率(%)表达计数资料或等级资料,可采用卡方检验或秩和检验。
- 4 结果** 是指与设计的观察指标相对应的实(试)验所得数据、观察记录,经过综合分析和统计学处理的结果,而不是原始数据,更不是原始记录。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述所获得的结果。结果的叙述应实事求是,简洁明了,数据准确,层次清楚,逻辑严谨。以数据反映结果时,应注意不能只描述导数(如百分数),还应同时给出据以计算导数的绝对数。一般应对所得数据进行统计学处理,并给出具体的统计检验值,如: $t=2.85, P<0.01$ 。
- 5 讨论** 是对研究成果的科学解释与评价,是研究所形成的科学理论,不必重述结果部分具体数据或资料。着重讨论研究结果的创新之处及从中导出的结论,包括理论意义、实际应用价值、局限性,及其对进一步研究的启示。应将本研究结果与其他有关的研究相比较,并将本研究结论与目的联系起来讨论,同时列出相关参考文献。

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 020

罕见病例

黄甲综合征 1 例并文献复习

刘燕平, 刘志, 韩英娜, 王晶, 王长远



基金项目: 国家重点研发计划课题(2020YFC2005402)

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院急诊科

通信作者: 王长远, E-mail: wangchangyuan73@163.com

【摘要】 报道 1 例黄甲综合征患者的临床资料,并进行文献复习。

【关键词】 黄甲综合征; 胸腔积液; 淋巴水肿; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R758.72 【文献标识码】 B

Yellow nail syndrome: One case and literature review Liu Yanping, Liu Zhi, Han Yingna, Wang Jing, Wang Changyuan. Department of Emergency, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Funding program: National Key Research and Development Project (2020YFC2005402)

Corresponding author: Wang Changyuan, E-mail: wangchangyuan73@163.com

【Abstract】 Report clinical data of a patient with yellow nail syndrome and conduct literature review.

【Key words】 Yellow nail syndrome; Thoracic effusion; Lymphedema; Diagnosis; Treatment

患者,男,74岁,因“间断呼吸困难、双下肢水肿4年余,加重15d”于2022年11月13日入院。患者4年前于活动后出现呼吸困难、咳嗽、咯白色黏痰,伴双侧下肢可凹性水肿,于当地医院就诊,诊断为“胸腔积液”并给予穿刺引流双胸腔积液、利尿和抗感染等对症治疗后症状好转出院。患者出院后症状反复出现,多次于当地医院就诊进行对症治疗。15d前患者呼吸困难症状加重,活动后明显,伴喘息,坐位休息后缓解,双下肢明显肿胀,轻度咳嗽,少量咯痰,无发热、胸痛、咯血、消瘦等不适症状,为进一步诊治,于我院就诊。既往有鼻窦炎病史。体格检查:T 36.6℃, P 84次/min, R 20次/min, BP 106/80 mmHg。神志清楚,精神差;浅表淋巴结未扪及肿大;心律齐,未闻及杂音;双肺呼吸音粗,双下肺呼吸音减低并可闻及少量湿性啰音和哮鸣音;腹软,无压痛,肝脾肋下未触及;双下肢膝关节以下、双足重度可凹性水肿(图1A),四肢指(趾)甲增厚,发黄(图1B)。实验室检查:血 WBC $9.71 \times 10^9/L$, RBC $4.07 \times 10^{12}/L$, Hb 131 g/L, PLT $262 \times 10^9/L$; PCT 0.04 μg/L, IL-6 5.00 ng/L; 总蛋白 50.76 g/L, 白蛋白 30.25 g/L; N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)202 ng/L。影像学检查:胸部CT示双侧胸腔积液;心脏超声检查示主动脉瓣钙化三尖瓣反流(轻度),射血分数正常;下肢静脉超声未见明显异常。入院诊断为“胸腔积液原因待查”,给予呋塞米、螺内酯、头孢米诺钠进行利尿抗感染等对症治疗;右侧胸腔穿刺引流,引流淡黄色乳糜状胸水约2000 ml,胸水李凡他试验阳性,腺苷脱氨酶 5.90 U/L, 未找到肿瘤细胞和抗酸杆菌。根据患者有指甲发黄、胸腔积液、下肢淋巴水肿等临床症状,并综合相关检查结果,确诊为黄甲综合征。予以患者维生素E和奥曲肽治疗,2周后病情好转,复查胸部CT胸腔积液明

显减少,拔除胸腔引流管,于2022年11月30日出院。随访1年,患者仍多次住院进行胸腔穿刺抽胸水治疗。



注: A. 双下肢、足部水肿; B. 双手指甲增厚, 发黄。

图1 黄甲综合征患者临床表现

讨 论 黄甲综合征(yellow nail syndrome, YNS)是一种非常罕见的疾病,全球患病率小于1/100万,一般发病年龄大于50岁,儿童很少发病,没有性别差异^[1]。1927年Heller首次进行报道;1964年Samman等^[2]对13例YNS患者(男6例,女7例,年龄25~65岁)进行了首次详细描述和命名,并指出YNS的特征是黄甲和淋巴水肿;1966年Emerson^[3]将YNS定义为指甲变化、淋巴水肿和胸腔积液三联征;之后诊断标准扩展到其他慢性呼吸道症状,包括鼻窦炎、支气管炎、胸膜炎和支气管扩张等^[4]。YNS是一种排除性临床诊断,特征性表现是指甲变化,三联征出现两个即可进行诊断,但并非所有临床特征都需要同时出现,一般胸腔积液出现较晚,许多患者早期出现鼻窦炎、支气管炎和支气管扩张等表现。YNS可能与智力残疾有

关,在这种情况下,它会引发更复杂的综合征^[5]。

YNS 的诊断主要根据临床表现,黄色指(趾)甲是诊断 YNS 的重要依据,指甲变色从浅黄色到深绿色不等,甲板变厚,厚度是正常指甲的 2 倍,过度弯曲,有时有明显的隆起,非常坚硬,生长速度是正常指甲的一半^[6]。56% ~ 71% 的 YNS 患者有肺部受累表现,56% 有慢性咳嗽,44% 合并支气管扩张,14% ~ 46% 的患者出现胸腔积液,其中 68.3% 是双侧胸腔积液,积液可为淡黄色或乳白色,渗出液为主,患者肺功能多正常^[7]。淋巴水肿出现在 29% ~ 80% 的 YNS 患者中,淋巴水肿的特征与原发性淋巴水肿没有区别,涉及下肢,尤其是双侧膝盖以下^[8]。急性或慢性鼻窦炎在 YNS 患者中非常常见,估计在 14% ~ 83%,上颌窦是最常见的病变部位,其次是筛窦、额窦和蝶窦^[9]。鼻部症状的发作可能先于指甲变化几年,同时出现或随后出现,临床症状包括每日黏液脓性鼻炎、鼻塞和频繁的鼻后滴漏等。YNS 典型临床表现出现的时间往往不等,通常出现两个典型表现即可确诊,同时要注意与导致指甲变黄的指甲感染或真菌病相鉴别。

目前 YNS 的病因尚不清楚,目前多认为淋巴管受累是导致 YNS 的原因之一,增强磁共振淋巴管造影可以发现淋巴管发育异常^[10]。淋巴水肿是由过量的淋巴液积聚引起的,但也有由成纤维细胞刺激引起的纤维化和由脂肪细胞刺激导致的过量脂肪组织堆积导致。淋巴管受累可以解释淋巴水肿、胸腔积液(尤其是乳糜胸)或指甲变色,但很难将其与支气管扩张和鼻窦炎联系起来。因此 YNS 的病因可能由于蛋白质渗漏而非功能性淋巴损伤。研究认为钛可能在 YNS 中发挥作用^[11],也有文献认为某些药物如氨氯地平也可以导致 YNS,停用后可好转^[12]。

YNS 目前缺乏特效治疗药物,根据患者的不同临床表现进行对症治疗。口服维生素 E 是唯一成功治疗 YNS 的药物^[6]。口服硫酸锌补充剂可减轻指甲发黄和淋巴水肿,但对肺部表现没有改善。有研究认为肉毒杆菌毒素可以治疗黄甲,随访 6 年未复发,具体治疗效果有待于进一步研究^[13]。支气管扩张和胸腔积液患者可以给予抗炎和穿刺引流胸水,生长抑素类药物也可用于治疗 YNS 胸腔积液和淋巴水肿,有较好的临床效果。下肢淋巴水肿可以应用高压弹性服装、锻炼、皮肤护理等手段进行长期维护。YNS 有间歇期,会间断发作,部分患者黄甲可自行缓解,但胸腔积液和淋巴水肿可持续存在。

YNS 虽然没有生命危险,但中位生存期仍较健康对照组短。临床医生应提高对 YNS 的认识,有助于有效缓解 YNS 患者临床症状。

参考文献

- [1] Uchida T, Uchida Y, Takahashi M, et al. Yellow nail syndrome in which intranodal lymphangiography contributed to the diagnosis[J]. Intern Med, 2021, 60(22): 3599-3603. DOI: 10.2169/internalmedicine.6499-20.
- [2] Samman PD, White WF. The yellow nail syndrome[J]. Br J Dermatol, 1964, 76: 153-157. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1964.tb14499.x.
- [3] Emerson PA. Yellow Nails, lymphoedema and pleural effusions[J]. Thorax, 1966, 21(3): 247-253. DOI: 10.1136/thx.21.3.247.
- [4] Tessier S, Longo S, Ido F. Selective IgG2-deficiency in yellow nail syndrome[J]. Respirol Case Rep, 2023, 11(3): e01102. DOI: 10.1002/rcr2.1102.
- [5] Vignes S, Baran R. Yellow nail syndrome: A review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 42. DOI: 10.1186/s13023-017-0594-4.
- [6] Ahmed A, Yousif M, Abdelmageed I, et al. Yellow nail syndrome in an elderly sudanese female: A case report[J]. Clin Case Rep, 2022, 10(5): e05809. DOI: 10.1002/ccr3.5809.
- [7] Xu S, Wu X. Respiratory manifestation of yellow nail syndrome: A case report and literature review[J]. J Int Med Res, 2021, 49(12): 3000605211063313. DOI: 10.1177/0300605211063313.
- [8] Preston A, Altman K, Walker G. Yellow nail syndrome[J]. Proc, 2018, 31(4): 526-527. DOI: 10.1080/08998280.2018.1487662.
- [9] Zhang YN, Wang MH, Yu WC, et al. Yellow nail syndrome accompanied by minimal-change nephrotic syndrome: A case report[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(15): 4949-4956. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i15.4949.
- [10] Shimanuki Y, Miyoshi S, Anzai N, et al. Utility of contrast-enhanced magnetic resonance lymphangiography for yellow nail syndrome with lymphangiopathy: A case report[J]. Oxf Med Case Reports, 2022, 2022(7): omac077. DOI: 10.1093/omcr/omac077.
- [11] Abu-Abaa M, Hassan M, Oudah B, et al. Rapidly progressive bronchiectasis and pulmonary fibrosis in yellow nail syndrome with possible association with selective IgM deficiency[J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2022, 9(9): 003577. DOI: 10.12890/2022_003577.
- [12] Al Houri H, Al-Tarcheh H, Zghaier O, et al. Amlodipine as a suggested cause of yellow nail syndrome: A case report[J]. Cureus, 2022, 14(9): e29396. DOI: 10.7759/cureus.29396.
- [13] Li A, Sun Q. Botulinum toxin a for the treatment of yellow nail syndrome and palmar primary hyperhidrosis[J]. JAMA Dermatol, 2022, 158(10): 1218-1219. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.2533.

(收稿日期:2023-12-21)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 021

罕见病例

阑尾低级别黏液性肿瘤伴子宫脱垂 1 例并文献复习

柴登峰, 赖斌, 程书琴



作者单位: 334201 江西省德兴市第四人民医院普外科(柴登峰、程书琴); 330006 南昌, 南昌大学第二附属医院

胃肠外科(赖斌)

通信作者: 程书琴, E-mail: 190821049@qq.com

【摘要】 报道 1 例阑尾低级别黏液性肿瘤伴子宫脱垂患者的临床资料,并进行文献复习。

【关键词】 阑尾黏液性肿瘤; 子宫脱垂; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R735.3⁺⁶ 【文献标识码】 B

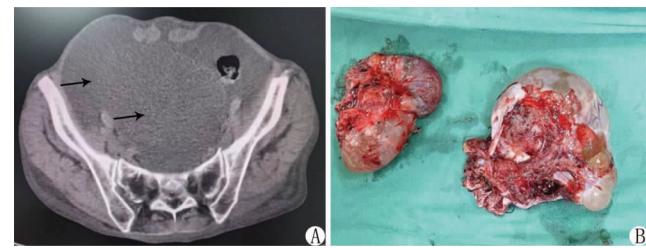
Low-grade appendiceal mucinous neoplasm with uterine prolapse: a case report and literature review Chai Deng-feng*, Lai Bin, Cheng Shuqing. *Department of General Surgery, Fourth People Hospital of Dexing City, Jiangxi Province, Dexing 334201, China

【Abstract】 Report the clinical data of a patient with low-grade appendiceal mucinous neoplasm and uterine prolapse, and review the literature.

【Key words】 Appendiceal mucinous neoplasm; Uterine prolapse; Diagnosis; Treatment

患者,女,79岁,因“腹痛伴腹胀2个月”于2023年8月18日入院。患者2个月前出现全腹部胀痛不适,腹部膨隆,无恶心呕吐、畏寒发热等不适症状。患者既往阴道肿物脱出30余年,加重1年,无外伤手术史。有抑郁史,自行服用氯氮平控制。入院查体:腹部膨隆,腹软,轻度压痛;腹部叩诊鼓音,移动性浊音,肠鸣音4次/min,未见胃、肠型及蠕动波。实验室检查:血WBC $8.23 \times 10^9/L$, RBC $2.60 \times 10^{12}/L$, PLT $212 \times 10^9/L$, Hb 108 g/L; TP 38.2 g/L, Alb 23.1 g/L; 肿瘤标志物CEA 54.29 μg/L, CA125 39.8 U/ml。腹部CT示腹盆腔多发囊性包块。告知患者及家属建议转上级医院诊疗,并于2023年8月25日在南昌大学第二附属医院胃肠外科就诊。入院后体检发现腹腔巨大包块和子宫脱垂;腹部CT显示腹盆腔多发囊性包块(图1A),考虑附件或阑尾来源恶性肿瘤、Ⅲ度子宫脱垂、盆腔大量积液。行剖腹探查,术中行阑尾及阑尾囊肿切除+单侧卵巢切除术+子宫悬吊术+腹腔灌注化疗,肉眼可见阑尾中部有一个大小为10 cm×15 cm的囊性肿块(图1B左侧),根部见一大小为15 cm×20 cm囊性肿块(图1B右侧),双侧卵巢和腹膜被黄色黏液覆盖。术后病理:阑尾低级别黏液性肿瘤伴高度复发风险,左侧卵巢继发性低级别黏液性肿瘤。临床诊断为阑尾低级别黏液性肿瘤、子宫脱垂。目前随访中。

讨 论 阑尾黏液性肿瘤(appendiceal mucinous neoplasm, AMN)是一种临床较罕见的低度恶性肿瘤,占阑尾手术切除标本的0.3%~0.7%^[1],它伴随着黏液性植入物而发生大量黏液性腹水。尽管外科阑尾切除加减瘤手术被认为是有有效的治疗方法之一,但其病因、复发的预测因素以及抗癌治疗的意义仍有待阐明。AMN是一种较为复杂的疾病,具有独特的生物学行



注:A. 术前 CT 示盆腔 2 个巨大占位性病变,大者为 15 cm × 20 cm,小者为 10 cm × 15 cm。B. 术后标本,左侧系阑尾中部囊性肿块,大小为 10 cm × 15 cm;右侧系阑尾根部囊性肿块,大小为 15 cm × 20 cm

图 1 患者术前全腹 CT 影像学表现及术后标本

为,通常发生于阑尾。2010 年,世界卫生组织建议根据是否存在黏蛋白以及细胞学和结构特征对阑尾黏液性肿瘤进行分类。目前的分类主要包括:阑尾低级别黏液性肿瘤(low-grade appendiceal mucinous neoplasm, LAMN)和黏液性腺癌(mucinous adenocarcinoma, MACA)。临幊上在诊断阑尾黏液性肿瘤时需与阑尾炎性病变、阑尾脓肿及系膜囊肿等鉴别诊断。(1)阑尾炎性病变:临幊常有腹痛、恶心等症状。右下腹压痛、反跳痛明显。影像学表现为阑尾增粗、阑尾壁增厚,周围脂肪间隙模糊,可见渗出性改变,邻近腹膜增厚,且阑尾根部常可见粪石。(2)阑尾脓肿:影像学检查可见团块状混杂密度影,增强后壁明显强化。(3)系膜囊肿:泛指肠系膜上一切来源的囊肿,无症状,较大时可对周围脏器有机械性压迫。

本病例诊断为 LAMN,其特殊临床表现为子宫脱垂和 CEA、CA125 等肿瘤标志物水平升高,术中予以切除肿瘤并悬吊子

宫。由于本例随访时间尚不足,缺乏足够的数据来了解抗癌治疗的疗效。因此,笔者查阅文献进行了回顾性研究,共包括 172 例阑尾黏液性肿瘤患者。在回顾性队列研究中,笔者分析了阑尾黏液性肿瘤患者发生的临床特征、病理和治疗方式及预后。在所有回顾性研究中^[2-5],阑尾黏液性肿瘤患者发生的平均年龄几乎相同,均在 40~50 岁之间。性别间未见明显差异。治疗上均以单独阑尾切除术为主,部分行包括右半结肠的扩大切除术。由于分化良好的局限性阑尾肿瘤结节扩散的发生率不到 2%,目前大多数文献表明,对于仅表现为局部疾病的肿瘤,行简单的阑尾切除术即可^[6]。对于累及阑尾周围区域的肿瘤、肿瘤 >2 cm、高级别组织学或侵犯固有肌层的肿瘤应考虑右半结肠切除以达到肿瘤完全切除(R0)^[7]。

LAMN 合并腹膜黏液外溢的外科治疗是有争议的。已发表的文献表明,脱细胞黏蛋白和细胞黏蛋白在预后方面存在显著差异^[8]。因此,基于已有的研究发现^[9],减瘤手术(cytoreductive surgery, CRS)适用于相对早期的局部细胞黏蛋白溢出的病变。而对于大量溢出的中晚期患者,如果仅进行阑尾切除术或右半结肠切除术,则很有可能进展为广泛的腹内疾病。已有报道显示伴有阑尾外扩散的 LAMN 的 3、5、7 和 10 年总生存率分别为 100%、86%、60% 和 45%。

腹腔镜热灌注治疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)是阑尾黏液肿瘤的辅助治疗方式之一,HIPEC 的目标是在全身影响最小的情况下提供区域性高剂量的腹膜内热化疗,适用于完全性 CRS 且残留疾病很少或无残留的患者。大剂量的加热化疗药物(温度 40.8~42.8℃)在术中灌流到整个腹部,以清除任何残留的微小癌细胞。高温已被证明在细胞和组织水平上具有细胞毒性,并产生热休克蛋白,改变了恶性细胞的温度调节,并在长期浸泡时造成大量细胞破坏。动物研究表明,高温可能会潜在地增强化疗药物的细胞毒性。在 AMN 的治疗中,最常用的药物是丝裂霉素 10~12.5 mg/m²,奥沙利铂(FOLFOX) 460 mg/m²,顺铂和 5-氟尿嘧啶(5-FU)作为单一药物或以各种组合形式使用^[10]。既往有报道术前化疗在 AMN 腹膜转移患者中应用。在 CRS 之前使用全身化疗可能导致更差的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。同样,在 Shaib 等^[11]的研究中全身化疗与较差的 OS 相关,中位数仅为 32 个月。多因素分析显示,术前化疗患者的 OS 和 PFS 较差。在一项前瞻性新辅助化疗研究中,34 例阑尾黏液腺癌患者接受了 5-FU 和 FOLFOX 治疗。65% 的患者在 CT 扫描中发现病情稳定。然而术中发现 50% 的患者有疾病进展,只有 29% 的患者对化疗有实际反应。这些不一致的结果强调了目前的 CT 影像学和在术中直视下评估腹膜受累的疾病状态方面具有局限性。

文献复习显示,LAMN 的预后较好,5 年生存率达 80%。对于低级别肿瘤,早期应采用手术切除原发灶,晚期采用 CRS 和 HIPEC 治疗。

参考文献

- [1] Yamaguchi T, Murata K, Shiota T, et al. Clinicopathological characteristics of low-grade appendiceal mucinous neoplasm [J]. Digestive Surgery, 2021, 38 (3): 222-229. DOI: 10.1159/000513973.
- [2] 金晓芬,王教辰,张建伟,等. 阑尾低级别黏液性肿瘤 31 例临床病理分析 [C]. 2016 年浙江省医学会病理学术年会,2016: 103-106.
- [3] 徐臣光. 原发性阑尾肿瘤 20 例诊治分析 [J]. 浙江实用医学, 2008, 13 (5): 346-346. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3299.2008.05.018.
- [4] 陆永良,顾凤元,金良. 阑尾黏液性肿瘤 33 例临床分析 [J]. 实用肿瘤杂志, 1990, 5 (4): 236-237.
- [5] Guo AT, Li YM, Wei LX. Pseudomyxoma peritonei of 92 Chinese patients: Clinical characteristics, pathological classification and prognostic factors [J]. World Journal of Gastroenterology, 2012, 18 (24): 3081-3088. DOI: 10.3748/wjg.v18.i24.3081.
- [6] Misraji J. Nonneoplastic mimics of appendiceal mucinous neoplasms [J]. AJSP: Reviews & Reports, 2019, 24: 105-110. DOI: 10.1097/PCR.0000000000000306.
- [7] Strey CW, Wullstein C, Adamina M, et al. Laparoscopic right hemicolectomy with CME: Standardization using the "critical view" concept [J]. Surgical Endoscopy, 2018, 32 (12): 5021-5030. DOI: 10.1007/s00464-018-6267-0.
- [8] González Bayón L, Martín Román L, Lominchar PL. Appendiceal mucinous neoplasms: From clinic to pathology and prognosis [J]. Cancers (Basel), 2023, 15 (13): 3426. DOI: 10.3390/cancers15133426.
- [9] Shaib WL, Assi R, Shamseddine A, et al. Appendiceal mucinous neoplasms: Diagnosis and management [J]. The Oncologist, 2017, 22 (9): 1107-1116. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0081.
- [10] Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. American Society of Clinical Oncology, 2012, 30 (20): 2449-2456. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7166.
- [11] Shaib WL, Martin LK, Choi M, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery improves outcome in patients with primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: A pooled analysis from three tertiary care centers [J]. Oncologist, 2015, 20 (8): 907-914. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0294.

(收稿日期:2023-11-06)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 022

综述

三酰甘油葡萄糖指数与高血压的研究进展

冉芮菲综述 谭伟审校

作者单位: 430064 武汉科技大学附属天佑医院全科医学科(冉芮菲); 430070 武汉科技大学附属老年病医院全科医学科(谭伟)

通信作者: 谭伟, E-mail: tanwei63317@163.com



【摘要】 高血压发病率持续上升,胰岛素抵抗在高血压发生发展过程中起着至关重要的作用。三酰甘油葡萄糖指数作为一种新颖的胰岛素抵抗替代指标,具有简单、易行的特点,逐渐引起人们的关注。相关研究发现三酰甘油葡萄糖指数升高与高血压相关危险因素及发生、发展、预后密切相关。文章对三酰甘油葡萄糖指数与高血压的研究进展进行综述。

【关键词】 高血压;三酰甘油葡萄糖指数;胰岛素抵抗

【中图分类号】 R544.1 **【文献标识码】** A

Research progress on triglyceride glucose index in hypertension Ran Ruiwei, Tan Wei. Department of General Medicine, Wuhan University of Science and Technology Affiliated Tianyou Hospital, Hubei Province, Wuhan 430064, China
Corresponding author: Tan Wei, E-mail: tanwei63317@163.com

【Abstract】 The incidence of hypertension continues to rise, and insulin resistance plays a crucial role in the occurrence and development of hypertension. As a novel alternative index of insulin resistance, the triglyceride glucose index is simple, easy to use and cheap, which has gradually attracted people's attention. Relevant studies have found that the increase of triglyceride glucose index is closely related to hypertension related risk factors, occurrence, development and prognosis. This article reviews the research progress of triglyceride glucose index and hypertension.

【Key words】 Hypertension; Triglyceride glucose index; Insulin resistance

近几十年来,随着社会经济的不断发展和人口老龄化的持续推进,高血压(hypertension)作为目前全世界范围内心血管事件和全因死亡的主要原因,已经成为全世界公共卫生面临的新挑战^[1]。根据《中国高血压调查(2012—2015)》^[2]显示,我国成年人中有2.445亿高血压患者,患病率达23.2%。尽管高血压治疗已广泛普及,但高血压的发病率仍在持续上升。根据预测,到2025年,预计全球成年人中患有高血压的人数将达到15.6亿,我国预计将有三分之一的成年人患有高血压^[3]。因此,及早识别具有高血压潜在风险的高危人群对于降低高血压及其并发症的发生率至关重要。随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的发病率越来越高,与此同时,葡萄糖和脂质稳态紊乱在高血压患者中十分常见,而IR在这一过程中起着重要的作用。传统的IR检测方法操作复杂、价格昂贵,在临床实践中难以实施,并不是理想的常规临床检测指标。近年来,研究者陆续提出各种直接或间接的方法来评价IR,三酰甘油葡萄糖指数(triglyceride glucose index, TyG指数)作为一种容易获得的IR替代指标而受到众多研究者的青睐^[4]。越来越多的研究证据表明TyG指数与高血压的发生发展密切相关。现就TyG指数与高血压的研究进展做一综述。

1 TyG 指数概述

TyG指数是学者 Simental-Mendia 等^[5]于2008年首次提出的一种新型的用于评估IR的替代指标,是由脂类相关因素(空腹三酰甘油)和血糖相关因素(空腹葡萄糖)结合而成的复合生化指标,公式为:TyG指数 = $\ln[\text{空腹三酰甘油 (mg/dl)} \times \text{空腹葡萄糖 (mg/dl)} / 2]$ 。TyG指数具有使用常规实验室测量的优势,作为一个不以胰岛素为基础的指标,计算TyG指数只需要通过一次抽血检验获得,测量患者空腹三酰甘油和空腹葡萄糖的水平,其价格便宜、容易获得且操作简便,可广泛应用于大部分医疗单位。

2 TyG 指数与 IR 的关系

高胰岛素—正常葡萄糖钳夹试验(hyperinsulinemia euglycemic clamp, HIEC)是评估IR的金标准,但因其复杂性和高成本,并不适合常规临床应用。胰岛素抵抗的稳态模型评估(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)是目前临床实践中最广泛使用的一种IR替代指标,然而需要测定血浆胰岛素含量,其临床应用受限。TyG指数作为一种替代IR的指标,与HIEC和HOMA-IR相比,其敏感度和特异度相对较高^[6]。研究表明,TyG指数同HOMA-IR具有高度的诊断一致性^[7]。Jeong等^[8]纳入了378例体质质量指数为25.0~29.9 kg/m²的参

与者,根据 HOMA-IR 或 TyG 指数将其分为 4 组,分析显示 TyG 指数是较 HOMA-IR 更值得信赖的指标,在对 IR 的预测能力上 TyG 指数优于 HOMA-IR。2021 年的一项为期 12 年、涉及 4 285 例 40~69 岁无糖尿病的非肥胖成年人的队列研究显示^[9],TyG 指数和 IR 之间存在良好的因果关系。此外,TyG 指数也可以用来评估儿童和青少年的胰岛素抵抗水平^[10]。以上研究均表明 TyG 指数是评估 IR 的可靠指标,可以有效地代替 IR。

3 TyG 指数与高血压

3.1 TyG 指数与高血压危险因素

3.1.1 高血脂和代谢相关脂肪性肝病/非酒精性脂肪性肝病:IR 导致脂肪酸代谢受损,抑制脂肪细胞中的脂蛋白脂肪酶活性,导致肝脏三酰甘油含量和极低密度脂蛋白胆固醇分泌增加以及游离脂肪酸的释放增加,从而导致高血脂和代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)。MAFLD 曾用名非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD),已经成为最流行的慢性肝脏疾病之一,是指合并超重、肥胖、2 型糖尿病 (T2DM) 或代谢功能障碍,以肝脏脂肪变性为主要特征的临床病理综合征。最近一项纳入 2 290 例老年男性的单中心横断面研究^[11],探讨 TyG 指数与 MAFLD/NAFLD 患病之间的相关性,结果显示,高水平的 TyG 指数与老年男性 MAFLD/NAFLD 患病风险增加独立相关,且对老年男性 MAFLD/NAFLD 患病风险有良好的预测价值,其受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 下面积为 0.717 (95% CI 0.696~0.738)。

3.1.2 高血糖和糖尿病:IR 是胰岛素刺激过程中葡萄糖摄取处于明显缺陷的一种不利代谢状态,由于其高代谢需求,显著影响骨骼肌、肝组织细胞内葡萄糖转运和糖脂代谢,导致骨骼肌糖原合成受损及肝脏葡萄糖输出受损,空腹和餐后血糖升高。目前,已有多项研究证实 TyG 指数与糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 发病风险存在相关性。Zou 等^[12] 在一项纳入 15 464 例参与者、经过平均 5.38 年随访的队列研究中发现,在内脏脂肪型肥胖和/或异位脂肪型肥胖,且体质指数 < 25 kg/m² 的人群中,TyG 指数与 T2DM 的发病率之间存在显著关联,其 ROC 曲线下面积为 0.750 (95% CI 0.726~0.775)。近期,一项队列研究以 3 768 例非 DM 的 40~75 岁人群作为研究对象,发现高水平 TyG 指数是中老年人群 DM 发病的危险因素,随着 TyG 指数升高,正常体质量、超重和肥胖人群中 DM 发病升高,Q4 时达到高峰,在肥胖人群中最显著,Q4 组风险是 Q1 组的 15.148 倍^[13]。

3.1.3 动脉粥样硬化:IR 通过减少内皮细胞一氧化氮的产生和增加促凝因子的释放导致血小板聚集,从而导致内皮细胞功能障碍。此外,在 IR 状态下,胰岛素信号通路受到影响,导致胰岛素在内皮细胞中产生有丝分裂作用,引起氧化应激和内皮功能受损,导致动脉粥样硬化。Li 等^[14] 基于横断面设计,通过测量肱—踝脉波速度评定动脉僵硬度,纳入了 4 718 例高血压成年人,发现 TyG 指数每增加 1 个单位,肱—踝脉波速度的变化幅度为 1.02 m/s (95% CI 0.83~1.20),肱—踝脉波速度升高风险的 OR (95% CI) 为 2.12 (1.80~2.50),TyG 指数与高血

压患者动脉硬化独立正相关。2021 年的一项纳入 1 895 例参与者的前瞻性队列研究对此进行延伸发现,TyG 指数与高血压患者的动脉硬化进展有显著相关性^[15],这与 2022 年发表的一项研究结果一致^[16]。较高的 TyG 指数与高血压人群肱—踝脉波速度变化、肱—踝脉波速度变化率和肱—踝脉波速度斜率增加相关。

3.1.4 冠状动脉病变:以往研究表明 TyG 指数与冠状动脉病变有关系。IR 促使心肌细胞中过量的脂质分流到非氧化途径,导致有毒脂质的积累,活性氧、一氧化氮等介质可促进这些有毒脂质发挥其脂肪毒性作用,导致线粒体功能障碍,从而改变细胞信号传导和心脏结构。陈素琴等^[17] 研究表明,TyG 指数与糖尿病患者冠状动脉病变关系密切,高 TyG 指数可用来预测冠状动脉狭窄的严重程度。这与 2023 年的一项研究结果一致^[18]。TyG 指数与冠状动脉病变严重程度存在相关性,在冠状动脉三支/左主干病变组明显升高,且是冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 患者冠状动脉三支/左主干病变的独立影响因素 [OR (95% CI) = 2.079 (1.345~3.213)]。

3.2 TyG 指数与高血压发生 研究发现 TyG 指数在预测高血压发病率方面具有一定的临床应用价值,TyG 指数与高血压有显著相关性,与常规血脂和血糖参数相比,TyG 指数对高血压的判别能力更强。一项纳入了 47 808 例参与者的样本、多中心横断面研究^[19],根据 TyG 指数的五分位数划分,回归分析显示,当 TyG 指数处于较高水平 (第 4、5 分位数) 时,肥胖者 (BMI ≥ 28 kg/m²) 及老年人 (年龄 ≥ 65 岁) 这两类人群高血压发生风险越高。这一结果与 Wang 等^[20] 的研究结论一致,认为 TyG 指数是较独立的脂质或血糖指标更优越的高血压指标。诸元婧等^[21] 的一项回顾性队列研究表明,TyG 指数的升高可增加高血压患病风险,与女性相比,在 45~54 岁和体质正常男性人群中,高 TyG 指数较低 TyG 指数其高血压发病风险更高。在一项为期 6 年、涉及 4 600 例中国成年人参与的全国性纵向人群研究中^[22],发现参与者基线 TyG 指数升高与中国成年人新发高血压风险增加显著相关,Cox 回归模型显示,高水平的 TyG 指数与新发高血压风险增加显著相关,剂量—反应曲线显示 TyG 指数与新发高血压风险呈线性正相关,表明 TyG 指数可作为高血压的有效预测因子。近期,一项涉及 668 486 例参与者、包含 12 项横断面研究和 10 项队列研究的荟萃分析显示^[23],TyG 指数与高血压发生风险之间存在独立的相关性,TyG 指数每增加 1 个单位,发生高血压的风险增加 1.5 倍,TyG 指数与高血压风险或血压升高风险之间存在显著的线性关联。在年龄较大 (> 50 岁) 的人群中,TyG 指数与高血压的相关性更为显著。

3.3 TyG 指数与高血压发展 一项来自中国人群的纵向研究^[24] 探讨了 TyG 指数与高血压分期 (1 期、2 期)、表型 (孤立性收缩期高血压、孤立性舒张期高血压、收缩期舒张期高血压) 及其进展的关系,研究结果表明,对于年龄 ≥ 45 岁的受试者,与 TyG 指数最低的四分位数相比,TyG 指数最高的四分位数与 1 期高血压 [OR (95% CI) = 1.71 (1.38~2.13)]、2 期高血压 [OR (95% CI) = 1.74 (1.27~2.38)]、孤立性收缩期高血压 [OR

(95% CI) = 1.66 (1.31 ~ 2.11)]、孤立性舒张期高血压 [OR (95% CI) = 2.52 (1.26 ~ 5.05)] 和收缩期舒张期高血压 [OR (95% CI) = 1.65 (1.23 ~ 2.23)] 的风险增加相关,认为 TyG 指数与高血压不同阶段、表型及其进展相关。新加坡的一项社区回顾性队列研究^[25],以 3 183 例无高血压的健康体检人群作为研究对象,调整人口统计学和临床特征减少可能的混杂因素影响后,发现高 TyG 指数四分位数与高血压发展之间存在显著的关联,TyG Q4 的风险是 TyG Q1 的 2 倍多 [HR (95% CI) = 2.57 (1.71 ~ 3.87)]。以上研究均提示,TyG 指数与高血压发展相关,可作为高血压发展的独立预测指标,有助于早期高血压管理。然而,上述研究为回顾性设计,研究对象是普通人群,而不是高血压患者,这可能会降低 TyG 指数的平均水平。因此,需要更多研究类型、不同研究人群及更大规模的研究来进一步探讨 TyG 指数在高血压进展中的作用。

3.4 TyG 指数与高血压预后

3.4.1 主要心血管不良事件:主要心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACEs) 定义为心肌梗死、脑卒中、心力衰竭和/或心血管原因死亡的复合事件。IR 的脂毒性与糖毒性是导致心血管疾病发生的主要因素,研究发现 TyG 指数与 MACEs 存在独立相关性,TyG 指数升高可以预测高血压患者的不良后果。一项纳入 9 323 例无糖尿病高血压参与者的研究^[26],探讨无糖尿病高血压患者人群中 TyG 指数与不良结局之间的关系,认为高血压患者 TyG 指数与 MACEs 风险显著相关 [HR (95% CI) = 1.40 (1.20 ~ 1.64)]。此外,一项关于中国高血压患者的纵向研究表明^[27],TyG 指数是预测高血压患者 MACEs 发展的指标之一。2 250 例患者被纳入这项为期 3.5 年的队列研究,依据 TyG 指数的临界值分为 2 组:低 TyG 组 ($n = 901$, TyG 指数 ≤ 8.87) 和高 TyG 组 ($n = 1 349$, TyG 指数 > 8.87),高 TyG 组与低 TyG 组的风险比为 [HR (95% CI) = 1.313 (1.010 ~ 1.708)]。

3.4.2 卒中:Hu 等^[28]在老年高血压患者的队列研究中发现,TyG 指数与首次卒中风险呈正相关,TyG 指数基线水平越高,发生首次卒中的风险越大 [HR (95% CI) = 1.90 (1.04 ~ 3.45)]。在一项针对 19 924 例高血压患者的前瞻性研究中,Huang 等^[29]首次对高血压患者 TyG 指数纵向模式与卒中风险相关性进行探讨,发现高血压患者 TyG 指数的长期升高与卒中的风险增加相关,尤其是缺血性卒中,但 TyG 指数轨迹与出血性卒中风险无显著相关性。Kaplan-Meier 曲线显示,TyG 指数升高组的参与者卒中、缺血性卒中的风险更高。调整潜在混杂因素后,高水平 TyG 指数的高血压患者,与低稳定组相比,在 10 年的随访中,卒中和缺血性卒中的风险更高。以上研究提示 TyG 指数对于早期识别高血压患者合并卒中具有一定的预测价值。

3.4.3 肾损害:IR 导致机体糖脂代谢紊乱,相应产生的葡萄糖波动和高血糖通过线粒体功能障碍和内质网应激触发炎性反应,同时 IR 可促进微血管的脂毒性效应,诱导氧化应激,进而造成细胞损伤,诱导细胞凋亡,减少一氧化氮的生成,诱导内皮细胞损伤,导致肾小球损伤,从而导致肾脏损害。一项纳入 881 例高血压患者的横断面研究显示^[30],TyG 指数升高的患者发生

肾功能损害的相对风险更高 [OR (95% CI) = 1.53 (1.006 ~ 2.303)],提示 TyG 指数与高血压患者早期肾功能损害有显著相关性。

4 TyG 指数与 IR 共同对高血压的影响

IR 的定义为机体外周组织对胰岛素刺激反应的敏感性降低,是由于胰岛素不敏感导致三酰甘油和胰岛素水平升高而产生的一种不利的代谢状况,被认为是糖脂代谢功能障碍的关键机制^[31]。高血压个体常常伴随着葡萄糖和脂质的稳态异常,脂蛋白代谢紊乱(特别是血浆三酰甘油升高)和空腹葡萄糖升高以及糖尿病、超重或肥胖都是高血压的主要危险因素^[32-33]。TyG 指数及 IR 与高血压这些危险因素密切相关。当机体处于 IR 状态时,胰岛素升高可以增强神经元中胰岛素介导的葡萄糖代谢,刺激脑干的中枢神经产生交感神经兴奋,增加肾上腺素和去甲肾上腺素的分泌,从而引起血管平滑肌增厚和管腔狭窄^[34-36],导致高血压;或是增强肾素—血管紧张素—醛固酮系统活性,通过肾小管细胞中表达的 Na^+/H^+ 转运体促进钠的重吸收、水钠潴留,同时促进肾内透明质酸和脂质的沉积,进一步增加肾内压,增大外周血管阻力,增加血容量^[37],升高血压;此外还可以通过损害血管内皮功能,促进内皮素的产生和释放,导致扩张血管的前列腺素和前列腺素 E₂ 的合成产生减少,降低血管舒张反应,发生血管异常收缩,增大血管阻力,增加后负荷^[38-40],这些最终都将导致高血压的发生。

5 小结与展望

糖脂代谢紊乱是高血压患者共同的病理生理特征,IR 是血压升高的危险因素。近几年提出的 TyG 指数是一项简单易行、价格低廉的 IR 替代指标,多项研究表明其与高血压危险因素、发生、发展、预后密切相关。期望未来临床医生可以有效利用 TyG 指数,早期识别高血压危险因素,及早发现高危人群,早期防治,降低高血压的发病率和病死率,减少医疗负担。

参考文献

- Roth GA, Mensan GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019 [J/OL]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 76 (25) : 2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: Results from the China hypertension survey, 2012-2015 [J/OL]. Circulation, 2018, 137 (22) : 2344-2356. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380.
- Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, et al. May Measurement Month 2017: An analysis of blood pressure screening results worldwide [J/OL]. The Lancet Global Health, 2018, 6 (7) : e736-e743. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30259-6.
- Tao LC, Xu JN, Wang TT, et al. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations [J]. Cardiovascular Diabetology, 2022, 21 (1) : 68. DOI: 10.1186/s12933-022-01511-x.
- Simental-Mendía LE, Rodríguez MM, Guerrero RF. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects [J/OL]. Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2008, 6 (4) : 299-304. DOI: 10.1089/met.

2008. 0034.
- [6] Sánchez GA, Rodríguez GR, Mancillas AL, et al. Diagnostic accuracy of the triglyceride and glucose index for insulin resistance: A systematic review [J]. International Journal of Endocrinology, 2020, 2020: 4678526. DOI:10. 1155/2020/4678526.
- [7] 李晓辉,尹洁,刘冰,等.三酰甘油—葡萄糖指数与脂肪组织胰岛素抵抗的关系分析[J].首都医科大学学报,2023,44(3):393-399. DOI:10. 3969/j. issn. 1006-7795. 2023. 03. 006.
- [8] Jeong S, Lee JH. The verification of the reliability of a triglyceride-glucose index and its availability as an advanced tool [J]. Metabolomics, 2021, 17 (11) :97. DOI:10. 1007/s11306-021-01837-9.
- [9] Park B, Lee HS, Lee YJ. Triglyceride glucose (TyG) index as a predictor of incident type 2 diabetes among nonobese adults: A 12-year longitudinal study of the Korean Genome and Epidemiology Study cohort [J]. Translational Research, 2021, 228:42-51. DOI:10. 1016/j.trsl. 2020. 08. 003.
- [10] Brito ADM, Hermsdorff HHM, Filgueiras MDS, et al. Predictive capacity of triglyceride-glucose (TyG) index for insulin resistance and cardiometabolic risk in children and adolescents: A systematic review [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2021, 61 (16) : 2783-2792. DOI:10. 1080/10408398. 2020. 1788501.
- [11] 康娟,刘文徽,常青,等.三酰甘油—葡萄糖指数及其相关衍生指数与老年男性代谢相关脂肪性肝病的关联性研究[J].解放军医学杂志,2023,48(11):1344-1352. DOI:10. 11855/j. issn. 0577-7402. 0544. 2023. 1012.
- [12] Zou S, Yang C, Shen R, et al. Association between the triglyceride-glucose index and the incidence of diabetes in people with different phenotypes of obesity: A retrospective study [J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12:784616. DOI:10. 3389/fendo. 2021. 784616.
- [13] 闵行,甄东户,汤旭磊,等.中老年人群甘油三酯葡萄糖乘积指数与糖尿病发病风险相关性的前瞻性队列研究[J].中国糖尿病杂志,2023,31(2):81-86. DOI:10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2023. 02. 001.
- [14] Li M, Zhan A, Huang X, et al. Positive association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in hypertensive patients: The China H-type hypertension registry study [J]. Cardiovascular Diabetology, 2020, 19 (1) :139. DOI:10. 1186/s12933-020-01124-2.
- [15] Wu Z, Zhou D, Liu Y, et al. Association of TyG index and TG/HDL-C ratio with arterial stiffness progression in a non-normotensive population [J]. Cardiovascular Diabetology, 2021, 20 (1) :134. DOI:10. 1186/s12933-021-01330-6.
- [16] Yan Y, Wang D, Sun Y, et al. Triglyceride-glucose index trajectory and arterial stiffness: Results from hanzhong adolescent hypertension cohort study [J]. Cardiovascular Diabetology, 2022, 21 (1) :33. DOI:10. 1186/s12933-022-01453-4.
- [17] 陈素琴,黎明江,吴限,等.TyG 指数与 2 型糖尿病患者冠状动脉病变相关性研究[J].疑难病杂志,2017,16(8):761-764. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2017. 08. 002.
- [18] 高霞,胡延晋,姚志,等.三酰甘油葡萄糖指数与新诊断的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉病变程度的相关性[J].首都医科大学学报,2023,44(3):381-386. DOI:10. 3969/j. issn. 1006-7795. 2023. 03. 004.
- [19] Zhu B, Wang J, Chen K, et al. A high triglyceride glucose index is more closely associated with hypertension than lipid or glycemic parameters in elderly individuals: A cross-sectional survey from the Reaction Study [J]. Cardiovascular Diabetology, 2020, 19 (1) :112. DOI:10. 1186/s12933-020-01077-6.
- [20] Wang Y, Yang W, Jiang X. Association between triglyceride-glucose index and hypertension: A meta-analysis [J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2021, 8: 644035. DOI: 10. 3389/fcm. 2021. 644035.
- [21] 诸元婧,刘安诺.高校教师三酰甘油葡萄糖指数对高血压发病影响的队列研究[J].中国全科医学,2022,25(4):461-466. DOI:10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2021. 00. 346.
- [22] Gao Q, Lin Y, Xu R, et al. Positive association of triglyceride-glucose index with new-onset hypertension among adults: A national cohort study in China [J]. Cardiovascular Diabetology, 2023, 22 (1) :58. DOI:10. 1186/s12933-023-01795-7.
- [23] Xu A, Jin Q, Shen Z, et al. Association between the risk of hypertension and triglyceride glucose index in Chinese regions: A systematic review and dose-response meta-analysis of a regional update [J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2023, 10:1242035. DOI:10. 3389/fcm. 2023. 1242035.
- [24] Shan S, Li S, Lu K, et al. Associations of the triglyceride and glucose index with hypertension stages, phenotypes, and their progressions among middle-aged and older Chinese [J]. International Journal of Public Health, 2023, 68: 1605648. DOI: 10. 3389/ijph. 2023. 1605648.
- [25] Khoo J, Low S, Irwan B, et al. The role of triglyceride-glucose index in the prediction of the development of hypertension: Findings from a community cohort in Singapore [J]. Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies, 2023, 38 (1) :62-67. DOI:10. 15605/jafes. 038. 01. 09.
- [26] Yang K, Liu W. Triglyceride and glucose index and sex differences in relation to major adverse cardiovascular events in hypertensive patients without diabetes [J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 761397. DOI:10. 3389/fendo. 2021. 761397.
- [27] Zhang F, Kadierding R, Zhang S, et al. Triglyceride glucose index for predicting major adverse cardiovascular events in Chinese patients with hypertension [J]. Angiology, 2023, 74 (3) :259-267. DOI:10. 1177/00033197221104559.
- [28] Hu L, Bao H, Huang X, et al. Relationship between the triglyceride glucose index and the risk of first stroke in elderly hypertensive patients [J]. International Journal of General Medicine, 2022, 15:1271-1279. DOI:10. 2147/IJGM. S350474.
- [29] Huang Z, Ding X, Yue Q, et al. Triglyceride-glucose index trajectory and stroke incidence in patients with hypertension: A prospective cohort study [J]. Cardiovascular Diabetology, 2022, 21 (1) :141. DOI:10. 1186/s12933-022-01577-7.
- [30] Dong J, Yang H, Zhang Y, et al. A high triglyceride glucose index is associated with early renal impairment in the hypertensive patients [J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13:1038758. DOI:10. 3389/fendo. 2022. 1038758.

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 023

综述

大动脉炎临床诊治研究进展

宋晓莉, 杨欣铭综述 石磊审校



基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-ZJ013)

作者单位: 300381 天津中医药大学第一附属医院/国家中医针灸临床医学研究中心

通信作者: 石磊, E-mail: shilei1978ster@gmail.com

【摘要】 大动脉炎作为罕见疾病,是一种影响主动脉及其主要分支的慢性炎性疾病。其疾病特征包括血管狭窄、闭塞或动脉瘤,病因可能与自身免疫异常有关。该病临床表现多样,早期诊断具有挑战性,且可能导致严重并发症,如脑卒中、心脏瓣膜病等。诊断依赖影像学检查和实验室指标,治疗主要以糖皮质激素和免疫抑制剂为主,严重病例可能需要手术或血管内干预。中医药治疗具有潜力,尤其针灸疗法的免疫作用常被用于治疗该病,但仍需确切疗效证据。大动脉炎的管理挑战在于其疾病进展的不确定性和治疗的长期性,未来研究需致力于改善诊断、治疗方法和患者预后。文章对大动脉炎临床诊治研究进展作一综述。

【关键词】 大动脉炎; 流行病学; 病因病机; 诊疗进展**【中图分类号】** R543.5**【文献标识码】** A

Research progress in diagnosis and treatment of Takayasu arteritis Song Xiaoli, Yang Xinming, Shi Lei. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine/National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Funding program: Chinese Medicine Evidence-based Capacity Building Project of the State Administration of Traditional Chinese Medicine (2019XZZX-ZJ013)

Corresponding author: Shi Lei, E-mail: shilei1978ster@gmail.com

【Abstract】 Takayasu's arteritis, a rare disease, is a chronic inflammatory condition affecting the aorta and its main branches. Characterized by vascular narrowing, occlusion, or aneurysms, its etiology may be associated with autoimmune abnormalities. The disease presents with diverse clinical manifestations, making early diagnosis challenging and potentially leading to severe complications such as stroke and heart valve disease. Diagnosis relies on imaging studies and laboratory markers, with treatment primarily involving corticosteroids and immunosuppressants. Severe cases may require surgical or endovascular intervention. Traditional Chinese medicine, especially acupuncture for its immunomodulatory effects, holds potential in treatment, though definitive evidence of efficacy is needed. The management of Takayasu's arteritis faces challenges due to the uncertainty of disease progression and the long-term nature of treatments. Future research should focus on improving diagnostics, therapeutic approaches, and patient outcomes. This article reviews the clinical research progress on the diagnosis and treatment of Takayasu arteritis.

【Key words】 Takayasu arteritis; Epidemiology; Etiology and pathogenesis; Diagnosis and treatment progress

大动脉炎(Takayasu arteritis, TA)是一种慢性、肉芽肿性大血管全动脉炎。主动脉及其主要分支,尤其是锁骨下动脉、颈总动脉和颈内动脉的狭窄、闭塞,甚至动脉瘤的出现是TA的主要特征^[1]。然而,包括肺动脉在内的其他大血管以及中等大小的冠状动脉也可能受到影响^[2-3]。根据累及血管的不同和炎性反应严重程度的差异,临床表现也因此不同。通常TA发病较为隐匿,且临床症状模糊,对疾病的早期诊断造成一定的困难,且可能出现其他严重并发症,如脑卒中、冠心病、心脏瓣膜病、高血压、急性视力丧失等^[4-7]。TA的发病率较低,且常发于40岁以下的女性,女性与男性的发病比例在(5~12):1^[8],并且

TA还会增加母儿不良结局的风险^[9]。TA的病因与发病机制还未明确,可能与特定遗传背景下的自身免疫异常有关^[1],并且儿童期起病的大动脉炎(childhood-onset Takayasu arteritis, cTA)是儿童时期最常见的大血管炎,极易出现并发症,且预后差,病死率高达35%^[10]。另外,内分泌、环境因素、结核分枝杆菌及病毒感染引起的炎性反应可能是重要诱因^[1]。

1 流行病学

TA由日本医生高安右人(Mikito Takayasu)在1908年首次报告。大部分研究在东亚和欧美地区开展,TA年发病率为(0.4~3.4)/百万人,常见于年轻女性^[11]。发病率因地区而

异,亚洲国家的发病率和患病率都相对较高,日本 40 例/百万人、韩国 28.2 例/百万人。而多数研究表明欧美国家的 TA 患病率较低,美国的患病率为 8.4 例/百万人、意大利 9.0 例/百万人、瑞典 13.2 例/百万人、瑞士 14.5 例/百万人^[12]。其中,挪威患病率较高,为 25.2 例/百万人,接近亚洲地区^[13],与移民率高有一定关系^[14]。同时调查显示^[13],北欧血统者 22.0 例/百万人、亚洲血统者 78.1 例/百万人、非洲血统者 108.3 例/百万人,不同种族人群的发病率相差 3.5~5.0 倍。2021 年的一项系统荟萃分析估算年发病率为 1.11 例/百万人,但数据异质性强^[15],亦表明不同人群的发病率存在很大差异。

此外,TA 为慢性自身免疫性疾病,起病隐匿,早期诊断困难^[16],其确诊延迟时间通常较长,这使得发病率研究不可靠。

2 病因病机

TA 的病机核心是涉及主动脉及其主要分支、冠状动脉和肺血管系统的慢性肉芽肿性炎性反应^[17]。大动脉炎首先发病于血管外膜,以慢性炎性反应及纤维化为特征,使动脉管壁重塑和增厚,从而导致管腔狭窄、闭塞,甚至形成动脉瘤^[18]。TA 的发病机制具有多因素、多层次性等特性^[19]。

2.1 遗传因素 学者 Isohisa 等率先发现 TA 患者中 HLA-B5-Bw52 基因的频率增加,后续有研究人员总结在 1 864 例患者中,HLA-B52 等位基因与 TA 发病显著相关^[20],并报道了 HLA-B52 等位基因与疾病严重程度的遗传关联^[21]。2021 年最新发表的一项大规模遗传学研究,通过对 5 个种族基因位点综合分析,发现多个 HLA-B 区域以及非 HLA 区域 (VPS8、SVEP1、CFL2、IL12B、PTK2B) 的相关基因位点^[22],为 TA 的遗传学发病机制提供了新的视角。

2.2 免疫介导因素 先天性免疫及获得性免疫均参与了 TA 的发病过程,早期组织中局部树突状细胞、自然杀伤细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞浸润增多^[23],活化的 DC 产生趋化因子 CCL18、CCL19 和 CCL21,这些趋化因子结合受体,刺激局部免疫功能;其余细胞将穿孔素直接释放到动脉血管细胞的表面,进一步损伤血管壁^[24]。晚期则以 CD4⁺T 淋巴细胞以及巨噬细胞为主^[25],CD4⁺Th 1 型细胞通过释放干扰素- γ (IFN- γ)激活巨噬细胞,活化的巨噬细胞依次释放血管内皮生长因子 (VEGF) 和血小板衍生生长因子 (PDGF),促进新生血管形成和内膜增殖,形成肉芽肿^[26]。

2.3 环境因素 感染是导致血管壁炎性反应的重要触发事件^[27],当病原体入侵体内时,其产生的抗原及其降解产物可以激发机体的免疫功能,如果这些抗原中含有类似于血管内的抗原表位,则会引发异常的免疫反应,从而导致血管损伤。有证据表明,TA 患者对结核分枝杆菌 65 kDa HSP 蛋白的反应增强,该抗原或与 TA 发病相关^[28]。一项针对我国 1 105 例患者的回顾性研究发现^[29],109 例 (9.9%) 患有结核病,其中 53 例 (48.6%) 的诊断早于 TA,23 例 (21.1%) 与 TA 同时诊断。

3 临床表现

临床中大动脉炎通常会存在三个不同的阶段,第一阶段,以不明原因发热为主的全身非特异性炎性反应;第二阶段,大动脉壁炎性反应期,根据受累动脉部位的不同可能出现不同的

临床症状,如颈痛、胸痛或背部疼痛等;第三阶段为晚期,特征为上肢之间的动脉血压降低或差异,甚至出现无脉症,以及动脉杂音和间歇性跛行。年轻女性患者出现反复头晕头痛、胸闷胸痛、乏力、单眼或双眼视力下降、肢体跛行、发热、血压异常、上肢动脉搏动异常、不明原因的脏器梗死等多系统受累的症状和体征时应排除大动脉炎的可能^[1]。

TA 根据受累血管部位的差异存在 6 种分型^[30],分别为(1) I 型,受累部位涉及主动脉弓分支;(2) II a 型,受累部位涉及升主动脉、主动脉弓及其分支;(3) II b 型,累及胸降主动脉伴 II a 型;(4) III 型,累及胸降主动脉、腹主动脉和/或肾动脉;(5) IV 型,累及腹主动脉和/或肾动脉;(6) V 型,广泛型,II b 型和 IV 型的组合。根据分型不同症状也存在差异,研究发现我国 TA 患者临床中以头晕、头痛,血管杂音最为常见,血管病变以 V 型和 I 型最为常见,以锁骨下动脉和颈总动脉为主,主动脉受累也较为多见,血管主要表现为狭窄或闭塞^[31-32]。

4 大动脉炎的诊断

4.1 诊断标准 应用最广泛的 TA 诊断标准是 1990 年美国风湿病学会 (ACR) 制定的,其中包括:(1)发病年龄 <40 岁;(2)四肢跛行;(3)肱动脉搏动减弱;(4)四肢收缩压差 >10 mmHg;(5)锁骨下动脉或主动脉杂音;(6)主动脉及其主要分支或近端上肢或下肢大动脉狭窄或闭塞的血管造影证据。以上满足三项即可确诊^[1]。日本血管炎综合征研究委员会还提出了另一套诊断标准^[33],包括:(1)数字减影血管造影术 (DSA)、CT 或 MR 显示主动脉及其主要分支或近端上肢或下肢大动脉狭窄或闭塞的血管造影证据;(2)发病年龄早;(3)炎性反应标志物的存在;(4)排除患有动脉粥样硬化、炎性腹主动脉瘤、血管贝歇综合征、梅毒性主动脉炎、巨细胞动脉炎 (GCA)、先天性血管异常和真菌性动脉瘤的患者。2022 年 ACR/EULAR 公布了新的大动脉炎分类标准。临床标准:女性 (1 分)、心绞痛或缺血性心脏疼痛 (2 分)、上肢/下肢跛行 (2 分)、血管杂音 (2 分)、上肢动脉搏动减弱 (2 分)、颈动脉搏动异常 (2 分)、双上肢收缩压差 ≥20 mmHg (1 分);影像学标准:受影响的动脉数量 (1 条动脉 1 分,2 条动脉 2 分,≥3 条动脉 3 分)、对称动脉成对受累 (1 分)、腹主动脉受累伴肾脏或肠系膜受累 (3 分);确诊标准:患者确定为大血管炎且排除其他诊断后,年龄 ≤60 岁,上述 10 项条目得分 ≥5 分可确诊大动脉炎^[1]。

4.2 活动性评价 最常用的方法是美国国立卫生研究院 (NIH) 指定的标准,大动脉炎活动期存在以下 2 种或 2 种以上即可定义:(1)血管缺血或炎性反应的体征或症状;(2)红细胞沉降率增加;(3)血管造影病变特征;(4)非其他疾病导致的全身症状,如发热和关节痛^[34]。

4.3 影像学检查 影像学检查对于 TA 诊断、确定分型以及活动性判断均具有重要意义,现常用于诊断的影像学手段有:(1) DSA,它不仅可用于诊断,而且可用于评估病变范围和定位。然而,DSA 仅显示血管的管腔情况,不能显示血管壁的病变情况。而且可能会漏诊轻微的非闭塞性病变,对于小血管也没有足够的分辨率。近年来血管造影术已不再是诊断大动脉炎的金标准^[35]。(2) CTA/MRA, MRA 和 CTA 有助于主动脉及其一级分

支的评估。CTA 可以提供主动脉结构变化的良好解剖特征,但可能无法检测出早期疾病活动性。虽然 MRA 可以显示血管壁增厚、水肿和对比度增强,但其与临床活动性或全身炎性反应的相关性很差^[36-37]。(3) 彩色多普勒超声(CDU),其有助于评估颞动脉、颈动脉、腋动脉和股动脉,但对胸主动脉显示有限^[38]。CDU 不仅能显示大动脉的管腔改变、狭窄和动脉瘤,还可以检测到特征性的均匀增厚的血管壁,以及血管壁炎性反应和水肿,有助于早期的炎性反应诊断。且 CDU 的分辨率也优于 MRA 和 CTA^[39]。(4) PET/PET-CT,是早期血管炎性反应最敏感的检测方法,但其不能描绘血管壁结构和管腔流动,并且具有很高的辐射性^[40]。目前还有一些新的影像手段,如超声造影术(CEUS)^[41],是一种新的成像方式,用于评估新生血管,可用于评估大动脉炎活动期;血管内超声(IVUS)和光学相干断层扫描(OCT),IVUS 可显示血管结构情况,有无明显动脉粥样硬化斑块^[42]。OCT 可以显示动脉壁,详细分析疾病的病理特征,并指导干预^[43]。

4.4 实验室检查 目前尚无诊断大动脉炎的特异性血液实验室检查指标。但有些指标可反映疾病活动性,如在疾病活动期患者红细胞沉降率增快,病情稳定后红细胞沉降率恢复正常;C 反应蛋白(CRP)和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)也是疾病活动期的可观测指标,临床意义与红细胞沉降率类似;近些年有关大动脉炎活动期相关敏感性指标的研究中发现,白介素-6、肿瘤坏死因子等生物指标可能反映大动脉炎活动病变更加敏感^[44-45]。大内皮素水平在大动脉炎活动期患者中明显高于非活动期患者^[46],中性粒细胞/淋巴细胞(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)的升高可反映大动脉炎活动期炎性反应的发生^[47]。

5 大动脉炎的治疗及预后

5.1 药物治疗 在疾病的初期阶段,口服皮质类固醇(corticosteroids, CS)是 TA 的特定参考治疗方法,一般使用的药物为糖皮质激素类药物泼尼松^[48],高剂量 CS 治疗通常对疾病有所缓解,但病情在剂量逐渐减少的同时可能会复发,并且 CS 药物具有一定的不良反应,需要定期检查肝肾功能及血、尿常规等^[7]。其他所有针对 TA 的特殊治疗药物都需与皮质类固醇药物联合使用,包括:(1)免疫抑制剂。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)广泛用于风湿病,是许多医生的首选药物,但在治疗 TA 方面仍缺乏相关确凿证据^[1];硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)是另一种广泛用于治疗 TA 的药物,有研究表明其可减少急性期反应,延缓疾病发展,且无不良事件发生,但缺乏长期随访结果^[1]。常用的免疫抑制剂还包括环磷酰胺(cyclophosphamide, CYP)、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)等。(2) 靶向生物疗法:抗 TNF、抗 IL-6、利妥昔单抗(Rituximab)、乌司奴(ustekinumab)、阿巴西普(abatacept)等^[49]。法国专家建议系统地将甲氨蝶呤作为第一线药物,以减少皮质类固醇药物的使用。甲氨蝶呤或靶向生物疗法(抗 TNF、抗 IL6)是主要的辅助治疗手段^[48]。

5.2 手术治疗 在 TA 的慢性阶段,治疗原则之一是通过手术或血管内干预(包括球囊血管成形术、支架和支架移植物置换术)对受影响器官进行血运重建。血管内介入治疗的成功率和结果取决于动脉狭窄的部位、长度和阶段。TA 手术的主要适

应证如下:与肾动脉狭窄有关的难治性高血压、包括缩窄和升主动脉扩张的主动脉疾病(伴或不伴主动脉瓣反流)、缺血性心脏病、主动脉上疾病伴脑缺血、肠系膜缺血、严重肢体跛行和动脉瘤修复^[50]。

经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)是一种侵入性较小且安全的方法,广泛用于短节段动脉狭窄性病变。如果存在长段狭窄并伴有动脉周围广泛纤维化或闭塞,对受影响节段进行手术搭桥比血管内介入治疗的效果更好,但在治疗 TA 方面,搭桥手术的效果比其用于动脉粥样硬化闭塞性疾病的效果差,尽管临床症状缓解,但可能持续存在更长、更多的纤维化血管、血管壁炎性反应等^[51]。

累及不同部位血管手术治疗方法也是不同的,在涉及主动脉上疾病与脑缺血方面,主动脉—颈动脉搭桥术是最常用的技术,严格的术前血压控制和单侧主动脉—颈动脉搭桥术(而非双侧主动脉—颈动脉搭桥术)可以降低脑高灌注(伴或不伴出血)的风险^[52]。涉及锁骨下/腋动脉时,要尽量避免开放或血管内介入治疗^[41]。涉及主动脉及肺动脉时,主动脉和主动脉瓣是最常见的外科干预部位。升主动脉炎可能并发主动脉根部扩张和主动脉瓣反流,通常用移植物置换升主动脉进行合并治疗^[53]。涉及冠状动脉时,冠状动脉旁路移植术(CABG)目前被认为是首选,血管成形术加/不加支架置入术和冠状动脉内膜切除术可作为替代方案。在涉及肾动脉时,血管内介入术在近些年逐渐占领主导地位,成为大多数年轻患者的选择。开放手术性外科血管重建术也是有效的,最常用的方法是肾动脉旁路移植术,有时也会行肾动脉再植^[54]。

5.3 中医药治疗 陈宝贵运用中医辨证论治治疗大动脉炎,临床分为风寒客络(方用黄芪桂枝五物汤加减)、气虚血瘀(方用补阳还五汤加减)、阴虚阳亢(方用大定风珠合左归丸加减)、湿热毒盛(方用五味消毒饮合四妙勇安汤加减)四型,总体临床疗效良好^[55]。安喆等^[56]运用自拟补肾活血方联合基础治疗对比单纯基础治疗大动脉炎患者 68 例,最终中药联合治疗组在疗效、实验室指标、症状体征改善方面均优于单纯基础治疗。

杨白燕治疗大动脉炎,以“宣痹益气,通阳复脉”为治则进行辨证论治,选穴以太渊、尺泽、人迎、三阴交为主穴,辅以极泉、颈夹脊、肩髃、曲池、手三里、内关、合谷、太冲,临床取得良好疗效^[57]。倪光夏等^[58]以人迎作为主穴,其他配穴随证加减,结果证明针灸可调节颅内异常血流速度,增强颅内血管弹性,改善颅内血流动力学的异常状态;针灸可通过改善病变血管的收缩功能,提高机体抗氧化能力;针灸还可降低大动脉炎患者体内 IgG、IgM、C3 水平,调节其体液免疫亢进及 T 细胞亚群的紊乱状态,从而恢复细胞免疫功能,达到治疗作用。针灸疗法对于头臂动脉型大动脉炎有明显的治疗优势,在缓解其临床症状方面疗效甚佳。从机制方面来看,有确切研究证明针刺治疗大动脉炎有调整血流动力学、调节免疫功能、提高机体抗氧化能力等作用,但近些年对于针刺治疗大动脉炎的研究甚少。

5.4 预后 目前认为,影响 TA 预后的重要因素主要在于全身和血管炎性反应的持续时间和严重程度,以及血管病变引起的主要并发症。诊断的早晚和病程的进展以及在治疗过程中产

生的耐药性、药物毒性反应也影响着疾病的预后。Takayasu 视网膜病变、肾血管性高血压、主动脉反流、主动脉瘤和/或主要由皮质固醇类药物治疗引起的合并症也可能导致疾病的预后不良。TA 的常见死亡原因包括急性心肌梗死、充血性心力衰竭、脑血管意外、肾功能衰竭和动脉瘤破裂等^[59]。

6 小结与展望

大动脉炎作为一种罕见疾病,虽然发病机制还未明确,但在不懈的研究下,其机制也在逐渐清晰化。由于本病累及血管广泛,具有庞杂的并发症以及合并症,故在诊断以及治疗方面仍存在较大挑战,极易造成误诊,导致病情的拖延。影像学诊断作为大动脉炎诊断的重要方面,仍然是需要研究投入的方向;随着大动脉炎免疫相关发病机制研究逐渐清晰,寻找大动脉炎特异性实验室指标也是诊断方面的迫切需要。近些年随着新型药物在临床中投入使用,外科手术的应用治疗有所下降,避免了术后并发症带来的相关影响,中医在治疗大动脉炎方面确有优势,在缓解临床症状、降低相关病理产物、减少治疗不良反应、提高患者生活质量方面均存在优势,但未能形成统一的辨证分析体系,在方药的运用上也没有对特效方药、针刺组方及作用机制进行深入研究,完善的治疗方案也在逐渐形成过程中;此外,除了单个病例报道外,临床研究比较少见,为完善疾病诊疗相关方案与证据,仍需投入更多的研究。

参考文献

- [1] 刘云,戴晓敏.中国大动脉炎全病程多学科慢病管理专家共识[J].复旦学报:医学版,2023,50(5):633-654.
- [2] Mason JC. Takayasu arteritis—advances in diagnosis and management [J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6 (7) : 406-415. DOI: 10. 1038/nrheum. 2010. 82.
- [3] Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71 (8) : 1329-1334. DOI: 10. 1136/annrheumdis-2011-200795.
- [4] 任颖琦,潘丽丽,杜娟,等.大动脉炎冠状动脉受累的诊治新进展[J].中国医药,2023,18(8):1259-1263. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2023. 08. 030.
- [5] 谭蔚,潘丽丽,李涛涛,等.大动脉炎心脏瓣膜病变的研究进展[J].中国医药,2023,18(9):1414-1418. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2023. 09. 030.
- [6] Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis [J]. Ann Intern Med, 1994, 120: 919-929. DOI: 10. 7326/0003-4819-120-11-199406010-00004.
- [7] Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49 (10) : 1806-1814. DOI: 10. 1093/rheumatology/keq167.
- [8] Seyahi E. Takayasu arteritis: An update [J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29 (1) : 51-56. DOI: 10. 1097/BOR. 0000000000000343.
- [9] 刘思邈,刘俊涛,高劲松,等.妊娠合并大动脉炎的回顾性分析[J].实用妇产科杂志,2023,39(9):677-680.
- [10] 马岚,张小杉,刘笑笑.超声心动图评估儿童大动脉炎心脏受累的研究进展[J].中国心血管病研究,2023,21(10):898-902.
- [11] Sun Y, Yin MM, Ma LL, et al. Epidemiology of Takayasu arteritis in Shanghai: A hospital-based study and systematic review [J]. Int J Rheum Dis, 2021, 24 (10) : 1247-1256. DOI: 10. 1111/1756-185X. 14183.
- [12] Watts RA, Hatemi G, Burns JC, et al. Global epidemiology of vasculitis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18 (1) : 22-34. DOI: 10. 1038/s41584-021-00718-8.
- [13] Gudbrandsson B, Molberg O, Garen T, et al. Prevalence, incidence, and disease characteristics of takayasu arteritis by ethnic background: Data from a large, population-based cohort resident in southern Norway [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017, 69 (2) : 278-285. DOI: 10. 1002/acr. 22931.
- [14] Seyahi E. Takayasu arteritis: An update [J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29 (1) : 51-56.
- [15] Rutter M, Bowley J, Lanyon PC, et al. A systematic review and meta-analysis of the incidence rate of Takayasu arteritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60 (11) : 4982-4990. DOI: 10. 1093/rheumatology/keab406.
- [16] 赵义.困局与破局:聚焦大动脉炎并发脑梗死[J].中国卒中杂志,2021,16(12):1199-1202. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5765. 2021. 12. 001.
- [17] Trinidad B, Surmachevska N, Lala V. Takayasu arteritis [M]. Treasure Island: StatPearls, 2024.
- [18] Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: Advanced understanding is leading to new horizons [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58 (2) : 206-219. DOI: 10. 1093/rheumatology/key040.
- [19] 孔秀芳,姜林娣.大动脉炎发病机制及诊疗研究进展[J].内科理论与实践,2022,17(3):262-266. DOI: 10. 16138/j. 1673-6087. 2022. 03. 018.
- [20] Chen S, Luan H, Li L, et al. Relationship of HLA-B * 51 and HLA-B * 52 alleles and TNF- α -308A/G polymorphism with susceptibility to Takayasu arteritis: A meta-analysis [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36 (1) : 173-181. DOI: 10. 1007/s10067-016-3445-0.
- [21] Terao C. Revisited HLA and non-HLA genetics of Takayasu arteritis—where are we [J]. J Hum Genet, 2016, 61 (1) : 27-32. DOI: 10. 1038/jhg. 2015. 87.
- [22] Lourdes OF, Güher SD, Fatma AO, et al. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study [J]. The American Journal of Human Genetics, 2020, 108 (1) : 84-99. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2020. 11. 014.
- [23] Taotao L, Na G, Wei C, et al. Natural killer cells and their function in Takayasu's arteritis [J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2020, 38 Suppl 124 (2) : 84-90.
- [24] 张子玉,杜娟,李涛涛,等.CD8⁺T 细胞在大动脉炎发病机制中的作用研究进展[J].中国医药,2022,17(4):630-633.
- [25] Seko Y. Takayasu arteritis insights into immunopathology [J]. Japanese Heart Journal, 2000, 41 (1) : 15-26. DOI: 10. 1536/jhh. 41. 15.
- [26] Sneller MC. Granuloma formation, implications for the pathogenesis of vasculitis [J]. Cleve Clin J Med, 2002, 69 (Suppl 2) : I40-I43. DOI: 10. 3949/ccjm. 69. suppl_2. sii40.
- [27] Hattori Y, Hattori K, Machida T, et al. Vascular endotheliitis associated with infections: Its pathogenetic role and therapeutic implication [J]. Biochem Pharmacol, 2022, 197: 114909. DOI: 10. 1016/j. bcp. 2022. 114909.
- [28] Pedreira ALS, Santiago MB. Association between Takayasu arteritis

- and latent or active *Mycobacterium tuberculosis* infection: A systematic review [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39 (4): 1019-1026. DOI: 10.1007/s10067-019-04818-5.
- [29] Zhang Y, Fan P, Luo F, et al. Tuberculosis in Takayasu arteritis: A retrospective study in 1105 Chinese patients [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16 (8): 648-655. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.003.
- [30] Hata A, Noda M, Moriwaki R, et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification [J]. *Int J Cardiol*, 1996, 54 (Suppl): S155-S163. DOI: 10.1016/s0167-5273(96)02813-6.
- [31] 唐璐, 刘阳, 舒先红. 合并主动脉瓣反流大动脉炎患者的超声心动图特征 [J]. 中国临床医学, 2023, 30 (6): 934-939. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20231696.
- [32] 尹蒙蒙, 陈荣毅, 马莉莉, 等. 基于队列研究的大动脉炎临床特点分析 [J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25 (10): 659-668. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20210322-00111.
- [33] de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis [J]. *J Autoimmun*, 2014, 48-49: 79-83. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.012.
- [34] Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis [J]. *Ann Intern Med*, 1994, 120 (11): 919-929. DOI: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004.
- [35] Muratore F, Pipitone N, Salvarani C, et al. Imaging of vasculitis: State of the art [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, 30 (4): 688-706. DOI: 10.1016/j.berh.2016.09.010.
- [36] Papa M, De Cobelli F, Baldissera E, et al. Takayasu arteritis: intravascular contrast medium for MR angiography in the evaluation of disease activity [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 198 (3): W279-W284. DOI: 10.2214/AJR.11.7360.
- [37] Tso E, Flamm SD, White RD, et al. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (6): 1634-1642. DOI: 10.1002/art.10251.
- [38] 刘志文, 马娜, 王思宇, 等. 超声造影评估大动脉炎性肾动脉狭窄的临床诊断价值 [J]. 中国心血管杂志, 2023, 28 (4): 367-372. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2023.04.011.
- [39] Schmidt WA. Imaging in vasculitis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013, 27 (1): 107-118. DOI: 10.1016/j.berh.2013.01.001.
- [40] Santhosh S, Mittal BR, Gayana S, et al. F-18 FDG PET/CT in the evaluation of Takayasu arteritis: An experience from the tropics [J]. *J Nucl Cardiol*, 2014, 21 (5): 993-1000. DOI: 10.1007/s12350-014-9910-8.
- [41] Wang Y, Wang YH, Tian XP, et al. Contrast-enhanced ultrasound for evaluating arteritis activity in Takayasu arteritis patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39 (4): 1229-1235. DOI: 10.1007/s10067-019-04698-9.
- [42] Wu W, Shen Z, Zhang S, et al. Anatomic and metabolic imaging of left main coronary artery involvement in a patient with Takayasu arteritis [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (36): 2470. DOI: 10.1093/euroheartj/ehv274.
- [43] Donisan T, Balanescu DV, Mouhayar E, et al. Coronary lesions in takayasu arteritis with chronic myelogenous leukemia- intravascular assessment with optical coherence tomography and fractional flow reserve [J]. *Circ J*, 2018, 83 (1): 245-246. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0445.
- [44] Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45 (5): 545-548. DOI: 10.1093/rheumatology/kei266.
- [45] Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: A guide for therapeutic decisions [J]. *Circulation*, 1999, 100 (1): 55-60. DOI: 10.1161/01.cir.100.1.55.
- [46] 王倩, 蒋雄京, 何际宁, 等. 大内皮素评估大动脉炎活动性的临床研究 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21 (3): 3953-3956. DOI: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2021.06.009.
- [47] 王倩, 蒋雄京, 董微, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞与血小板/淋巴细胞评估大动脉炎活动性的临床研究 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20 (5): 3546-3549. DOI: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2020.10.009.
- [48] Saadoun D, Bura-Riviere A, Comarmond C, et al. French recommendations for the management of Takayasu's arteritis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16 (Suppl 3): 311. DOI: 10.1186/s13023-021-01922-1.
- [49] 戴晓敏, 马玲瑛, 孙颖, 等. 大动脉炎药物治疗的系统综述 [J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22 (12): 838-843. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2018.12.011.
- [50] Labarca C, Makol A, Crowson CS, et al. Retrospective comparison of open versus endovascular procedures for takayasu arteritis [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43 (2): 427-432. DOI: 10.3899/jrheum.150447.
- [51] Tyagi S, Verma PK, Gambhir DS, et al. Early and long-term results of subclavian angioplasty in aortoarteritis (Takayasu disease): Comparison with atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Interv Radiol*, 1998, 21 (3): 219-224. DOI: 10.1007/s002709900248.
- [52] Han HS, Yoon KW, Heo SH, et al. Aorto-carotid bypass in patients with Takayasu arteritis [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2017, 93 (3): 143-151. DOI: 10.4174/str.2017.93.3.143.
- [53] Mason JC. Surgical intervention and its role in Takayasu arteritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32 (1): 112-124. DOI: 10.1016/j.berh.2018.07.008.
- [54] Weaver FA, Kumar SR, Yellin AE, et al. Renal revascularization in Takayasu arteritis-induced renal artery stenosis [J]. *J Vasc Surg*, 2004, 39 (4): 749-757. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.12.022.
- [55] 张露丹, 张美英, 陈宝贵. 陈宝贵教授治疗大动脉炎经验采撷 [J]. 天津中医药, 2020, 37 (7): 762-765. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2020.07.10.
- [56] 安皓, 杨超, 陈文阁. 补肾活血方治疗多发性大动脉炎的临床观察 [J]. 中医药学报, 2020, 48 (11): 46-49. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.200194.
- [57] 刘娟, 杨白燕. 杨白燕教授针刺治疗无脉症经验 [J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39 (4): 69-71. DOI: 10.13593/j.cnki.51-1501/r.2016.04.069.
- [58] 倪光夏, 石学敏, 韩景献, 等. 针灸对头臂动脉型大动脉炎患者免疫功能的影响 [J]. 针刺研究, 2018, 43 (12): 777-780. DOI: 10.13702/j.1000-0607.180518.
- [59] 杨丽睿, 张慧敏, 蒋雄京, 等. 566 例大动脉炎患者的临床特点及预后 [J]. 中华高血压杂志, 2016, 24 (6): 600. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.09.07.

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 024

综述

结缔组织病相关肺间质病进展倾向的监察研究现状

鲁萍萍, 李嘉祺综述 刁鑫审校



基金项目: 陕西省科技厅社会发展项目(2022SF-554)

作者单位: 710077 西安医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 刁鑫, E-mail: yuheng_922@163.com

【摘要】 结缔组织病(CTD)是一组累及全身结缔组织的自身免疫疾病。间质性肺病(ILD)是 CTD 常见的肺部并发症。结缔组织病相关肺间质病的预后不一,部分患者通过治疗,ILD 的影像学改变逆转;部分患者 ILD 病变无法逆转,但可长期维持稳定;还有部分患者虽经积极治疗,ILD 仍持续进展,最终发展为呼吸衰竭。因此全面了解结缔组织病相关肺间质病(CTD-ILD)的进展倾向对于制定个体治疗方案及改善患者的预后具有重大的意义。文章就关于结缔组织病相关肺间质病进展倾向的研究现状进行综述。

【关键词】 结缔组织病相关肺间质病; 严重程度; 预后因素

【中图分类号】 R593.2; R563.9 **【文献标识码】** A

Status of monitoring the tendency of connective tissue disease related interstitial lung disease Lu Pingping, Li Jiaqi, Diao Xin. Department of Respiratory and Critical Care, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Shaanxi Province, Xi'an 710077, China

Funding program: Social Development Project of Shaanxi Science and Technology Department (2022SF-554)

Corresponding author: Diao Xin, E-mail: yuheng_922@163.com

【Abstract】 Connective tissue disease (CTD) is a group of autoimmune diseases that involve connective tissue throughout the body. Interstitial lung disease (ILD) is a common complication of CTD. The prognosis of connective tissue disease related interstitial lung disease (CTD-ILD) is variable, imaging changes of CTD-ILD can be reversed in some patients after treatment, ILD lesions in some patients could not be reversed, but could remain stable for a long time; in some patients, despite active treatment, ILD continues to progress and eventually develops respiratory failure. Therefore, a comprehensive understanding of the progression tendency of connective tissue disease related interstitial lung disease is of great significance for developing individual treatment plans and improving the prognosis of patients. This article reviews the current status of research on the progression tendency of lung interstitial disease associated with connective tissue disease.

【Key words】 Connective tissue disease related interstitial lung disease; Severity; Prognosis factors

结缔组织病相关肺间质病(connective tissue disease related interstitial lung disease, CTD-ILD)是一类导致肺间质异常或进一步发展为肺纤维化的系统性自身免疫性疾病,其主要异常特征是炎性细胞和间充质细胞的病理性积聚,使得细胞外基质过度生成和异常沉积,导致间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)的发生^[1]。结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是 ILD 发生的常见病因。CTD 包含如类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、多发性肌炎—皮肌炎(polymyositis/dermatomyositis, PM-DM)和系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等^[2]。ILD 病程可能从稳定或轻度进展到更严重,同时伴有肺功能迅速丧失,极其不利于患者的预后^[3],而目前临床应用中缺乏可监测 CTD-ILD 严重程度及进展倾向的预测因素,因此本文主要从生物标志物、肺功能检测、影像学检查、支气管镜检查及药物的使用对于

预后的影响入手,着重总结 CTD-ILD 进展倾向的相关因素的研究进展,以此来提高对于 CTD-ILD 严重程度的认识,尽可能地改善患者的预后和生存。

1 生物标志物

1.1 炎性指标 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种急性期蛋白,具有急性促炎反应的生理功能,被认为是炎性反应的非特异性诊断标志物^[4]。通常 CRP 与癌症和心血管疾病的不良预后相关,但其对 ILD 预后的影响证据有限。因此有研究开始测试基线血清 CRP 水平是否与 ILD 的病死率相关,结果显示较高的 CRP 水平与类风湿性关节炎相关肺间质病(rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD)和系统性硬化症相关肺间质疾病(systemic sclerosis related interstitial lung disease, SSc-ILD)的 5 年生存率降低独立相关^[5]。同时 CRP 还有助于 RA-ILD 的风险评估和预防^[6],但 CRP 特异性较低,易

受感染、应激等因素影响,所以预测 CTD-ILD 的总体能力仍然有限。在 RA-ILD 患者中 ESR 指标升高是 RA-ILD 的相关因素^[7],但与 ILD 严重程度的相关性还有待探究,且 ESR 也是非特异性指标,其在炎性疾病、自身免疫性疾病活动期的患者血液中均有所表达。

1.2 自身抗体 CTD 患者血清中存在多种自身抗体,其中许多抗体与间质性肺损伤密切相关^[8]。如抗环瓜氨酸多肽抗体 (anti-CCP antibody, 抗 CCP) 通常是 RA 的高度特异性生物标志物,即抗 CCP 高滴度阳性是 RA-ILD 进展的独立危险因素^[9]。但有研究指出抗 CCP 阳性与 SSc 和 SLE 患者的 ILD 之间存在关联,其与 SSc 中较高的 ILD 发生率有关,可能有助于预测 SSc-ILD 的预后,所以抗 CCP 不仅在 RA 中起作用,可能在 CTD-ILD 中也起一定的作用^[10]。最近有研究证实了一部分 RA 患者血清中肽基精氨酸脱亚胺酶 4(抗 PAD4 自身抗体)的存在与更好的肺功能、更少的纤维化和更低的病死率显著相关,表现出抗 PAD4 抗体作为 RA-ILD 预后生物标志物的临床应用价值^[11]。SSc-ILD 的特异性标志物抗 Ro-52 抗体与抗 Scl-70 抗体,新发患者肺中存在丰富的抗 Ro-52 抗体,提示抗 Ro-52 抗体可能作为进行性 SSc-ILD 的潜在生物标志物^[12],抗 Scl-70 抗体是预测 SSc-ILD 患者 FVC% 下降更快的指标,支持了抗 Scl-70 抗体作为 SSc-ILD 预后生物标志物的作用^[13]。对于皮肌炎相关肺间质病(dermatomyositis related interstitial lung disease, DM-ILD)的患者来说,抗 mda5 IgG1 和 IgG3 与 DM-ILD 患者预后不良显著相关,抗 mda5 IgG1 作为 DM-ILD 患者预后的生物标志物更有效^[14]。自身抗体对于评估患者的预后有很大的临床应用价值,但多为潜在的生物标志物甚至或与其他结缔组织病有一定的重叠效应,仍然需要大量的实验研究数据和资料支撑。

1.3 细胞因子 细胞因子是可溶性介质,在免疫反应中起着至关重要的作用,稳态细胞因子水平的失调与自身免疫性疾病的病因有关^[15]。一般情况下认为促炎因子升高,则提示自身免疫疾病进展,在 CTD-ILD 中是否有同样效果也已经被有关研究支持。血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平升高与 CTD 患者 ILD 合并并发症及急性加重(AE)的发生有关,其中 IL-6 可能成为 CTD-ILD 患者 AE 严重程度和发生程度的一种有前景的血清生物标志物^[16]。在 RA-ILD 患者中 IL-11、IL-13、IL-18 均参与 RA-ILD 的发生发展,其血清水平与 RA-ILD 更明显的肺部进展相关^[17-19]。IL-15 在多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)中参与肺局部免疫反应,并发快速进行性间质性肺疾病(rapidly progressive interstitial lung disease, RPILD)时还可预测 RPILD 发展和反映 ILD 的严重程度^[20]。

1.4 肿瘤标志物 肿瘤标志物通常用于肿瘤的诊断和筛查,在很多癌症的早期阶段,血清肿瘤标志物水平可能升高,但随着对肿瘤标志物的深入了解,其效用不再局限于肿瘤疾病的检测与监测,而在 ILD 患者中的实用性已被报道^[21]。有研究指出在其所测的血清肿瘤标志物中,血清细胞角蛋白 19 片段(Cyfra21-1)、糖类抗原 125(CA125) 及糖类抗原 153(CA153) 在 CTD-ILD 患者的疾病预测和评估病情严重程度方面具有较高的临床实用价值^[22]。人附睾蛋白 4(HE4) 通常被认为是上皮

性卵巢癌、肺癌和子宫内膜癌的肿瘤标志物,但最新研究发现 RA-ILD 与 SSc-ILD 患者血清和支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中 HE4 水平均升高,认为 HE4 可能参与肺纤维化的发病机制,表明其与 ILD 的病情严重程度密切相关^[23-24]。肿瘤标志物一般应联检,或者同其他的检查以及检验结合后才能更好地评估 CTD-ILD 的严重程度。

2 肺功能检测

CTD-ILD 患者的肺功能检测主要表现为限制性通气功能障碍和弥散功能减低,即用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、一氧化碳弥散量(diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO) 下降,伴有肺总量(total lung capacity, TLC) 下降等,肺功能检查时应关注 FVC、DLCO、TLC 的水平和变化趋势。如 DLCO 和 FVC 的基线较低增加了 RA-ILD 患者进展的风险,前 6 个月的较高变化率随着时间的推移增加了严重肺损伤的风险^[25]。传统的肺功能检测依赖于患者的主观意愿,且易受其他肺部病变的干扰,导致结果经常不尽人意。近年来新的肺功能检测手段脉冲振荡技术(impulse oscillometry, IOS) 对患者配合度要求较低,检测迅速方便,有研究指出评估 RA 患者的肺部受累情况时,使用 IOS 进行肺活量测定比单独使用肺活量测定更有益^[26]。

3 影像学检查

3.1 胸部 CT 目前高分辨率计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT) 是诊断 ILD 的标准化方法,主要特征分为纤维化特征包括网状和蜂窝状特征,或炎性反应性特征包括磨玻璃样混浊和实变^[27]。肺内蜂窝样是肺间质纤维化最具代表性的影像学征象,是 ILD 患者肺组织终末期变化,提示预后不良,是 ILD 死亡的独立预测指标^[28],但该评估带有一定的主观倾向,需要经验丰富的放射科医生评估。双能量计算机断层扫描(DECT) 是一种新型定量分析技术,其参数能够在结构和功能上区分重度 CTD-ILD 患者和轻度 CTD-ILD 患者,支持 DECT 可以作为评估 CTD-ILD 的准确和方便的定量工具^[29]。同时使用三维 CT(3D-CT) 评估肺容量(LV),该技术能准确地评估每个肺叶的标准化体积,研究指出使用标准化 3D-CT 评估肺容量的生理变化可能有助于评估 AE-RA-ILD(RA-ILD 急性加重)患者的疾病严重程度和死亡风险^[30]。支气管内偏振敏感光学相干断层扫描(EB-PS-OCT) 是一种分辨率超过 HRCT50 倍的支气管镜成像技术,能够量化肺纤维化,有潜力检测 ILD(早期)纤维化^[31]。

3.2 肺超声 肺超声(lung ultrasound, LUS) 是一种新兴的评估工具,与胸部 X 线相比,LUS 在识别胸腔积液、肺实变、间质综合征和气胸方面具有更高的准确性^[32],与 HRCT 相比 LUS 有费用低、无辐射、可床旁应用的优势。LUS 将 B 线(定义为起源于胸膜线的垂直高回声线)确定为 ILD 的关键特征,如 LUS 是识别 SSc-ILD 的有用工具,ILD 程度越高的患者 B 线数量越多,所以其可以评估 ILD 的严重程度^[33]。但 B 线数量的计算主要取决于操作者的主观判断,有研究人员开发了一种改进的 LUS 评分方法,主要包括 3 种超声表现:肺的典型 B 线表现、异常胸膜线和并发症。结果显示,改良超声评分随 CTD-ILD 的加重而

升高,表明它能较好地预测 CTD-ILD 的严重程度,对判断 CTD-ILD 患者的预后具有一定的价值^[34]。

4 支气管镜检查

使用支气管镜从肺中提取支气管肺泡灌洗液(BALF)。BALF 中的一些生化成分主要反映了患者的病理生理状态,它被认为是生物标志物的丰富来源,其中一些生物标志物已被确定有一定的临床价值,理想的情况下还可以预测 CTD-ILD 预后^[35]。如 PM/DM-RPILD 的 BALF 中 CCL7(C-C motif chemokine 7) 和 IL-15 水平升高,所以 IL-15 以及其他细胞因子和趋化因子水平的升高,不仅在血清中,在肺部时也在 PM/DM-RPILD 的发病过程中发挥了重要作用,但关于 BALF 中细胞因子和趋化因子是否能够预测 ILD 的严重程度还需要更多的研究数据支持^[20]。DM-ILD 和 RA-ILD 患者 BALF 中的骨膜蛋白水平显著升高,并且与肺部病变相关,说明骨膜蛋白有可能成为预测 CTD-ILD 肺部病变的生物标志物之一^[36]。有研究确定 HE4 在 SSc-ILD 和 RA-ILD 患者的 BALF 中均有所表达,并且 BALF 中 HE4 水平的升高与 ILD 的严重程度相关^[23-24]。可溶性 B7H3(sB7H3)除了在活化的 T 淋巴细胞上表达外,还在单核细胞、上皮细胞、成骨细胞以及各种人和小鼠肿瘤细胞中表达^[37],其可在各种类别的 ILD 患者的血清和 BALF 中检测到,BALF 中 sB7H3 水平较高的患者的生存期明显短于水平较低的患者,表明 BALF 中 sB7H3 可能是一种新型的预后生物标志物,可适用于广泛的纤维化 ILD 患者^[38]。

5 药物的影响

CTD-ILD 的治疗目标是 CTD 和 ILD 双达标,控制患者的疾病进展,尽可能地延缓病情恶化^[3],药物治疗分为针对 CTD 的免疫抑制治疗和针对进入纤维化阶段的 ILD 的抗纤维化治疗。以研究较为全面的 RA 来说,通常认为免疫抑制剂甲氨蝶呤(MTX)具有肺毒性,有研究表明,在可接受的剂量内给予 MTX 治疗不会增加 RA 患者 ILD 进展的风险,来氟米特(LEF)治疗中 RA-ILD 进展风险虽然增加,但一般局限于肺功能差的患者,他克莫司的使用倾向于延缓 RA-ILD 的进展^[39]。此外在一项研究中发现阿巴西普(ABA)治疗与 RA-ILD 稳定或改善有关,考虑到其已被证明的安全性和对肺损伤的可能疗效,使用 ABA 治疗 RA-ILD 患者可以被认为是首选^[40]。还有研究指出雷公藤多苷片能够缓解类风湿关节炎合并间质性肺病患者的肺部炎性反应,从而改善肺通气功能及弥散功能,进一步提高患者生活质量^[41]。其次抗纤维化药物尼达尼布被证实减缓了进行性纤维化 RA-ILD 患者 FVC 的下降^[42],吡非尼酮(PFD)的应用使 SSc 和炎性肌病(IIM)患者 FVC% 明显改善,同时 RA 患者在 PFD 的治疗中也得以获益,证明 PFD 是 SSc、IIM 和 RA 患者的合适治疗选择^[43]。近来对于利妥昔单抗的研究较多,一项试验对比了利妥昔单抗和环磷酰胺,发现二者均可改善 CTD-ILD 患者的 FVC 和生活质量,且利妥昔单抗治疗与更少的不良事件相关,因此利妥昔单抗可被视为加重期或快速进展的 CTD-ILD 患者的治疗选择^[44]。综上,免疫抑制剂、抗纤维化药物甚至生物制剂的适当使用对于 CTD-ILD 的肺部病变管理以及长期预后具有重大意义。

6 小结与展望

CTD-ILD 的肺部病理表现常为间质炎性反应与纤维化、血管炎、微血管栓塞、肺泡渗出、肺泡出血和肉芽肿形成,ILD 是 CTD 常见和潜在严重的并发症之一,然而 ILD 却是一种常见但未被充分认识的并发症,有着较高的发病率以及病死率,因此早期诊断和有效评估疾病的进展倾向对于改善临床结局至关重要。ILD 预后不良与临床表现有关,但临床变化一部分依靠主观感受,对预测 ILD 的预后并不客观。近年来,越来越多的文献表明,一些生物标志物、CT 及超声影像等均可以预测 ILD 的严重程度和进展,与临床表现相比较为客观和准确。虽然对于 CTD-ILD 进展倾向方面的研究日渐丰富起来,但一部分预测因素仍未广泛的应用于临床实践之中,还有一部分仅存在于研究层面只具有一定的、潜在的临床应用价值,有待开展进一步研究。

参考文献

- [1] Cerro Chiang G, Parimon T. Understanding interstitial lung diseases associated with connective tissue disease (CTD-ILD): Genetics, cellular pathophysiology, and biologic drivers [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24 (3): 2405. DOI: 10. 3390/ijms24032405.
- [2] Tseng CC, Sung YW, Chen KY, et al. The role of macrophages in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: Focusing on molecular mechanisms and potential treatment strategies [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24 (15): 11995. DOI: 10. 3390/ijms241511995.
- [3] 邹庆华,路跃武,周京国,等.结缔组织病相关间质性肺疾病诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61 (11): 1217-1223. DOI: 10. 3760/cma.j.cn112138-20220525-00406.
- [4] Olson ME, Hornick MG, Stefanski A, et al. A biofunctional review of C-reactive protein (CRP) as a mediator of inflammatory and immune responses: differentiating pentameric and modified CRP isoform effects [J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1264383. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1264383.
- [5] Stock CJW, Bray WG, Kouranos V, et al. Serum C-reactive protein is associated with earlier mortality across different interstitial lung diseases [J]. Respirology, 2024, 29 (3): 228-234. DOI: 10. 1111/resp.14609.
- [6] Kroner VL, Huang W, Dellaripa PF, et al. Lifestyle and clinical risk factors for incident rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. The Journal of Rheumatology, 2021, 48 (5): 656-663. DOI: 10. 3899/jrheum. 200863.
- [7] Zhang M, Yin J, Zhang X, et al. Factors associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. PLOS ONE, 2023, 18 (6): e0286191. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0286191.
- [8] Shao T, Shi X, Yang S, et al. Interstitial lung disease in connective tissue disease: A common lesion with heterogeneous mechanisms and treatment considerations [J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 684699. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 684699.
- [9] Fu Q, Wang L, Li L, et al. Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Single cen-

- ter study with a large sample of Chinese population [J]. Clinical Rheumatology, 2019, 38(4):1109-1116. DOI:10.1007/s10067-018-4382-x.
- [10] Ha JW, Hong YJ, Cha HJ, et al. A retrospective analysis of the relationship between anti-cyclic citrullinated peptide antibody and interstitial lung disease in systemic sclerosis[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1):19253. DOI:10.1038/s41598-022-23180-2.
- [11] Wilson TM, Solomon JJ, Humphries SM, et al. Serum antibodies to peptidylarginine deiminase-4 in rheumatoid arthritis-associated-interstitial lung disease are associated with decreased lung fibrosis and improved survival[J]. The American Journal of the Medical Sciences, 2023, 365(6):480-487. DOI:10.1016/j.amjms.2023.03.03.
- [12] Hamberg V, Sohrabian A, Volkmann ER, et al. Anti-Ro52 positivity is associated with progressive interstitial lung disease in systemic sclerosis: an exploratory study[J]. Arthritis Research & Therapy, 2023, 25(1):162. DOI:10.1186/s13075-023-03141-4.
- [13] Jandali B, Salazar GA, Hudson M, et al. The effect of Anti-Scl-70 antibody determination method on its predictive significance for interstitial lung disease progression in systemic sclerosis [J]. ACR Open Rheumatology, 2022, 4(4):345-351. DOI:10.1002/acr2.11398.
- [14] Xu YT, Zhang YM, Yang HX, et al. Evaluation and validation of the prognostic value of anti-MDA5 IgG subclasses in dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. Rheumatology, 2022, 62(1):397-406. DOI:10.1093/rheumatology/keac229.
- [15] Richter P, Macovei LA, Mihai IR, et al. Cytokines in systemic lupus erythematosus: focus on TNF- α and IL-17 [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(19):14413. DOI: 10.3390/ijms241914413.
- [16] Ma C, Meng K, Shi S, et al. Clinical significance of interleukin-6, total bilirubin, CD3⁺CD4⁺T cells counts in the acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A cross-sectional study [J]. European Journal of Medical Research, 2023, 28(1):393. DOI:10.1186/s40001-023-01384-0.
- [17] Mena-Vázquez N, Godoy-Navarrete FJ, Lisbona-Montanez JM, et al. Inflammatory biomarkers in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(7):6800. DOI: 10.3390/ijms24076800.
- [18] Wang X, Zhu G, Ren Q, et al. Increased interleukin-11 associated with disease activity and development of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis [J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2022, 40(1):135-141. DOI:10.55563/clinexprheumatol/mccyj0.
- [19] Hussein MS, El-Barbary AM, Nada DW, et al. Identification of serum interleukin-13 and interleukin-13 receptor subunit expressions: Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. International Journal of Rheumatic Diseases, 2021, 24(4):591-598. DOI: 10.1111/1756-185X.14084.
- [20] Shimizu T, Koga T, Furukawa K, et al. IL-15 is a biomarker involved in the development of rapidly progressive interstitial lung disease complicated with polymyositis/dermatomyositis [J]. Journal of Internal Medicine, 2021, 289(2):206-220. DOI:10.1111/joim.13154.
- [21] Wei F, Zhang X, Yang S, et al. Evaluation of the clinical value of KL-6 and tumor markers in primary Sjögren's syndrome complicated with interstitial lung disease [J]. Journal of Clinical Medicine, 2023, 12(15):4926. DOI:10.3390/jcm12154926.
- [22] 杨刘敏. 肿瘤标志物与 CTD-ILD 严重程度的相关性 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [23] Zhang M, Zhang L, E LN, et al. Increased levels of HE4 (WFDC2) in systemic sclerosis: A novel biomarker reflecting interstitial lung disease severity [J]. Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2020, 11:204062232095642. DOI:10.1177/2040622320956420.
- [24] Lin T, Xu S, Wang Y, et al. Human epididymis protein 4 as a new diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2022, 40(11):2167-2174. DOI:10.55563/clinexprheumatol/zzy6hb.
- [25] Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, et al. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. Arthritis & Rheumatology, 2017, 69(3):542-549. DOI:10.1002/art.39971.
- [26] Cheng WC, Chang SH, Chen WC, et al. Application of impulse oscillometry to detect interstitial lung disease and airway disease in adults with rheumatoid arthritis [J]. BMC Pulmonary Medicine, 2023, 23(1):331. DOI:10.1186/s12890-023-02615-0.
- [27] Chiu YH, Koops MFM, Voortman M, et al. Prognostication of progressive pulmonary fibrosis in connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A cohort study [J]. Frontiers in Medicine, 2023, 10:1106560. DOI:10.3389/fmed.2023.1106560.
- [28] Su N, Hou F, Zheng W, et al. Computed tomography-based deep learning model for assessing the severity of patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease [J]. Journal of Computer Assisted Tomography, 2023, 47(5):738-745. DOI:10.1097/RCT.0000000000001484.
- [29] Chen L, Zhu M, Lu H, et al. Quantitative evaluation of disease severity in connective tissue disease-associated interstitial lung disease by dual-energy computed tomography [J]. Respiratory Research, 2022, 23(1):47. DOI:10.1186/s12931-022-01972-4.
- [30] Tanaka Y, Suzuki Y, Saku A, et al. Standardized 3D-CT lung volumes for patients with acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. Rheumatology, 2024, 63(4):1162-1171. DOI:10.1093/rheumatology/kead363.
- [31] Vaselli M, Kalverda-Mooij K, Thunnissen F, et al. In vivo polarisation sensitive optical coherence tomography for fibrosis assessment in interstitial lung disease: A prospective, exploratory, observational study [J]. BMJ Open Respiratory Research, 2023, 10(1):e001628. DOI: 10.1136/bmjresp-2023-001628.
- [32] Lau YH, Hayward S, Ntoumenopoulos G. An international survey exploring the adoption and utility of diagnostic lung ultrasound by physiotherapists and respiratory therapists in intensive care [J]. Journal of the Intensive Care Society, 2023, 24(4):364-371. DOI: 10.1177/17511437221148920.
- [33] Bruni C, Mattolini L, Tofani L, et al. Lung ultrasound B-Lines in the evaluation of the extent of interstitial lung disease in systemic sclerosis [J]. Diagnostics, 2022, 12(7):1696. DOI: 10.3390/diagnos-

tics12071696.

- [34] Zhang Y, Lian X, Huang S, et al. A study of the diagnostic value of a modified transthoracic lung ultrasound scoring method in interstitial lung disease [J]. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2023, 13(2): 946-956. DOI:10.21037/qims-22-153.
- [35] Ye J, Liu P, Li R, et al. Biomarkers of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in bronchoalveolar lavage fluid: A label-free mass spectrometry-based relative quantification study [J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2022, 36(5): e24367. DOI: 10.1002/jcla. 24367.
- [36] 贺新伟,骆琼珍,尚颖,等.骨膜蛋白在皮肌炎和类风湿性关节炎伴间质性肺疾病患者支气管肺泡灌洗液中的检测及临床意义[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(5):465-469. DOI:10.7507/1671-6205.201802025.
- [37] Fang C, Rinke AE, Wang J, et al. B7H3 expression and significance in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. The Journal of Pathology, 2022, 256(3): 310-320. DOI:10.1002/path. 5838.
- [38] Nakashima T, Omori K, Namba M, et al. Serum and bronchoalveolar lavage fluid levels of soluble B7H3 in patients with interstitial lung diseases[J]. Respiratory Medicine, 2023, 212: 107224. DOI: 10.1016/j.rmed. 2023. 107224.
- [39] Kim JW, Chung SW, Pyo JY, et al. Methotrexate, leflunomide and tacrolimus use and the progression of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. Rheumatology (Oxford), 2023, 62(7): 2377-2385. DOI:10.1093/rheumatology/keac651.
- [40] Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, et al. Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: short-term outcomes and predictors of progression[J]. Clinical Rheumatology, 2021, 40(12): 4861-4867. DOI:10.1007/s10067-021-05854-w.
- [41] 李舒,万磊,刘健,等.雷公藤多苷片对类风湿关节炎合并间质性肺病患者的临床疗效[J].中成药,2023,45(9):2896-2901. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-1528. 2023. 09. 015.
- [42] Matteson EL, Aringer M, Burmester GR, et al. Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: Data from the INBUILD trial[J]. Clinical Rheumatology, 2023, 42(9): 2311-2319. DOI:10.1007/s10067-023-06623-7.
- [43] Wang J, Wang X, Qi X, et al. The efficacy and safety of pirfenidone combined with immunosuppressant therapy in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A 24-week prospective controlled cohort study [J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 871861. DOI:10.3389/fmed. 2022. 871861.
- [44] Maher TM, Tudor VA, Saunders P, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): A double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2023, 11(1): 45-54. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00359-9.

(收稿日期:2024-01-08)

(上接 620 页)

- [31] Ramdas NVK, Satheesh P, Shenoy MT, et al. Triglyceride glucose (TyG) index: A surrogate biomarker of insulin resistance [J]. JPMA, 2022, 72(5): 986-988. DOI:10.47391/JPMA. 22-63.
- [32] Kuwahara M, Hisatome I. The relationship between fasting blood glucose and hypertension[J]. American Journal of Hypertension, 2019, 32(12): 1143-1145. DOI:10.1093/ajh/hpz147.
- [33] 王小凤,张红斌,赵明,等.替米沙坦与苯磺酸左旋氨氯地平治疗单纯空腹血糖受损高血压患者的疗效比较[J].疑难病杂志, 2019, 18(9): 877-881. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 09. 004.
- [34] Pedrianes MPB, Perez VM, Morales AD, et al. Resting metabolic rate is increased in hypertensive patients with overweight or obesity: Potential mechanisms[J]. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 2021, 31(7): 1461-1470. DOI:10.1111/sms. 13955.
- [35] Da SAA, Do CJM, Li X, et al. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: Metabolic syndrome revisited [J]. The Canadian Journal of Cardiology, 2020, 36(5): 671-682. DOI: 10.1016/j.cjca. 2020. 02. 066.
- [36] 曲歌乐,张仲迎,李耘,等.中老年高血压合并 2 型糖尿病患者空腹血糖对血压昼夜节律的影响[J].疑难病杂志,2021,20(6): 560-564. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 005.
- [37] Hall JE, Do CJM, Da SAA, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: Mechanistic links [J]. Nature Reviews Nephrology, 2019, 15(6): 367-385. DOI:10.1038/s41581-019-0145-4.
- [38] 包秋红,贾海玉,曹中朝,等.H型高血压患者血清 ADMA、Hey、IL-6 水平与脂质代谢及颈动脉内膜中层厚度的关系[J].疑难病杂志,2019,18(11):1094-1098. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 11. 004.
- [39] Muniyappa R, Chen H, Montagnani M, et al. Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: insights from mechanistic modeling[J]. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism, 2020, 319(3): E629-E646. DOI: 10.1152/ajpendo. 00247. 2020.
- [40] Hill MA, Jaisser F, Sowers JR. Role of the vascular endothelial sodium channel activation in the genesis of pathologically increased cardiovascular stiffness[J]. Cardiovascular Research, 2022, 118(1): 130-140. DOI:10.1093/cvr/cvaa326.

(收稿日期:2024-01-02)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 025

综述

miRNA-145 与胃癌相关性研究进展

范军杰,席雨综述 董永红审校



基金项目: 吴阶平医学基金会(320.6750.2022-3-41)

作者单位: 030012 太原,山西医科大学第五临床医学院胃肠胰及疝与腹壁外科(范军杰、董永红); 030619 晋中,山西中医药大学第一临床学院(席雨)

通信作者: 董永红,E-mail:youthdong007@163.com

【摘要】 胃癌是严重威胁人类生命健康的消化道恶性肿瘤之一,探索其发生发展机制具有重要意义。大量研究表明,microRNA(miRNAs)在多种癌症的生长、侵袭、转移、化疗耐药、诊断及预后中扮演重要角色。其中,miR-145 及其所编码的 miR-145-5p 通过调节靶基因或信号传导参与胃癌的生物学过程,包括增殖、凋亡、迁移、侵袭、血管生成和治疗抗性等。文章对 miR-145 在胃癌中的作用及与其相关的治疗和化疗耐药进行综述,以期为胃癌的治疗提供新的思路。

【关键词】 胃癌;微小 RNA-145;治疗;化疗耐药

【中图分类号】 R735.2 **【文献标识码】** A

Research progress on the correlation between miRNA-145 and gastric cancer Fan Junjie*, Xi Yu, Dong Yonghong.

* Department of Gastrointestinal, Pancreatic and Hernia and Abdominal Wall Surgery, The Fifth Affiliated Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Shanxi Province, Taiyuan 030012, China

Funding program: Wu Jieping Medical Foundation(320.6750.2022-3-41)

Corresponding author: Dong Yonghong, E-mail: youthdong007@163.com

【Abstract】 Gastric cancer is an important cause threatening human life and health, and it is of great significance to explore the mechanism of its occurrence and development. A large number of studies have shown that microRNAs (miRNAs) play an important role in the growth, invasion, metastasis, chemotherapy resistance, diagnosis and prognosis of various cancers. miR-145 and its encoded Mir-145-5P are involved in the biological processes of gastric cancer, including proliferation, apoptosis, migration, invasion, angiogenesis and treatment resistance, by regulating target genes or signal transduction. This article reviewed the role of miR-145 in gastric cancer and its related treatment and chemotherapy resistance, in order to provide new ideas for the treatment of gastric cancer.

【Key words】 Gastric cancer; MicroRNA-145;Treatment; Chemotherapy resistance

胃癌(gastric cancer,GC)是全球范围内发病率和死亡率较高的一种恶性肿瘤。2020 年全球胃癌新发人数位居全球癌症新发人数第 6 位,而 GC 的死亡人数位居全球癌症死亡人数第 3 位,我国同年 GC 发病人数与死亡人数均位于国内癌症发病与死亡总数的第 3 位^[1]。虽然近年来在 GC 治疗领域取得了较大进展,包括手术治疗、放化疗、靶向治疗、免疫治疗等多种手段的不断创新,但全球范围内 GC 患者的预后仍未改善,这引发了对 GC 发生和发展机制深入研究的迫切需求。miR-145 作为一种微小 RNA 分子,近年来在癌症研究领域引起了极大的关注,是多种癌症中的肿瘤抑制 miRNA,如膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管癌、肾癌和胃肠道癌^[2],其在调控肿瘤细胞增殖、分化、凋亡等关键生物学过程中发挥着重要作用。本综述将深入剖析 miR-145 及其衍生物在 GC 中的调控机制,为 GC 治疗提供新的思路和方法。

1 miR-145 概述

microRNA (miRNAs) 是一类单链、内源性、小分子非编码 RNA,长度 19 ~ 22 个核苷酸,主要通过结合 3'-非翻译区(3'-UTR)参与调控多个靶基因的表达,从而在转录后水平施加重要的调控作用。据估计,约 60% 人类蛋白质编码基因的表达可能受到 miRNA 的控制^[3]。研究表明,在多种恶性肿瘤中,miRNA 可能出现过表达或表达降低的现象,其主要通过调控靶基因的 mRNA 表达参与肿瘤的发生和发展^[4-5]。

miR-145 是一种抑癌基因,作为高度保守序列位于染色体 5q33.1 上的 1.6 kb 区域,长度为 4.08 kb,最初在小鼠心肌中被发现^[6]。根据转录方向的不同,miR-145 基因可以转录出 miR-145-3p 和 miR-145-5p。miR-145-3p 被加工为 22 个核苷酸的 miRNA (miRBase 数据库编号: MIMAT0004601),而 miR-145-5p 被加工为 23 个核苷酸的 miRNA (miRBase 数据库编号:

MIMAT0000437)。miR-145 是一种在各种肿瘤中表达的抑癌基因,包括前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、胃癌、卵巢癌和食管癌,其水平低于正常组织。作为一种抑癌基因,miR-145 抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,并促进肿瘤细胞的凋亡^[7]。在 GC 中,miR-145 与体内竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA,ceRNA) 相互作用,调节下游 Myc 原癌基因蛋白、磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、基质金属蛋白酶 2/9、c-Myc、K-Ras、Bcl-2、MMP-9、p21、caspase-3、caspase-9 和 Bax 等基因的表达,进而调控 GC 细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡等生物学功能^[8,9]。

2 miR-145 在 GC 中的作用

2.1 miR-145 在 GC 细胞凋亡和增殖中的作用 体内存在多种 ceRNA,这类 RNA 与 miR-145 结合调节相关癌基因的表达,从而阻断肿瘤细胞周期和促进肿瘤细胞凋亡来减少肿瘤生长。Yu 等^[10]研究发现,GC 细胞质中的 linc-ROR 通过竞争性结合 miR-145-5p,调节 POU 结构域 5 类转录因子 1 和转录因子 SOX2 的表达,从而影响 GC 细胞的增殖和迁移。另一方面,hsacirc-004413 也通过竞争性结合 miR-145-5p,抑制细胞凋亡,从而促进 GC 细胞的增殖^[11],但具体的下游调控机制未进一步研究。Sun 等^[12]通过体内外的研究发现,linc-01133 通过竞争性结合 miR-145-5p,上调 YES1 的表达,上调关键细胞周期调节因子 CDK4、CDK6 和细胞周期蛋白 D1 的表达,促进 G1 相到 S 相的变化,从而促进 GC 细胞的增殖。circ-COL1A1 通过吸附 miR-145,促进 GC 细胞中 RABL3 的表达,促进 GC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[13]。

此外,体内还存在着特殊蛋白质通过与 miR-145 结合调控 GC 细胞的增殖。Yang 等^[14]研究发现,GC 细胞或组织中尿路上皮癌胚抗原 1 通过与 miR-145 结合,抑制 miR-145 下游靶标基因肌球蛋白 VI 的表达,进而促进 GC 细胞的增殖。一些研究发现,miR-145 及其衍生物可直接调控相关基因的表达,进而调控 GC 细胞的分化、凋亡,如 miR-145-5p 能够通过直接靶向 KLF5 3'-UTR 的表达调控 GC 细胞的分化、miR-145 直接靶向釉从蛋白 1 的表达调控 GC 细胞的凋亡^[15,16]。陈建等^[17]研究发现,miR-145 可以与复制蛋白 A1 (RPA1) 的 3'-UTR 结合,抑制 RPA1 的表达,阻滞 GC 细胞周期,抑制 GC 细胞增殖。

幽门螺杆菌感染是 GC 发病的重要危险因素,miR-145 在幽门螺杆菌相关 GC 中也发挥重要作用。Zhang 等^[18]研究表明幽门螺杆菌感染降低 GC 组织中 miR-145 的表达,从而使 GC 细胞中增殖诱导配体的表达增加,促进 GC 细胞的增殖、迁移、侵袭和转移。

2.2 miR-145 对 GC 细胞侵袭和转移的影响 GC 较强的侵袭及转移能力是其预后较差的重要原因。miR-145 及其衍生物在 GC 的侵袭、转移过程中发挥重要作用。Zhang 等^[19]研究发现,circ-DUSP16 通过吸附 miR-145-5p 促进流感病毒 NS1A 结合蛋白的表达,进而提高 GC 细胞的侵袭能力。另一项类似研究发现,circ-PRMT5 通过吸附 miR-145 上调 MYC 表达并促进 GC 细胞的侵袭^[20]。SOX9 被发现能促进肿瘤的病理生理过程^[21]。linc-01089 通过与 miR-145-5p 竞争性结合来促进 SOX9 表达,促

进 GC 细胞的迁移、增殖和侵袭^[22]。UCA1 通过吸附 miR-145-5p 调节 YTH 结构域家族蛋白 1,使其与真核生物延伸因子 2 相互作用识别 m6A 修饰的 Snail,从而促进 Snail 的表达,最终诱导 GC 细胞的上皮-间充质转化和 GC 转移^[23]。

淋巴结转移是 GC 常见的转移方式,是 GC 预后的独立因素。研究发现人类抗原 R (HuR) 在 GC 组织和细胞系中的表达水平升高,与淋巴结转移有显著相关性,miR-145 的过表达在 mRNA 和蛋白质水平上抑制 HuR 表达,并在 GC 细胞中诱导沉默 HuR 的类似生物学效应。HuR 的恢复可以消除 miR-145 在 GC 细胞中诱导的影响^[24]。

2.3 miR-145 对 GC 血管生成的影响 GC 血管的生成为 GC 细胞的增殖、侵袭、转移等生物学过程提供必需的物质条件,因此研究 GC 血管生成机制对 GC 的治疗具有巨大的潜在价值。促血管生成素 2 (ANGPT2) 是促血管生成素家族的一员,在肿瘤血管内皮细胞的生成、存活及血管结构的稳定方面发挥重要作用。一项研究发现,ceRNA linc-00184 通过抑制 miR-145 的表达,使 ANGPT2 的表达增高,从而促进 GC 血管的生成^[25]。Zhou 等^[26]研究表明,miR-145-5p 直接与 ANGPT2 mRNA 的 3'-UTR 结合,在转录后抑制 ANGPT2,进而抑制 GC 细胞的增殖、迁移和侵袭。NFKX2-1-AS1 也具有促进 GC 血管生成的作用。NFKX2-1-AS1 作为一种 ceRNA,在 GC 中通过抑制 miR-145-5p 来诱导丝氨酸蛋白家族 E 成员 1 的表达,从而激活血管内皮生长因子受体-2 信号通路,促进 GC 的进展和血管生成^[27]。

3 miR-145 对 GC 化疗耐药及相关性治疗的影响

3.1 化疗耐药 由于早期 GC 缺乏特殊的临床症状以及简单方便的筛查手段,故超半数以上 GC 患者确诊时已有局部甚至远处转移,化疗是此类患者重要的治疗手段,但化疗耐药是 GC 患者预后较差的重要原因。研究分析 GC 化疗耐药的作用机制对改善 GC 患者预后非常重要。

据报道多种 miRNA 参与 GC 的化疗耐药,如 miR-145、miR-185、miR-218、miR-27b、miR-30a、miR-107、miR-Bart20-5p 和 miR-23b-3p 参与调控 GC 中 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 的耐药性^[28]。Zhou 等^[11]研究发现,当 miR-145-5p 与 GC 细胞中的 hsacirc-004413 结合时,GC 细胞对 5-Fu 的敏感性显著减弱,细胞凋亡与坏死百分比也降低,实验结果表明 miR-145-5p 在 GC 细胞对 5-Fu 产生耐药性的过程中发挥重要作用。国内一项研究显示,miR-145 通过下调 Bcl-2、TS 基因的表达,提高 GC 细胞对 5-Fu 的耐药性^[29]。

miR-145-5p 不仅在 GC 细胞对 5-Fu 耐药性方面发挥重要作用,在奥沙利铂耐药性方面也起到关键作用。He 等^[30]实验证实,在 GC 细胞中 miR-145-5p 通过对 linc-MACC1-AS1 的拮抗,抑制干性基因与 FAO 酶表达水平,降低了 GC 细胞脂肪酸氧化速率和 ATP 的产生,促进 ROS 的产生并增强对 5-Fu 和奥沙利铂的敏感性。另外一项体外实验也显示了相同的结果,GC 细胞中的 miR-145 靶向 CD44 3'-UTR 抑制 CD44 表达,增加 GC 细胞对 5-Fu 及顺铂的耐药性^[31]。

miR-145 在 GC 对 5-Fu、奥沙利铂、顺铂耐药性中发挥了重要作用,研究其在相关化疗药物中耐药性的机制仍需大量体内

外实验,但已展现出巨大的潜力。

3.2 相关性治疗 近年来 GC 的药物治疗取得了较大进展,但由于当前临床常用的抗 GC 药物不良反应大、易产生耐药性,积极探索可以有效抗 GC 且不良反应小的治疗手段仍任重而道远。miR-145 因在 GC 的发生发展中起到重要作用,在 GC 相关治疗中具有巨大潜力。

Wei 等^[32]研究发现,5,7,2,5-四羟基-8,6-二甲氧基黄酮(THDMF)显著促进了 GC 细胞中 miR-145 的表达,使 GC 细胞周期停滞在 G1 期,抑制了 GC 细胞的增殖,同时 THDMF 使 GC 细胞中 c-Myc、PI3K、p-AKT、MMP-2 和 MMP-9 的表达受到显著抑制,p21 蛋白的表达显著提高,从而达到抗肿瘤的效果。但 THDMF 通过上调 miR-145 表达抑制 GC 细胞增殖的具体机制仍需进一步的实验验证。

Ju 等^[33]的研究发现,布比卡因通过降低 GC 细胞中 circ-0000376 水平,促进 miR-145-5p 的表达,抑制了 GC 细胞的活力、转移和糖酵解过程,同时促进了 GC 细胞凋亡。同为局麻药的利多卡因也展现了抑制 GC 的作用。利多卡因通过增强 GC 细胞中 miR-145 表达进而使 MEK/ERK 和 NF-κB 信号通路失活,减少了 MKN-45 细胞的生长、迁移和侵袭^[34]。

田春阳等^[35]实验发现,miR-145 与二甲双胍联合作用于 GC 细胞,可使细胞中的细胞周期蛋白 D1、Bcl-2 和 p-AKT 蛋白显著降低,从而抑制 GC 细胞的增殖并促进细胞凋亡。李嘉熙等^[36]研究发现 GC 细胞中 miR-145 减少可使维生素 D3 对 GC 细胞迁移的抑制作用减弱,表明维生素 D3 抑制胃癌细胞迁移可能通过 miR-145 实现。维生素 D3 与 miR-145 之间具体的作用机制需进一步的研究。

近年来,传统中药因其多成分、多靶点、不良反应少等独特特性,作为癌症的治疗手段受到广泛关注。青藤碱是一种生物碱,主要从防己科植物青藤、华防己或毛青藤的茎中提取制备^[37]。青藤碱可以抑制 GC 细胞中 miR-145-5 的 ceRNA circ-TRPM7 的表达,使 miR-145-5p 抑制 PBX3 的表达,从而达到抑制 GC 细胞增殖、迁移的作用^[38]。麝香为鹿科动物林麝、马麝或原麝成熟雄性香囊中的干燥分泌物,主要功效成分麝香酮,具有抗肿瘤作用^[39-40]。Gao 等^[41]研究发现,麝香酮与 miRNA-145 联合具有更强的抗肿瘤作用,通过抑制 PI3K/AKT 通路,进而抑制 GC 细胞的增殖、侵袭和转移,促进凋亡。

4 小结与展望

GC 患者在我国癌症患者总数中位居前列。然而,大多数患者在确诊时已处于局部晚期甚至远处转移阶段,现有治疗手段效果并不理想,迫切需要寻找新的、有效的治疗手段,以改善 GC 患者的预后。miRNA-145 在 GC 组织中呈低表达,既往研究已经表明它们通过抑制多种靶标基因的产物来抑制胃癌的进展。此外,体内存在多种耐内源性竞争 RNA,通过吸附结合 miRNA-145,使其靶标基因沉默,从而促进 GC 细胞的增殖、迁移、侵袭,抑制 GC 细胞的凋亡。目前,对 miRNA-145 在 GC 中的具体作用机制的认识仍然相对有限。现有研究主要集中在竞争性内源性 RNA 机制的探讨,而其他作用机制的研究相对较少。因此,通过深入了解 miRNA-145 及其衍生物在 GC 中的

具体调控分子机制,有望为 GC 的治疗提供新的思路。这一深入研究将有助于揭示 miRNA-145 在 GC 发展过程中的详细作用机制,为未来的治疗策略和药物研发提供更为全面的理论基础。

参考文献

- [1] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134 (7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [2] Kadkhoda S, Ghafouri-Fard S. Function of miRNA-145-5p in the pathogenesis of human disorders [J]. Pathol Res Pract, 2022, 231: 153780. DOI: 10.1016/j.prp.2022.153780.
- [3] Roshani M, Molavizadeh D, Sadeghi S, et al. Emerging roles of miR-145 in gastrointestinal cancers: A new paradigm [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 166: 115264. DOI: 10.1016/j.bioph.2023.115264.
- [4] Piao HY, Guo S, Jin H, et al. LINC00184 involved in the regulatory network of ANGPT2 via ceRNA mediated miR-145 inhibition in gastric cancer [J]. J Cancer, 2021, 12: 2336-2350. DOI: 10.7150/jca.49138.
- [5] Li Q, Tong D, Guo C, et al. MicroRNA-145 suppresses gastric cancer progression by targeting Hu-antigen R [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 318: 605-614. DOI: 10.1152/ajpcell.00118.2019.
- [6] Mozammel N, Amini M, Baradaran B, et al. The function of miR-145 in colorectal cancer progression; an updated review on related signaling pathways [J]. Pathol Res Pract, 2023, 242: 154290. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154290.
- [7] Ye D, Shen Z, Zhou S. Function of microRNA-145 and mechanisms underlying its role in malignant tumor diagnosis and treatment [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 969-979. DOI: 10.2147/CMAR.S191696.
- [8] Wang J, Sun Z, Yan S, et al. Effect of miR 145 on gastric cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2019, 19 (5): 3403-3410. DOI: 10.3892/mmrr.2019.10015.
- [9] Zeinali T, Karimi L, Hosseiniabli N, et al. Overexpression of miRNA-145 induces apoptosis and prevents proliferation and migration of MKN-45 gastric cancer cells [J]. EXCLI J, 2020, 19: 1446-1458. DOI: 10.17179/excli2020-2777.
- [10] Yu X, Ma X, Jia Y, et al. Linc-ROR regulates POU5F1 and SOX2 by competitively binding miR-145-5p to affect the proliferation and migration of gastric cancer cells [J]. Cell Transplant, 2023, 32: 9636897231178902. DOI: 10.1177/09636897231178902.
- [11] Zhou F, Ding W, Mao Q, et al. The regulation of hsaCirc_004413 promotes proliferation and drug resistance of gastric cancer cells by acting as a competing endogenous RNA for miR-145-5p [J]. Peer J, 2022, 10: e12629. DOI: 10.7717/peerj.12629.
- [12] Sun Y, Tian Y, He J, et al. Linc01133 contributes to gastric cancer growth by enhancing YES1-dependent YAP1 nuclear translocation via sponging miR-145-5p [J]. Cell Death Dis, 2022, 13 (1): 51. DOI: 10.1038/s41419-022-04500-w.
- [13] Ma Y, Ren Y, Wen H, et al. circCOL1A1 promotes the progression of gastric cancer cells through sponging miR-145 to enhance RABL3 expression [J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 6724854. DOI: 10.1155/

- 2021/6724854.
- [14] Yang A, Liu X, Liu P, et al. LncRNA UCA1 promotes development of gastric cancer via the miR-145/MYO6 axis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1):33. DOI:10.1186/s11658-021-00275-8.
- [15] Zhou T, Chen S, Mao X. miR-145-5p affects the differentiation of gastric cancer by targeting KLF5 directly [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (5):7634-7644. DOI:10.1002/jcp.27525.
- [16] Meng P, Xia R, Shao Z. MicroRNA-145 regulates the proliferation of the human gastric cancer cells by targeting tuftelin 1 (TUFT1) [J]. *Acta Biochim Pol*, 2022, 69(2):357-362. DOI:10.18388/abp.2020_5798.
- [17] 陈健,李利义,诸葛林敏,等. Hsa-miR-145 靶向复制蛋白 A1 对胃癌细胞增殖的影响[J]. 温州医科大学学报,2023,53(11):917-922. DOI:10.3969/j.issn.2095-9400.2023.11.009.
- [18] Zhang Q, Ni Y, Zhi X, et al. Involvement of APRIL in Helicobacter pylori-related gastric cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147 (6):1685-1697. DOI:10.1007/s00432-021-03574-x.
- [19] Zhang Z, Wang C, Zhang Y, et al. CircDUSP16 promotes the tumorigenesis and invasion of gastric cancer by sponging miR-145-5p [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23 (3):437-448. DOI:10.1007/s10120-019-01018-7.
- [20] Du W, Li D, Guo X, et al. Circ-PRMT5 promotes gastric cancer progression by sponging miR-145 and miR-1304 to upregulate MYC [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47 (1):4120-4130. DOI:10.1080/21691401.2019.1671857.
- [21] Aldaz P, Otaegi-Ugartemendia M, Saenz-Antonanzas A, et al. SOX9 promotes tumor progression through the axis BMI1-p21CIP [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):357. DOI:10.1038/s41598-019-57047-w.
- [22] Wang F, Yang Q. Long non-coding RNA LINC01089 enhances the development of gastric cancer by sponging miR-145-5p to mediate SOX9 expression [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13:9213-9224. DOI:10.2147/OTT.S249392.
- [23] Chen W, He Q, Liu J, et al. PLAGL2 promotes Snail expression and gastric cancer progression via UCA1/miR-145-5p/YTHDF1 axis [J]. *Carcinogenesis*, 2023, 44 (4): 328-340. DOI: 10.2147/OTT.S249392.
- [24] Li Q, Tong D, Guo C, et al. MicroRNA-145 suppresses gastric cancer progression by targeting Hu-antigen R [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(3):C605-C614. DOI:10.1152/ajpcell.00118.2019.
- [25] Piao HY, Guo S, Jin H, et al. LINC00184 involved in the regulatory network of ANGPT2 via ceRNA mediated miR-145 inhibition in gastric cancer [J]. *J Cancer*, 2021, 12 (8):2336-2350. DOI:10.7150/jca.49138.
- [26] Zhou K, Song B, Wei M, et al. MiR-145-5p suppresses the proliferation, migration and invasion of gastric cancer epithelial cells via the ANGPT2/NOD_LIKE_RECECTOR axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:416. DOI:10.1186/s12935-020-01483-6.
- [27] Teng F, Zhang JX, Chen Y, et al. LncRNA NKX2-1-AS1 promotes tumor progression and angiogenesis via upregulation of SERPINE1 expression and activation of the VEGFR-2 signaling pathway in gastric cancer [J]. *Mol Oncol*, 2021, 15 (4):1234-1255. DOI:10.1002/mo.12269.
- 1878-0261, 12911.
- [28] Chen C, Tang X, Liu Y, et al. Induction/reversal of drug resistance in gastric cancer by non-coding RNAs (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(5):1511-1524. DOI:10.3892/ijo.2019.4751.
- [29] 檀碧波,张明月,赵群,等. 胃癌组织中 miR-45 表达及其对胃癌原代培养细胞 5-FU 敏感性的影响 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27 (14): 1133-1137. DOI: 10.16073/j.cnki.ecept.2020.14.05.
- [30] He W, Liang B, Wang C, et al. MSC-regulated lncRNA MACCI-AS1 promotes stemness and chemoresistance through fatty acid oxidation in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2019, 38 (23):4637-4654. DOI:10.1038/s41388-019-0747-0.
- [31] Zeng JF, Ma XQ, Wang LP, et al. MicroRNA-145 exerts tumor-suppressive and chemo-resistance lowering effects by targeting CD44 in gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(13):2337-2345. DOI:10.3748/wjg.v23.i13.2337.
- [32] Wei C, Jiang P, Li G, et al. 5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone up-regulates miR-145 expression and inhibits proliferation of gastric cancer cells [J]. *Arch Med Sci*, 2021, 18 (3):753-760. DOI:10.5114/aoms/121038.
- [33] Ju C, Zhou J, Miao H, et al. Bupivacaine suppresses the progression of gastric cancer through regulating circ _0000376/miR-145-5p axis [J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20 (1):275. DOI: 10.1186/s12871-020-01179-4.
- [34] Sui H, Lou A, Li Z, et al. Lidocaine inhibits growth, migration and invasion of gastric carcinoma cells by up-regulation of miR-145 [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19 (1): 233. DOI: 10.1186/s12885-019-5431-9.
- [35] 田春阳,刘晓政,范军朝. 二甲双胍联合 miR-145 对胃癌 BGC823 细胞增殖凋亡及 AKT 信号通路的影响 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13 (9): 1498-1502. DOI: 10.19930/j.cnki.jmdt.2021.09.030.
- [36] 李嘉熙,赵敏超,李家良,等. 维生素 D3 通过 miR-145 抑制胃癌细胞的迁移 [J]. 山西医科大学学报, 2021, 52 (10):1254-1257. DOI:10.13753/j.issn.1007-6611.2021.10.002.
- [37] 吴红根,仇萍,彭晓珊,等. 不同盐酸青藤碱制剂的毛细管电泳分析方法 [J]. 中成药, 2021, 43 (4): 1100-1102. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.04.050.
- [38] Yan J, Yang J, Shen H, et al. Sinomenine regulates circTRPM7-related pathway to inhibit gastric cancer cell growth and metastasis [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 102 (4): 870-881. DOI: 10.1111/cbdd.14297.
- [39] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2022:616.
- [40] 齐娜,段文娟,李雅婧,等. 麝香酮药理作用的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22 (8):3042-3047. DOI: 10.11842/wst.20181223004.
- [41] Gao F, Yan S, Sun Z, et al. Muscone suppresses gastric cancer via regulation of miRNA-145 [J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9 (9):4711-4721. DOI:10.1002/fsn3.2269.

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 05. 026

综述

中重度活动性 Graves 眼病药物治疗新进展

王璇璐综述 彭年春,胡颖审校



基金项目: 2022 年度贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzjkj-2022-001); 2021 年贵州医科大学附属医院博士科研启动

基金项目(gfybskt-2021-11)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学附属医院内分泌代谢病科

通信作者: 胡颖, E-mail: huying9453@aliyun.com

【摘要】 Graves 眼病(GO)为Graves 病的甲状腺外表现,是由细胞免疫介导的复杂的自身免疫性疾病,眼眶成纤维细胞和眼眶脂肪细胞是免疫反应的靶细胞,促甲状腺激素受体和胰岛素样生长因子-1 是关键的自身靶抗原。除吸烟、放射性碘治疗后等危险因素外,高胆固醇血症被发现为 GO 新的危险因素。糖皮质激素至今在中重度活动性 GO 的治疗中有不可撼动的地位,但部分患者经治疗后并没有反应,或出现了复发。生物靶向制剂、细胞因子抑制剂以及具有抗炎作用的他汀类药物等已逐步研究并应用于 GO 的临床治疗。文章对 GO 主要发病机制及目前中重度活动性 GO 药物治疗的新进展进行综述。

【关键词】 Graves 眼病; 糖皮质激素; 免疫抑制剂; 生物靶向制剂; 治疗

【中图分类号】 R771; R453 **【文献标识码】** A

Progress in drug therapy for moderate to severe active Graves ophthalmopathy Wang Xuanlu, Peng Nianchun, Hu Ying. Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 550004, China

Funding program: Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission In 2022 (gzjkj-2022-001); Doctoral Research Start-up Fund of Affiliated Hospital of Guizhou Medical University in 2021 (gfybskt-2021-11)

Corresponding author: Hu Ying, E-mail: huying9453@aliyun.com

【Abstract】 Graves ophthalmopathy (GO) is an extrathyroidal manifestation of Graves' disease, mainly a complex autoimmune disease mediated by cellular immunity. Orbital fibroblasts and adipocytes are target cells for immune response, while Thyroid stimulating hormone receptor and insulin-like growth factor-1 are key autoantigens. In addition to smoking, post radiation iodine therapy, and other risk factors, hypercholesterolemia has been identified as a new risk factor for GO. Corticosteroids have an unshakable position in the treatment of moderate to severe active GO, but some patients do not respond after treatment or experience recurrence. It is necessary to seek new drugs. Bio-targeted agents, cytokine inhibitors, and statins with anti-inflammatory effects have gradually been studied and applied in the clinical treatment of GO. This review mainly introduces the main pathogenesis of GO and the new progress in drug therapy for moderate to severe active GO.

【Key words】 Graves ophthalmopathy; Glucocorticoids; Immunosuppressants; Bio-targeted formulations; Treatment

Graves 眼病(Graves ophthalmopathy, GO),是一种发病率相对较低的复杂的自身免疫性疾病。GO 可发生于甲状腺功能正常或异常的个体,但最常发生于甲状腺功能亢进中^[1],25% ~ 40% 的 Graves 病(Graves' disease, GD)患者会伴有不同程度的 GO^[2]。发病高峰为 40 ~ 60 岁,男性发病高峰年龄高于女性^[1],GO 在女性中更普遍,但是男性 GO 患者在老年时往往有更严重的眼部受累。GO 可有双眼患病、单眼患病或不对称患病^[2]。GO 病程常分为活动期和非活动期,在活动期通常需要药物进行干预,尤其是中重度的活动性 GO 严重影响了患者健康及生活,更加需要积极干预。糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是中重

度 GO 的传统治疗药物,但已有部分人群无应答或治疗后复发,迫切寻找更加科学及有效的治疗。目前有多种药物已在中重度 GO 治疗中展开研究,本综述主要介绍 GO 主要发病机制及目前中重度活动性 GO 药物治疗的新进展。

1 GO 概述

GO 是 GD 常见的甲状腺外表现,也是一种器官特异自身免疫性疾病。GO 的发病率在女性为每年(3.3 ~ 8.0)/10 万,在男性为每年(0.9 ~ 1.6)/10 万^[3]。亚洲人群患病率为每年(100 ~ 300)/10 万,患病率在不同种族群体中无实质性差异^[2]。下直肌是最常受累的眼外肌,其次是上直肌、内直肌和外直

肌^[1,4]。临床症状可表现为胀痛、畏光、流泪、复视、视物模糊、异物感等,最常见的体征是眼睑迟滞,其次是上眼睑回缩和眼睑肿胀。该病带来局部的不适症状和毁容性的外貌改变,导致 GO 患者生活质量严重下降。目前已发现吸烟、甲状腺功能障碍、放射性碘治疗、氧化应激、促甲状腺素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb)及高胆固醇血症为 GO 发生或进展的危险因素^[2],除了以上较为明确的危险因素以外,性别、硒缺乏、压力性生活事件、高甲状腺球蛋白及基因多态性等也可能是 GO 发生和发展的危险因素^[5]。轻度 GO 只需要针对危险因素以及局部对症处理,并且部分患者可自行恢复;中重度及极重度的 GO 视觉功能受限及外貌毁容则更加严重,因此需要免疫抑制剂等药物积极干预。

2 GO 的发病机制

2.1 细胞免疫及体液免疫 GO 的发病基础是自身免疫反应,主要为细胞免疫。抗原呈递细胞通过 MHC-II 分子以及 CD154/CD40 共刺激通路,识别自身抗原表位,将其处理后呈递给 T 淋巴细胞,后 T 淋巴细胞分化为辅助性 T 细胞(T helper cell, Th)以及调节性 T 细胞,Th 包括 Th1、Th2 以及 Th17。Th1 细胞在早期活动性 GO 中占主导地位,Th1 细胞产生白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-2、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、γ 干扰素、转化生长因子-β 等细胞因子^[6],其中 IL-1β 促进了脂肪生成,γ 干扰素、IL-2 及 TNF-α 促进眼眶成纤维细胞(orbital fibroblasts, OF)产生并释放大量糖胺聚糖如透明质酸(hyaluronic acid, HA),导致眼外肌扩大^[7]。Th2 淋巴细胞在晚期稳定的 GO 中占主导地位,其产生 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等细胞因子,这些细胞因子刺激 B 淋巴细胞产生浆细胞使得自身抗体与 OF 上的促甲状腺素抗体受体(thyroid-stimulating hormone antibody receptor, TSHR)及胰岛素样生长因子-1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)2 个自身抗原产生抗原抗体反应,并且 IL-4 还促进眼眶成纤维细胞产生胶原蛋白促进眼眶组织纤维化,从而眼眶成纤维细胞向肌成纤维细胞转化。有研究发现除 Th1 细胞及 Th2 细胞外,Th17 细胞也参与了 GO 的免疫反应^[8],其产生 IL-17A、IL-21、IL-22,其中 IL-17A 促进眼眶组织纤维化过程,还调节眼眶脂肪细胞生成。在 GO 眼眶组织中也证明了 Th17 通路的存在,并且发现 IL-17A 与临床活动评分和视力相关^[9]。最新的研究发现 Th17.1 细胞在 GO 患者血清以及眼眶组织的表达中升高。该细胞是一种特殊的 T 细胞群,其同时具有 Th17 细胞和 Th1 细胞的特征,又被称为 Th1 样 Th17 细胞,Th17.1 细胞主要由 Th17 细胞群分化而来,当 TSH 刺激成纤维细胞分泌 IL-12,IL-12 促进 Th17 细胞群向 Th17.1 细胞分化。Th17.1 细胞产生 γ 干扰素和 IL-17 以及表达转录因子 T-bet、视黄酸受体相关孤儿受体 γt、细胞因子受体等。在中度的 GO 中 Th17.1 细胞显著增加,严重的 GO 中则表达视黄酸受体相关孤儿受体 γt 和转录因子 T-bet^[10]。CD4⁺ T 细胞是浸润性 GO 眼眶组织中最丰富的淋巴细胞,其中一种具有趋化和炎性反应特性的新型促炎 CD4⁺ CTL 亚型是 GO 特异性 T 细胞类型,CD4⁺ CTL 亚型是 GO 中趋化因子和炎性细胞因子的主要来源,GO 复发与新型促炎 CD4⁺ CTL 亚型中趋化性

和细胞毒性分子水平升高有关,并根据其细胞毒性功能介导眼眶炎性反应和重构^[11]。GO 的主要病理特征变化为球后组织炎性反应、脂肪生成增加、眼外肌内透明质酸积累和肌原纤维细胞生成,最终导致眼眶重构。

2.2 促甲状腺素受体和胰岛素样生长因子-1 受体 在 GO 的发病过程中,眼眶成纤维细胞和眼眶脂肪细胞是自身免疫反应的靶细胞。TSHR 是一种跨膜受体,为膜内在蛋白中 G 蛋白偶联受体超家族的一员,与 Gs 蛋白相连接^[12]。在甲状腺细胞、眼眶组织中的前脂肪细胞、成纤维细胞和肌成纤维细胞中表达,并刺激甲状腺激素和三碘甲状腺激素的生成。在 GO 致病过程中,其通过环磷酸腺苷通路向透明质酸合酶 1 和透明质酸合酶 2 启动子中的环磷酸腺苷响应元件结合蛋白结合位点发出信号来激活 OF,增加 HA 的产生。IGF-1R 属于受体酪氨酸激酶,是胰岛素受体亚家族成员之一。可激活 2 种重要的下游信号通路,即有丝分裂原一活化蛋白激酶通路和磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶通路。IGF-1R 在 OF 上表达,调节眼眶中的 HA 合成和脂肪生成。有研究发现 IGF-1R 与 TSHR 相互依赖,在 OF、B 细胞和 T 细胞的细胞膜上形成功能复合体,促进 OF 加强炎性因子的表达^[12]。Smith 等^[13]进行了一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验,确定了一种 IGF-1R 的人单克隆抗体抑制剂——替妥木单抗(teprotumumab)在中度至重度活动性 GO 患者中的有效性和安全性,结果显示替妥木单抗对 GO 患者突眼症状及临床活动性评分(clinical activity score, CAS)有所改善,其机制可能通过抑制 IGF-1R 信号传导来抑制自噬并诱导细胞凋亡^[12]。当阻断 TSHR 和 IGF-1R 参与所存在的信号传导,也许就阻断 GO 的进一步发展。

目前,非编码 RNA、DNA 甲基化等表观遗传学以及外泌体、肠道微生物等也陆续被发现参与了 GO 的病理过程^[7, 14],另外一些潜在靶点也被发现与 GO 相关,如白介素 23 受体、瘦素受体、眼眶成纤维细胞激活因子及纤溶酶原激活物抑制剂-1 等^[15]。到目前为止,GO 的致病机制并不完全清晰,部分机制仍在探索。

3 GO 药物治疗干预

3.1 免疫抑制剂

3.1.1 糖皮质激素(GC):糖皮质激素是临床使用最为广泛且有效的抗炎和免疫抑制剂。甲泼尼龙可抑制成纤维细胞活性和糖胺聚糖的产生。大剂量甲泼尼龙还可减少循环中树突状细胞的数量并降低血清中促甲状腺受体抗体的浓度。GC 治疗可以通过静脉途径、口服、局部组织注射进行,其中静脉途径是更加安全及有效的。目前 12 周静脉激素冲击治疗(前 6 周每周 0.5 g,后 6 周每周 0.25 g)仍然是中重度活动性 GO 的一线治疗方案。尽管甲基泼尼松龙单药治疗对大多数中重度活动性的 GO 患者都有一定的疗效,但部分患者在疗程结束后并没有缓解,部分患者出现复发。提升激素给药剂量,也许会提升反应率,但不良反应大大增加将会产生严重的结果^[16]。欧洲 Graves 眼病小组建议当一线治疗无效时可继续静脉激素冲击、激素联合环孢素或硫唑嘌呤或放疗、替妥木单抗、利妥昔单抗、托珠单抗等二线治疗方案^[17]。由于激素冲击治疗时间长达 3

个月,部分患者依从性较差。一项单中心前瞻性试验对比了激素周方案及日方案,周方案为常规 12 周激素冲击方案,激素累积量达到 4.5 g,日方案为每天静脉注射甲泼尼龙 0.5 g,连续 5 d,然后口服甲泼尼龙,持续 3 个月。口服起始剂量为 32 mg/d,持续 2 周,后每 2 周逐渐减量 4 mg/d 激素累积量达到 4.3 g,2 种方案对比结果显示缓解率及不良反应并无显著差异^[18]。针对某些依从性较差的患者,在激素冲击给药的时间间隔及方式上或许有可以调整的空间。

3.1.2 吗替麦考酚酯:吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 即霉酚酸酯,作为具有抗增殖作用的免疫抑制剂,已经应用于多种自身免疫疾病,但目前在国内的 GO 临床治疗中应用较少。一项多中心、随机的、单盲的研究显示,GC 联合 MMF 组在临床活动性评分、眼部肿胀、眼眶疼痛改善明显优于单用 GC 组,并且是相对安全的^[16]。2021 年欧洲 Graves 眼病小组推荐将 12 周激素冲击(累积剂量 4.5 g)联合口服 6 个月 MMF (1 g/d)作为当前中重度活动性 GO 的一线治疗方案^[17]。MMF 中的活性代谢产物为霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA), MPA 抑制肌苷单磷酸脱氢酶,使鸟嘌呤核苷酸耗竭,在 DNA 合成前期阻止细胞生长,还能抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞对有丝分裂和异体特异性刺激的增殖反应及 B 淋巴细胞抗体形成。此外,MPA 通过鸟苷三磷酸耗竭降低黏附分子的表达,从而潜在地调节炎性组织中浸润性活化淋巴细胞的趋化性,还减少单核细胞向移植排斥和炎性反应部位的募集。总之,MPA 通过有效、可逆、非竞争性抑制广泛表达于 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶,从而抑制细胞介导的免疫和抗体形成。其不良反应以胃肠道反应为主,同时可能存在骨髓抑制,在使用中需要监测血常规。在近年的研究及数据荟萃分析中已显示出 GC 联合 MMF 在治疗 GO 中对比单用激素是更安全、更有效的^[19-20]。

3.1.3 环孢素:环孢素属于钙神经蛋白抑制剂,对 T 淋巴细胞亚群有选择性抑制作用,可以有效抑制辅助性 T 淋巴细胞以及 B 淋巴细胞的活性。通过破坏 T 细胞活化的细胞因子 IL-2 的表达来阻断体液和细胞免疫机制^[21]。若单用 GC 治疗无缓解,口服 GC 联合环孢素可能是有效的,相关指南也推荐口服 GC 联合环孢素作为治疗 GO 的二线治疗^[17]。单用环孢素疗效不如 GC,且可能导致血压升高、肾毒性、牙龈增生等不良反应,故不推荐单独使用环孢素。

3.1.4 硫唑嘌呤:硫唑嘌呤同样为抗增殖类免疫抑制剂,其免疫作用机制为嘌呤拮抗作用,能在免疫细胞激活过程中抑制 DNA、RNA 及蛋白质的合成,从而抑制淋巴细胞的增殖。一项多中心、双盲、随机对照试验显示,口服 24 周的激素联合 48 周的硫唑嘌呤在 48 周时改善了中重度 GO 患者眼球突出、复视等临床预后^[22],其不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应等。单药治疗的疗效目前并不明确,尽管指南同样推荐可将口服激素联合硫唑嘌呤作为二线治疗方案^[17],但仍然需要更多的数据来分析其治疗 GO 的疗效、安全性及长期结局。

3.1.5 甲氨蝶呤:甲氨蝶呤为叶酸还原酶抑制剂,可阻断二氢叶酸还原成有活性的四氢叶酸,从而使嘌呤核苷酸和嘧啶核苷

酸的生物合成过程中一碳基团的转移作用受阻,导致 DNA 的生物合成受到抑制。有研究对比了 GC 及 GC 联合口服甲氨蝶呤,甲氨蝶呤剂量为每周 7.5 mg,逐渐增加到每周 12.5 mg 或 15 mg,至少 6 个月。结果显示 3 个月时视力和临床活动性评分有所改善^[23],并且没有严重的不良反应,但在更长的随访时间并没有看到更进一步的改善。另一项研究纳入 GC 治疗后无反应者使用甲氨蝶呤,每周口服 15 mg,连续 4 周,结果显示临床活动性评分及眼部 VISA 炎性反应评分有所降低,同样也没有严重不良反应出现^[24]。目前甲氨蝶呤治疗 GO 的相关研究还较少。

3.2 生物靶向制剂

3.2.1 替妥木单抗:替妥木单抗是一种人 IGF-1R 单克隆抗体抑制剂。在一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验以及一多中心试验的汇总数据分析、亚组分析和治疗外随访结果研究显示,通过注射替妥木单抗 24 周(每 3 周注射 1 次)改善了 GO 患者眼球突出、复视、临床活动评分及 GO 患者的生活质量,并且起效快,出现的相关不良事件有糖尿病患者血糖升高、肌肉痉挛及听力受损。替妥木单抗及 GC 方案对比显示前者在减少眼球突出方面比激素冲击更有效,并且总体缓解率更高^[13]。在一项开放标签临床扩展研究中对使用了替妥木单抗无反应以及好转又加重的患者再次进行该方案治疗,发现部分患者仍然有反应,在此期间没有发现新的不良反应^[25]。但该药所引起的血糖升高需要重视,有文献报道因替妥木单抗引起的高血糖,包括血糖正常者发展为糖尿病前期、糖尿病前期进展为糖尿病、糖尿病患者血糖及糖化血红蛋白的升高并出现了相应的并发症^[26],当 GO 合并糖尿病时该药的使用需要严格评估。总的来说,替妥木单抗为 GO 带来的获益是显著的。

3.2.2 利妥昔单抗:利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 为一种针对 CD20 的嵌合单克隆抗体。2 项回顾性研究显示利妥昔单抗治疗中重度 GO,部分患者 CAS 评分、眼球突出及视力有所改善^[27-28],相对安全,其可以作为对 GC 无反应后的二线治疗方式^[17]。静脉使用小剂量 RTX (125 mg/m² 体表面积,持续 4 周) 治疗 GO,平均随访 224 周后临床活动性评分较基线显著降低,并且通过眼眶 MR 定量评估眼外肌厚度显著降低,在随访期间未观察到 GO 进展或是复发^[29]。

3.2.3 托珠单抗:托珠单抗 (tocilizumab, TCZ) 是一种重组人源化抗人白介素 6 受体单克隆抗体。TCZ 与 IL-6 受体发生特异性结合,阻断 IL-6 信号转导,减少 B 细胞活化以及抑制 T 淋巴细胞向 Th17 细胞的分化。TCZ 目前也为 GO 的二线治疗药物^[17]。2 项研究静脉使用 TCZ 治疗激素耐药的中重度 GO,通过随访观察到这些患者在临床活动性评分及眼球突出有所改善,出现的不良反应分别是肝功能异常、急性肾盂肾炎、体质量增加、高胆固醇血症等^[30-31]。根据间接对比 TCZ、RTX 及替妥木单抗三者对 GO 的疗效及安全性,一项荟萃分析显示 TCZ 在疗效、减少眼球突出方面可能是最佳的治疗方案且安全性更高^[32]。在 TCZ 治疗 GO 后的长期结局观察到乳腺癌及尿路上皮癌的发生,但这可能与 TCZ 无直接相关,但对于使用了高剂量免疫抑制剂及免疫力差的人群在使用 TCZ 后建议定期进行

癌症筛查^[33]。

3.3 抗炎、抗氧化药物

3.3.1 他汀类药物:高胆固醇血症已被证明为 GO 的危险因素,并且高胆固醇与 GO 的发生与发展相关^[34]。他汀类药物除了降低胆固醇的作用外,还有抗炎抗氧化的作用,通过抑制异戊二烯化作用及小 GTP 结合蛋白水平来调节广泛的促炎免疫作用是他汀类药物治疗 GO 的关键机制。在一项 2 期、单中心、随机临床试验中显示,激素冲击加用阿托伐他汀可改善高胆固醇血症中重度活动性 GO 的眼球突出、CAS、眼睑孔径和复视^[35],期间未发现严重不良事件。此外,另一种他汀类药物——辛伐他汀可通过抑制 RhoA/ROCK/ERK 和 p38 MAPK 信号通路抑制转化生长因子-β 诱导的原代培养的眼眶肌成纤维细胞的分化,但还未在临幊上证明其对 GO 的疗效。对于一些合并心血管疾病的 GO 患者,他汀类药物或许是更好的选择。

3.3.2 硒:硒有抗氧化特性,被确定为激活甲状腺激素酶的成分。但硒水平过高或过低都将影响健康。流行病学研究表明,自身免疫性甲状腺炎、GO 和甲状腺肿的风险增加与低硒状态有关。在 GO 中,补充硒可能会加快甲状腺功能亢进的缓解,并改善轻度甲状腺眼病患者的生活质量和眼部受累^[36]。世界各地的摄入量各不相同,欧洲属于硒缺乏地区,已被证明硒可用于治疗轻度的 GO^[17]。事实上,在临幊中无论 GO 为轻度或是重度,若存在危险因素如吸烟、高 TRAb 水平、不稳定的甲状腺功能亢进,常加入硒治疗。在其余富硒地区是否需要硒治疗值得进一步研究。

4 治疗中重度 GO 临幊药物创新的可能

近年研究发现,一些药物通过相应机制展现了治疗中重度活动性 GO 的新可能。例如,雷帕霉素(又称为西罗莫司)是一种新型大环内酯类免疫抑制剂,可通过不同的细胞因子受体阻断信号传导,阻断 T 淋巴细胞及其他细胞由 G1 期至 S 期的进程,从而发挥免疫抑制效应。近期的研究发现活动性 GO 中雷帕霉素靶蛋白通路上调,通过临床研究提示低剂量雷帕霉素治疗可显著改善难治性 GO 患者的复视和 CAS^[37]。

研究者在活动性 GO 眼眶组织中检测单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)活性、炎性反应和纤维化因子水平,确定了 GO 患者眶周组织中较低的 AMPK 可能与炎性反应及纤维化的发生、发展密切相关,并发现了二甲双胍通过激活 GO 中的 AMPK 发挥抗炎、抗纤维化作用^[38]。

另有研究显示双氢青蒿素可能通过抑制 OF 中的增殖、纤维化和炎性反应相关基因表达以及 HA 的产生来缓解 GO 的临床表现^[39]。

由于前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型为降脂的新靶点,其被认为参与了炎性疾病的致病机制,Lee 等^[40]发现 GO 患者无论是血浆或是眼眶组织中前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型水平均较正常人群更高,并且与促甲状腺激素结合抑制性免疫球蛋白水平和 CAS 相关。

还有一些 TNF-α 抑制剂,如依那西普、阿达木单抗和英夫利昔单抗等药物,通过阻断 TNF 与受体的相互作用使其失活,

一定程度上改善 GO 症状,但是数据在近几年并未更新,研究暂未向前推进,目前对于 GO 的疗效也并不明确。

最新研究的还有 TSH 受体特异性单克隆自身抗体 K1-70 在 I 期临床试验中产生了预期的药效学,并且安全性和耐受性良好^[41]。还有文献报道了双硫仑在体外培养的 OF 上,对脂肪生成、HA 产生、炎性反应和纤维化都具有抑制作用^[42]。

5 药物治疗效果及预后

上述所涉及到的药物中,GC 冲击治疗的有效率为 70%~80%^[43]。多个研究已表明 GC 静脉冲击联合口服 MMF 治疗时疗效优于单用 GC 冲击,来自《柳叶刀糖尿病内分泌学》的研究显示在 12 周时,单药组 73 例患者中的 36 例(49%)和联合治疗组 76 例患者中的 48 例(63%)有应答,优势比为 1.76(95% CI 0.92~3.39, $P=0.089$);24 周时,单药治疗组 72 例患者中的 38 例(53%)和联合治疗组 75 例患者中的 53 例(71%)有应答,优势比为 2.16(95% CI 1.09~4.25, $P=0.026$);36 周时,单药治疗组 68 例患者中的 31 例(46%)和联合治疗组 73 例患者中的 49 例(67%)有应答,优势比为 2.44(95% CI 1.23~4.82, $P=0.011$)^[16]。另外,关于替妥木单抗治疗 GO 的研究中显示,替妥木单抗组在第 6、12、18 周时有反应的患者比例高于安慰剂组($P<0.001$),在治疗终点 24 周时替妥木单抗组的 42 例患者中 17 例(40%)患者 CAS 降低≥3 分,眼球突出降低≥3 mm,生活质量也有所升高,并且起效迅速,与此同时需关注不良反应,如高血糖症。一项前瞻性研究招募了 7 例均来自中国的中度至重度活动性 GO 患者^[29],每周给予小剂量 RTX(125 mg/m² 体表面积),持续时间 4 周,平均随访 224 周,治疗后 5 周,CAS 由 4.86 ± 0.69 降至 3.00 ± 0.82 ($P<0.05$),在随访结束时仍显著低于基线值($P<0.01$)。通过眼眶 MR 也可观察到眼部改善,随访期间未观察到疾病进展或复发。另一前瞻性低剂量 RTX 治疗 GO 研究也显示出类似的结果^[44],该研究纳入的 17 例患者中约 60% 的患者严重程度有所改善,无复发。TCZ(剂量为 8 mg/kg,每 28 天 1 次,持续 4 个月)治疗 12 例中重度 GO 的结果显示在治疗终点之后的 6 周,所有患者的 CAS 均减少 2 分及以上^[31]。基于阿托伐他汀的抗炎作用,一项 2 期临床随机试验研究纳入低密度脂蛋白胆固醇浓度 2.97~4.88 mmol/L 的中重度 GO 患者,随机分为 2 组,一组予常规 GC 冲击,另一组 GC 联合阿托伐他汀口服,在 24 周的治疗终点,联合组 41 例患者中有 21 例(51%)有反应,而单药组 39 例患者中仅 11 例(28%)有反应。在临床治疗中硒均广泛应用作为辅助治疗来对抗 GO 的氧化应激反应,补硒治疗降低了轻度 GO 患者进展至中重度的比例^[45]。其余用于二线治疗的环孢素、硫唑嘌呤及甲氨蝶呤等传统免疫抑制剂在 GO 中的治疗疗效近几年的研究中并未更新,当前的疗效及预后仍待明确。

6 小结与展望

Graves 眼病作为一种可导致毁容的自身免疫性疾病,在致病机制中除了已经被发现的重要靶组织、靶抗原及转导通路,其余机制仍然在不断研究中。炎性反应和神经调控通路可能与 GO 密切相关,通过基因数据库中分析并发现一些关键基因:OSM、CSF3R、CXCL6、DPP4 和 PRKCG,这些基因可作为 GO 的

炎性反应或神经调控相关的生物标志物^[46]。肠道细菌可以影响宿主免疫反应,有研究对比分析了GD、GO 及健康人群肠道微生物群,一些细菌在GD 或 GO 中显著高于健康人,并且这些细菌与甲状腺功能、吸烟有相关性,梭状芽孢杆菌的存在与开始抗甲状腺药物治疗后TRAb 持续存在超过 200 d 相关^[47]。中重度活动性 GO 常需要治疗的介入来缓解病情,相较于激素,缓解率更高的替妥木单抗也许在未来治疗 GO 中占有一席之地。替妥木单抗和TCZ 在内的生物制剂也被视为甲状腺功能障碍视神经病变患者可选择的治疗药物^[48]。当前已有多种药物在临床或病理机制上显示出对中重度活动性 GO 更多的可能。但无论是广泛免疫抑制剂、靶向生物制剂亦还是具有抗炎效果的药物,在未来仍然需要更多的评估以及药物之间的对比以选择更有效、更安全、更经济的药物来全面、个体化地管理 GO。

参考文献

- [1] Du B, Wang Y, Yang M, et al. Clinical features and clinical course of thyroid-associated ophthalmopathy: A case series of 3620 Chinese cases [J]. Eye, 2021, 35 (8) : 2294-2301. DOI: 10. 1038/s41433-020-01246-7.
- [2] Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy [J]. Front Endocrinol, 2020, 11:615993. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 615993.
- [3] Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy [J]. J Intern Med, 2022, 292 (5) : 692-716. DOI: 10. 1111/joim. 13524.
- [4] Li Q, Ye H, Ding Y, et al. Clinical characteristics of moderate-to-severe thyroid associated ophthalmopathy in 354 Chinese cases [J]. PLoS One, 2017, 12 (5) : e176064. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0176064.
- [5] Cao J, Su Y, Chen Z, et al. The risk factors for Graves' ophthalmopathy [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2022, 260 (4) : 1043-1054. DOI: 10. 1007/s00417-021-05456-x.
- [6] Lacheta D, Miskiewicz P, Gluszko A, et al. Immunological aspects of Graves' Ophthalmopathy [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:7453260. DOI: 10. 1155/2019/7453260.
- [7] Zheng J, Duan H, You S, et al. Research progress on the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: Based on immunity, noncoding RNA and exosomes [J]. Front Immunol, 2022, 13:952954. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 952954.
- [8] Fang S, Lu Y, Huang Y, et al. Mechanisms that underly T cell immunity in Graves' orbitopathy [J]. Front Endocrinol, 2021, 12:648732. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 648732.
- [9] Fang S, Huang Y, Wang N, et al. Insights into local orbital immunity: Evidence for the involvement of the Th17 cell pathway in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104 (5) : 1697-1711. DOI: 10. 1210/jc. 2018-01626.
- [10] Jiang M, Fu Y, Wang P, et al. Looking beyond Th17 cells: A role for Th17. 1 cells in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Endocrinology, 2023, 164 (3) : bqad004. DOI: 10. 1210/endocr/bqad004.
- [11] Wang Y, Chen Z, Wang T, et al. A novel CD4⁺ CTL subtype characterized by chemotaxis and inflammation is involved in the pathogenesis of Graves' orbitopathy [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18 (3) : 735-745. DOI: 10. 1038/s41423-020-00615-2.
- [12] Cui X, Wang F, Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy [J]. Front Immunol, 2023, 14:1062045. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023. 1062045.
- [13] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (18) : 1748-1761. DOI: 10. 1056/NEJMoa1614949.
- [14] Wang Y, Ma XM, Wang X, et al. Emerging insights into the role of epigenetics and gut microbiome in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy [J]. Front Endocrinol, 2021, 12:788535. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 788535.
- [15] Ren Z, Zhang H, Yu H, et al. Roles of four targets in the pathogenesis of Graves' orbitopathy [J]. Heliyon, 2023, 9 (9) : e19250. DOI: 10. 1016/j.heliyon. 2023. e19250.
- [16] Kahaly GJ, Riedl M, König J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): A randomised, observer-masked, multicentre trial [J]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2018, 6 (4) : 287-298. DOI: 10. 1016/S2213-8587(18)30020-2.
- [17] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy [J]. European Journal of Endocrinology, 2021, 185 (4) : 43-67. DOI: 10. 1530/EJE-21-0479.
- [18] Mu PW, Tang XX, Wang YN, et al. Comparison of two regimens for patients with thyroid-associated ophthalmopathy receiving intravenous methyl prednisolone: A single center prospective randomized trial [J]. Exp Ther Med, 2020, 20 (6) : 153. DOI: 10. 3892/etm. 2020. 9282.
- [19] Li LF, Xue JL, Guan L, et al. Therapeutic outcomes of mycophenolate mofetil and glucocorticoid in thyroid-associated ophthalmopathy patients [J]. Front Endocrinol, 2023, 14:1140196. DOI: 10. 3389/fendo. 2023. 1140196.
- [20] Feng W, Hu Y, Zhang C, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment of moderate to severe Graves' orbitopathy: A meta-analysis [J]. Bioengineered, 2022, 13 (6) : 14719-14729. DOI: 10. 1080/21655979. 2022. 2101191.
- [21] Strianese D, Rossi F. Interruption of autoimmunity for thyroid eye disease: B-cell and T-cell strategy [J]. Eye, 2019, 33 (2) : 191-199. DOI: 10. 1038/s41433-018-0315-9.
- [22] Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): A multicentre, 2 x 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6 (4) : 299-309. DOI: 10. 1016/S2213-8587(18)30021-4.
- [23] Yong KL, Chng CL, Ming Sie N, et al. Methotrexate as an adjuvant in severe thyroid eye disease: Does it really work as a steroid-sparing agent [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2019, 35 (4) : 369-373. DOI: 10. 1097/IOP. 0000000000001279.
- [24] Rubinov A, Zommer H, Aghazadeh H, et al. Role of methotrexate in thyroid-related orbitopathy [J]. Can J Ophthalmol, 2018, 53 (1) : 34-38. DOI: 10. 1016/j.jco. 2017. 07. 009.

- [25] Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, et al. Teprotumumab efficacy, safety, and durability in longer-duration thyroid eye disease and re-treatment: OPTIC-X Study [J]. Ophthalmology, 2022, 129 (4) : 438-449. DOI:10.1016/j.ophtha.2021.10.017.
- [26] Amarikwa L, Mohamed A, Kim SH, et al. Teprotumumab-related hyperglycemia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108 (4) : 858-864. DOI:10.1210/clinem/dgac627.
- [27] Eid L, Coste-Verdier V, Longueville E, et al. The effects of Rituiximab on Graves' orbitopathy: A retrospective study of 14 patients[J]. Eur J Ophthalmol, 2020, 30 (5) : 1008-1013. DOI: 10.1177/1120672119845224.
- [28] Deltour JB, d'Assigny Flamen M, Ladous M, et al. Efficacy of rituximab in patients with Graves' orbitopathy: A retrospective multicenter nationwide study[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020, 258 (9) : 2013-2021. DOI:10.1007/s00417-020-04651-6.
- [29] Wang Y, Hu H, Chen L, et al. Observation study of using a small dose of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy in seven Chinese patients: One pilot study[J]. Front Endocrinol, 2022, 13 : 1079852. DOI:10.3389/fendo.2022.1079852.
- [30] Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, et al. Efficacy of Tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: A Randomized clinical trial[J]. Am J Ophthalmol, 2018, 195 : 181-190. DOI:10.1016/j.ajo.2018.07.038.
- [31] Boutsios G, Chatzi S, Goules AV, et al. Tocilizumab improves clinical outcome in patients with active corticosteroid-resistant moderate-to-severe Graves' orbitopathy: An observational study[J]. Front Endocrinol, 2023, 14 : 1186105. DOI:10.3389/fendo.2023.1186105.
- [32] Hu Y, Chen J, Lin K, et al. Efficacy and safety of intravenous monoclonal antibodies in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol, 2023, 14 : 1160936. DOI: 10.3389/fendo.2023.1160936.
- [33] Moi L, Hamedani M, Ribi C. Long-term outcomes in corticosteroid-refractory Graves' orbitopathy treated with tocilizumab[J]. Clin Endocrinol, 2022, 97 (3) : 363-370. DOI:10.1111/cen.14655.
- [34] Sabini E, Mazzi B, Profilo MA, et al. High serum cholesterol is a novel risk factor for Graves' orbitopathy: Results of a cross-sectional study [J]. Thyroid, 2018, 28 (3) : 386-394. DOI: 10.1089/thy.2017.0430.
- [35] Lanzolla G, Sabini E, Leo M, et al. Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): A phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9 (11) : 733-742. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00238-2.
- [36] Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, et al. Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16 (3) : 165-176. DOI:10.1038/s41574-019-0311-6.
- [37] Zhang M, Chong KK, Chen ZY, et al. Rapamycin improves Graves' orbitopathy by suppressing CD4⁺ cytotoxic T lymphocytes[J]. JCI Insight, 2023, 8 (3) : e160377. DOI:10.1172/jci.insight.160377.
- [38] Xu Z, Ye H, Xiao W, et al. Metformin attenuates inflammation and fibrosis in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (24) : 15508. DOI:10.3390/ijms232415508.
- [39] Yang S, Wang X, Xiao W, et al. Dihydroartemisinin exerts antifibrotic and anti-inflammatory effects in Graves' ophthalmopathy by targeting orbital fibroblasts[J]. Front Endocrinol, 2022, 13 : 891922. DOI:10.3389/fendo.2022.891922.
- [40] Lee GE, Kim J, Lee JS, et al. Role of proprotein convertase Subtilisin/Kexin type 9 in the pathogenesis of Graves' Orbitopathy in orbital fibroblasts[J]. Front Endocrinol, 2020, 11 : 607144. DOI:10.3389/fendo.2020.607144.
- [41] Furmaniak J, Sanders J, Sanders P, et al. TSH receptor specific monoclonal autoantibody K1-70(TM) targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy: Results from a phase I clinical trial[J]. Clin Endocrinol, 2022, 96 (6) : 878-887. DOI:10.1111/cen.14681.
- [42] Wang X, Yang S, Ye H, et al. Disulfiram exerts antiadipogenic, anti-inflammatory, and antifibrotic therapeutic effects in an in vitro model of Graves' orbitopathy[J]. Thyroid, 2022, 32 (3) : 294-305. DOI:10.1089/thy.2021.0246.
- [43] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组, 中华医学会内分泌学分会甲状腺学组. 中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022年)[J]. 中华眼科杂志, 2022, 58 (9) : 646-668. DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20220421-00201.
- [44] Vannucchi G, Campi I, Covelli D, et al. Efficacy profile and safety of very low-dose rituximab in patients with Graves' orbitopathy[J]. Thyroid, 2021, 31 (5) : 821-828. DOI:10.1089/thy.2020.0269.
- [45] 何志伟, 胡欣, 陈国芳, 等. 抗氧化剂: 治疗甲状腺相关性眼病的新选择[J]. 眼科新进展, 2022, 42 (5) : 417-420. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2022.0085.
- [46] Wang Y, Shao Y, Zhang H, et al. Comprehensive analysis of key genes and pathways for biological and clinical implications in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. BMC Genomics, 2022, 23 (1) : 630. DOI:10.1186/s12864-022-08854-5.
- [47] Biscarini F, Masetti G, Muller I, et al. Gut microbiome associated with Graves disease and Graves orbitopathy: The INDIGO Multicenter European study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108 (8) : 2065-2077. DOI:10.1210/clinem/dgad030.
- [48] Pelewicz-Sowa M, Miskiewicz P. Dysthyroid optic neuropathy: Emerging treatment strategies[J]. J Endocrinol Invest, 2023, 46 (7) : 1305-1316. DOI:10.1007/s40618-023-02036-0.

(收稿日期:2024-01-02)