

中国医师协会
系列期刊



ISSN 1671-6450

CN 13-1316/R

疑难病杂志

YINANBING ZAZHI

2022年12月 第21卷 第12期

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT
AND COMPLICATED CASES

Volume 21 Number 12 December 2022

中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)

万方数据——数字化期刊群收录期刊

中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊

美国《化学文摘(CA)》来源期刊

乌利希国际期刊指南(UPD)收录期刊

日本科学技术振兴机构数据库(JST)收录期刊

《国家科技学术期刊开放平台》全文收录

国家卫生计生委首届优秀期刊



中华人民共和国
国家卫生健康委员会 主管
中国医师协会 主办



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
国内外公开发行人
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12.00元 全年144.00元

中国标准连续出版物号
ISSN 1671-6450
CN 13-1316/R

第21卷终 本期附有总索引

目次

论著·临床

TG、LDL-C、单核细胞与HDL-C的比值预测卵圆孔未闭患者

心源性卒中的价值 潘凉泽 陈浪 赵海燕 黄华 1225

动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清Cav-1、FoxO3a mRNA

表达水平及与预后的关系 李长宝 宋保新 沈俊岩 张云鹏 1230

特发性肺间质纤维化并发肺气肿的风险模型构建与评价

..... 康冬梅 高勇 马继芳 赵海 1236

阿托伐他汀对老年2型糖尿病合并骨质疏松患者血清Hb、NLR、

PLR及骨代谢指标的影响 赵海燕 张慧莉 汪晓妹 马凯霞 1242

血清TG、TPOAb表达与2型糖尿病肾病及远期预后的相关性

..... 严翀 王杨 张令晖 1248

真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病

患者的疗效及对血糖控制、炎症因子和细胞免疫的影响

..... 陈雨露 宋道飞 张静 陈丹 陈伟 1253

胸腔镜肺癌精准切除策略的肿瘤学疗效、肺功能、复发率及安全性

研究 ... 王长兴 成刚 余晓伟 潘六英 严卫亚 蔡健 梁志磐 陈腾飞 1259

胃肠胰神经内分泌肿瘤肝转移患者预后列线图的建立

..... 赖琪琪 危潇 李明 谭诗云 1264

食管癌组织miR-452-5p、SOX7表达及与病理参数和预后关系

..... 范华 易亭伍 马闻 杨茜 田静 1271

肝细胞癌组织中lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p表达及与病理参数

和预后的关系 李品青 徐春阳 薛晨祺 丁凯 姚煜 邱洁 1277

2022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

带状疱疹患者血清 CX3CR1、CCR2 表达与带状疱疹后遗神经痛的相关性	魏冉	卢懿	彭丽	石振峰	李素荣	1283
类风湿关节炎患者肠道菌群分布及与血清炎性指标、免疫指标水平的关系	蒋磊	方兴刚	兰培敏	陈汉玉		1288
利多卡因联合达克罗宁胶浆用于鼻内镜手术的临床观察	吴振宇	戚小航	张建刚	王现雷	杨晓春	1293
克罗恩病合并再生障碍性贫血 8 例分析	刘晓雷	方洒	时永全	吴开春	陈敏	1298
荟萃分析						
血清微小 RNA-133 水平与冠状动脉病变程度相关性的 Meta 分析	陈楚寒	刘乘光	徐巧茜	郑景辉		1302
罕见病例						
卵圆孔未闭导致的偏头痛继发可逆性脑血管收缩综合征 1 例并文献复习	葛亚楠	张惠	常树艺	许静	谢小华	1307
HUWE1 基因突变 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征 1 例并文献复习	李勇超	宋丹丹	胡晓晶	刘秀琴		1309
综 述						
免疫检查点抑制剂相关心肌炎研究进展	高继先	刘小熊	夏豪			1311
老年人降压过程中血压变异性的临床研究进展	贺琼逸	张海涛				1316
脑脊液 ctDNA 及其他生物标志物在原发中枢神经系统淋巴瘤中的研究进展	蒋皓云	金祺祺	吴重阳			1320
肠道菌群在心脑血管疾病中的作用研究进展	肖佳璇	刘旺华				1325
急性肠系膜缺血性疾病发生肠坏死预测因素研究进展	徐亮	李明	谭诗云			1328
《疑难病杂志》2022 年第 21 卷主题词索引						1333
作者·编者·读者						1306、1308

期刊基本参数：CN13－1316/R * 2002 * m * A4 * 112 * zh * P * ￥12.00 * 1 500 * 22 * 2022－12

本期责任编辑： 赵建逸 英文编辑： 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 21, Number 12 18 December, 2022

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 Jinming
Zhang Yingze Liu Liang Wang Qi
Cong Bin Huang Luqi Li Diangui

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

\$ 12.00 per issue; \$ 144.00 a year

CSSN

ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

Copyright 2022 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

Original Article: Clinical Research

The value of TG, LDL-C, monocyte/HDL-C ratio in predicting cardiogenic

stroke in patients with patent foramen ovale

..... Pan Liangze, Chen Lang, Zhao Haiyan, et al 1225

Expression of serum Cav-1 and FoxO3a mRNA in patients with aneurysmal

subarachnoid hemorrhage and its relationship with prognosis

..... Li Changbao, Song Baoxin, Shen Junyan, et al 1230

Establishment and evaluation of risk model of idiopathic pulmonary

interstitial fibrosis complicated with emphysema

..... Kang Dongmei, Gao Yong, Ma Jifang, et al 1236

Effects of atorvastatin on serum Hb, NLR, PLR and bone metabolism

in elderly type 2 diabetes patients with osteoporosis

..... Zhao Haiyan, Zhang Huili, Wang Xiaomei, et al 1242

Correlation between serum TG, TPOAb expression and type 2 diabetes

nephropathy and long-term prognosis

..... Yan Chong, Wang Yang, Zhang Linghui 1248

Effect of Zhenwu Decoction and Lingguizhugan Decoction combining dagelin

in the treatment of diabetes nephropathy with Spleen and Kidney Yang

Deficiency and influence on blood glucose control, inflammatory factors

and cellular immunity Chen Yulu, Song Daofei, Zhang Jing, et al 1253

Study on the oncological efficacy, pulmonary function, recurrence rate and

safety of thoracoscopic lung cancer precise resection strategy

..... Wang Changxing, Cheng Gang, She Xiaowei, et al 1259

Establishment of prognostic nomogram for patients with gastrointestinal

pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastasis

..... Lai Qiqi, Wei Xiao, Li Ming, et al 1264

Expression of miR-452-5p and SOX7 in esophageal carcinoma and their relationship with pathological parameters and prognosis	Fan Hua , Yi Tingwu , Ma Wen ,et al	1271
Expression of lncRNA-SOX2OT and miR-122-5p in hepatocellular carcinoma and their relationship with pathological parameters and prognosis	Li Pingqing , Xu Chunyang , Xue Chenqi ,et al	1277
Correlation between the expression of CX3CR1 and CCR2 in serum of patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia	Wei Ran , Lu Yi , Peng Li ,et al	1283
Distribution of intestinal flora in patients with rheumatoid arthritis and its relationship with serum inflammatory and immune indexes	Jiang Lei , Fang Xinggang , Lan Peimin ,et al	1288
Clinical observation of lidocaine atomization inhalation combined with dactinon glue application under MAC in patients undergoing endoscopic sinus surgery	Wu Zhenyu , Qi Xiaohang , Zhang Jiangang ,et al	1293
Analysis of 8 cases of Crohn's disease complicated with aplastic anemia	Liu Xiaolei , Fang Sa , Shi Yongquan ,et al	1298
Meta Analysis		
Meta analysis of the correlation between serum microRNA-133 level and the severity of coronary artery disease	Chen Chuhan , Liu Chengguang , Xu Qiaoqian ,et al	1302
Rare Case Report		
Reversible cerebral vasoconstriction syndrome secondary to migraine caused by patent foramen ovale: a case report and literature review	Ge Yanan , Zhang Hui , Chang Shuyi ,et al	1307
A case of Turner type X-linked mental retardation syndrome with HUWE1 gene mutation and literature review	Li Yongchao , Song Dandan , Hu Xiaoqing ,et al	1309
Review		
Research progress of inhibitor associated myocarditis at immune checkpoint	Gao Jixian , Liu Xiaoxiong , Xia Hao	1311
Clinical research progress of blood pressure variability in the elderly during hypotension	He Qiongyi , Zhang Haitao	1316
Research progress of cerebrospinal fluid ctDNA and other biomarkers in primary central nervous system lymphoma	Jiang Haoyun , Jin Qiqi , Wu Chongyang	1320
Research progress on the role of intestinal flora in cardiovascular and cerebrovascular diseases	Xiao Jiaxuan , Liu Wanghua	1325
Research progress on predictive factors of intestinal necrosis in acute mesenteric ischemic disease	Xu Liang , Li Ming , Tan Shiyun	1328

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.001

论著 · 临床

TG、LDL-C、单核细胞与 HDL-C 的比值预测卵圆孔未闭患者心源性卒中的价值

潘凉泽, 陈浪, 赵海燕, 黄华

基金项目: 四川省卫生健康委员会医学科技项目(21PJ198)

作者单位: 635000 四川省达州市中心医院神经内科

通信作者: 黄华, E-mail: clearbluesky9@yeah.net

【摘要】目的 探讨三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)比值与卵圆孔未闭(PFO)患者发生心源性卒中的关系。**方法** 选取2020年12月—2022年6月于四川省达州市中心医院诊治的PFO患者275例临床资料,根据患者是否合并心源性卒中分为心源性卒中组(卒中组)62例和非心源性卒中组(非卒中组)213例。比较2组患者一般资料、血常规指标、TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、单核细胞计数(MON)/HDL-C水平。绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C评估PFO患者发生心源性卒中的价值。**结果** 卒中组合并高血压比例高于非卒中组($\chi^2/P=7.352/0.007$),2组性别、年龄、症状表现、PFO分级、吸烟史、饮酒史、合并糖尿病、合并高胆固醇、伴偏头痛、PFO家族史、治疗史比较,差异无统计学意义($P>0.05$);卒中组TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C水平均高于非卒中组($t=7.644, 7.509, 7.544, P$ 均 <0.001);绘制ROC曲线结果显示,TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C单独及三者联合评估PFO患者心源性卒中的曲线下面积(AUC)分别为0.813、0.815、0.819、0.904,三者联合预测价值高于单项预测($Z/P=2.446/0.014, 2.153/0.031, 1.974/0.048$)。**结论** TG、LDL-C、MON与HDL-C比值升高与PFO患者心源性卒中有关,在PFO患者发生心源性卒中的预测中具有可靠性。

【关键词】 卵圆孔未闭;心源性卒中;单核细胞;三酰甘油;低密度脂蛋白胆固醇;高密度脂蛋白胆固醇

【中图分类号】 R543;R743.3

【文献标识码】 A

The value of TG, LDL-C, monocyte/HDL-C ratio in predicting cardiogenic stroke in patients with patent foramen ovale Pan Liangze, Chen Lang, Zhao Haiyan, Huang Hua. * Department of Neurology, Dazhou Central Hospital, Sichuan Province, Dazhou 635000, China

Corresponding author: Huang Hua, E-mail: clearbluesky9@yeah.net

Funding program: Medical Science and Technology Project of Sichuan Health Commission (21PJ198)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), monocyte/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio and cardiac stroke in patients with patent foramen ovale (PFO). **Methods** The clinical data of 275 patients with PFO diagnosed and treated in Dazhou Central Hospital of Sichuan Province from December 2020 to June 2022 were selected and divided into cardiogenic stroke group (stroke group) of 62 patients and non-cardiogenic stroke group (non stroke group) of 213 patients according to whether the patients were complicated with cardiogenic stroke. The general data, blood routine indexes, TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C, and monocyte count (MON)/HDL-C were compared between the two groups. Draw the ROC of subjects to analyze the value of TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C, MON/HDL-C in assessing the occurrence of cardiogenic stroke in PFO patients. **Results** The proportion of stroke group with hypertension is higher than that of non stroke group ($\chi^2/P=7.352/0.007$), there was no significant difference between the two groups in gender, age, symptoms, PFO classification, smoking history, drinking history, diabetes, hypercholesterolemia, migraine, PFO family history, and treatment history ($P>0.05$). The levels of TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C, MON/HDL-C in stroke group were higher than those in non stroke group ($t=7.644, 7.509, 7.544, P<0.001$). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of cardiogenic stroke in PFO patients assessed by TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C, MON/HDL-C alone or jointly was 0.813, 0.815, 0.819, 0.904, respectively. The combined predictive value of the three was higher than that of the single prediction ($Z/P=2.446/0.014, 2.153/0.031, 1.974/0.048$). **Conclusion** The increase of TG,

LDL-C、MON and HDL-C ratio is related to cardiogenic stroke in PFO patients, which is reliable in predicting cardiogenic stroke in PFO patients.

【Key words】 Patent foramen ovale; Cardiogenic stroke; Monocyte; Triglycerides; Low density lipoprotein cholesterol; High density lipoprotein cholesterol

相关数据显示,2020 年脑血管疾病占中国农村、城市居民疾病病死的比例分别为 21.94%、14.38%,即每 5 例患病者中至少有 1 例病死于脑血管疾病^[1]。因而积极寻找卒中病因并针对性开展治疗尤为重要。但部分患者不具备典型的缺血性卒中危险因素,这部分患者可能存在卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)现象^[2-3]。且研究证实,PFO 患者反常栓塞可导致心源性卒中^[4]。心源性卒中具有极高的复发率、病死率等,但目前仍无心源性卒中诊断“金标准”。临床认为,血脂异常是 PFO 相关性卒中较为重要的因素,升高血清高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)可防控卒中^[5]。此外,单核细胞的活化可调节炎性细胞因子及组织重构,在脑血管疾病中发挥重要作用,且 HDL-C 也同时具有抗炎、抗氧化等作用^[6]。因此,现分析三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、单核细胞与 HDL-C 比值对心源性卒中的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2020 年 12 月—2022 年 6 月于达州市中心医院诊治的 PFO 患者 275 例临床资料。根据患者是否合并心源性卒中分为心源性卒中组(卒中组)62 例和非心源性卒中组(非卒中组)213 例。卒中组合并高血压比例高于非卒中组($P<0.01$);2 组性别、年龄、症状表现、PFO 分级、吸烟史、饮酒史、合并糖尿病、合并高胆固醇、伴偏头痛、PFO 家族史、治疗史比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,经医院伦理委员会批准(2020-120),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患者临床症状主要有未知原因脑卒中、胸闷、偏头痛等;②经心脏超声检查可见房水平左向右分流,经食管超声心动图检查证实为 PFO;③年龄 ≥ 18 岁;④临床资料完整、有效。(2)排除标准:①左心房压力升高患者;②除 PFO 外,合并其他结构性心脏病者,如二尖瓣关闭不全、主动脉瓣狭窄、室间隔缺损等;③存在人工瓣膜病变者;④存在认知功能障碍未能配合完成 Valsalva 动作者;⑤伴有恶性肿瘤、血液系统疾病者;⑥感染急性期患者;⑦具有严重食管烧伤者。

表 1 卒中组和非卒中组 PFO 患者临床资料比较
Tab. 1 Comparison of clinical data between stroke group and non stroke group

项 目	非卒中组 (<i>n</i> = 213)	卒中组 (<i>n</i> = 62)	$\chi^2/\text{t}/$ <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]				
男	106(49.77)	34(54.84)	0.495	0.482
女	107(50.23)	28(45.16)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	47.50 $\pm$ 4.29	47.63 $\pm$ 4.36	0.204	0.839
症状表现				
脑卒中	28(13.15)	10(16.13)	0.359	0.549
[例(%)]				
胸闷	80(37.56)	21(33.87)	0.281	0.596
偏头痛	74(34.74)	26(41.94)	1.074	0.300
无症状	18(8.45)	5(8.06)	0.009	0.923
PFO 分级				
2 级	94(44.13)	24(38.71)	0.623	0.533
[例(%)]				
3 级	56(26.29)	15(24.19)		
4 级	73(34.27)	23(37.10)		
吸烟史[例(%)]	28(13.15)	7(11.29)	0.149	0.700
饮酒史[例(%)]	38(17.84)	12(19.35)	0.074	0.786
合并高血压[例(%)]	89(41.78)	38(61.29)	7.352	0.007
合并糖尿病[例(%)]	28(13.15)	11(17.74)	0.834	0.361
合并高胆固醇[例(%)]	39(18.31)	10(16.13)	0.156	0.693
伴偏头痛[例(%)]	42(19.72)	19(30.65)	3.322	0.068
PFO 家族史[例(%)]	18(8.45)	4(6.45)	0.060	0.807
治疗史[例(%)]	12(5.63)	8(12.90)	2.762	0.097

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血常规指标检测:取患者入院时空腹 >8 h 的肘静脉血 6 ml,均分成 2 份(3 ml/份)备用。取 1 份血样放置于抗凝管中,以全自动生化分析仪(淄博恒拓分析仪器有限公司, BTS-100 型)检测血常规指标,包括中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、单核细胞计数(monocyte count, MON)、红细胞计数(red blood cell, RBC)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、血小板体积分布宽度(platelet volume distribution width, PDW)等。

1.3.2 血脂指标检测:取上述另外 1 份血样离心取血清,采用血脂分析仪[艾康生物技术(杭州)有限公司, CCM-101 型]检测血脂指标,包括血清总胆固醇(TC)、TG、LDL-C、HDL-C 等,并采用 excel 表自动计算出 TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C 比值。

1.4 心源性卒中判定 符合“心源性卒中诊断中国专家共识(2020)”^[7]中 PFO 合并心源性卒中诊断标准,即患者表现为心源性卒中典型临床症状(曾出现意识障碍,但持续时间较短),反常栓塞风险评分^[8]

(无高血压、糖尿病、卒中病史、吸烟史者分别各计 1 分,影像学检查有皮质梗死 1 分;年龄:18 ~ 29 岁为 5 分、30 ~ 39 岁为 4 分、40 ~ 49 岁为 3 分、50 ~ 59 岁为 2 分、60 ~ 69 岁为 1 分、≥70 岁为 0 分,共计 10 分) >6 分;头颅 MR 和血管影像检查发现,单一的皮质梗死或多发散在的小梗死(<15 mm),主要位于椎—基底动脉支配区,较少血管闭塞;彩色多普勒超声和/或 CT 静脉成像示下肢静脉血栓形成等。

1.5 统计学方法 所有数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;通过绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)验证 TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C 在 PFO 患者心源性卒中的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血常规指标比较 2 组 NEU、RBC、MCV、MPV、PDW 值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),卒中组 MON 值高于非卒中组($P < 0.01$),见表 2。

2.2 2 组血脂指标比较 卒中组 TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C 水平均高于非卒中组($P < 0.01$),而 2 组 TC 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.3 TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C 预测 PFO 患者心源性卒中的效能 将 TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C 作为检验变量,以 PFO 患者是否

发生心源性卒中情况作为状态变量(1 = 心源性卒中,0 = 非心源性卒中),ROC 曲线结果显示,TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C 单独及三者联合预测 PFO 患者发生心源性卒中的曲线下面积(AUC)分别为 0.813、0.815、0.819、0.904,三者联合预测价值高于单项指标($Z/P = 2.446/0.014$ 、 $2.153/0.031$ 、 $1.974/0.048$),见图 1、表 4。

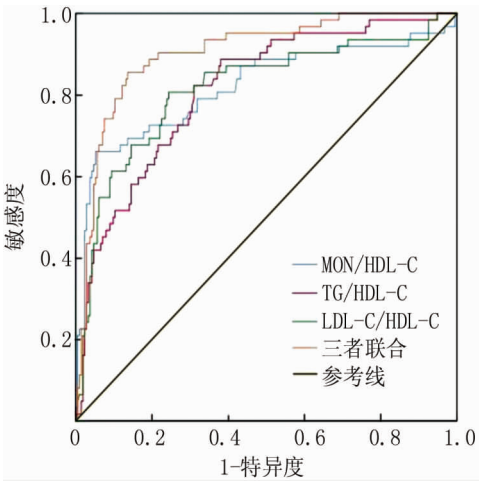


图 1 TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C 预测 PFO 患者心源性卒中的 ROC 曲线
Fig. 1 ROC curve predicted by TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C, MON/HDL-C for cardiogenic stroke in PFO patients

3 讨 论

3.1 TG/HDL-C 与 PFO 患者心源性卒中的关系 本结果显示,TG/HDL-C 在 PFO 伴心源性卒中患者中升高,提示 TG/HDL-C 可通过某种途径影响 PFO 患者心

表 2 卒中组和非卒中组血常规指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of blood routine indicators between stroke group and non stroke group

组 别	例数	NEU($\times 10^9/L$)	MON($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	MCV(f)	MPV(f)	PDW(%)
非卒中组	213	6.15 $\pm$ 1.21	0.51 $\pm$ 0.13	4.32 $\pm$ 0.61	90.99 $\pm$ 8.32	11.33 $\pm$ 1.91	14.48 $\pm$ 3.11
卒中组	62	6.22 $\pm$ 1.24	0.69 $\pm$ 0.31	4.37 $\pm$ 0.66	90.85 $\pm$ 8.36	11.25 $\pm$ 1.83	14.33 $\pm$ 2.94
t 值		0.456	6.417	0.562	0.116	0.293	0.343
P 值		0.648	<0.001	0.575	0.907	0.770	0.732

表 3 卒中组和非卒中组 TC 及 TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C 指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of TC, TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C, MON/HDL-C indexes between stroke group and non stroke group

组 别	例数	TC(mmol/L)	TG/HDL-C *	LDL-C/HDL-C *	MON/HDL-C *
非卒中组	213	3.94 $\pm$ 0.86	1.38(1.11, 1.77)	2.05(1.58, 2.48)	0.46(0.39, 0.59)
卒中组	62	4.02 $\pm$ 0.99	2.09(1.64, 2.74)	3.68(2.53, 4.61)	0.96(0.56, 1.09)
Z/t 值		0.626	7.509	7.544	7.644
P 值		0.532	<0.001	<0.001	<0.001

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$

表 4 TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C 在 PFO 患者心源性卒中的预测效能

Tab.4 Predictive efficacy of TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C, MON/HDL-C in cardiogenic stroke of PFO patients

指 标	cut-off 值	AUC	95% CI	P 值	敏感度	特异度	约登指数
TG/HDL-C	1.593	0.813	0.656 ~ 0.903	<0.001	0.677	0.690	0.367
LDL-C/HDL-C	2.677	0.815	0.714 ~ 0.871	<0.001	0.694	0.808	0.502
MON/HDL-C	0.680	0.819	0.657 ~ 0.842	<0.001	0.629	0.873	0.502
三者联合	—	0.904	0.763 ~ 0.962	<0.001	0.839	0.732	0.571

源性卒中的发生、发展。其原因可能是:PFO 为来源于机体不同部位的静脉血栓进入体循环引起栓塞提供了直接通道,也促使一些原本能够被肺循环灭活的血管活性因子经此途径进入机体血液循环中,对颅内血管造成直接的损伤、破坏,进而导致卒中的发生^[9]。高凝状态、内皮损伤、血液瘀滞是引起静脉血栓重要因素,TG、HDL-C 是反映血脂情况的主要指标,TG/HDL-C 升高可降低一氧化氮、前列环素的表达,调节血小板信号传导通路,诱导血小板、红细胞聚集,促使血液瘀滞,形成静脉血栓,而静脉血栓可通过未闭的卵圆孔,从右心系统进入左心系统导致体循环栓塞,引起反常性栓塞,进而诱发心源性卒中^[10]。且有研究发现,对 PFO 相关卒中患者行封堵治疗,若患者存在血液高凝状态,可导致患者仍出现卒中^[11]。由此得出,高 TG/HDL-C 水平可通过血液高凝机制引起 PFO 患者心源性卒中。另有研究指出,TG/HDL-C 水平可加重胰岛素抵抗^[12]。而胰岛素抵抗可损害一氧化氮活性,造成内皮功能损伤,导致多种凝血因子在损伤处聚集,促使血栓形成,相关血栓因子可随着血液循环至脑内,引起颅内血管损伤,进而发生卒中^[13]。

3.2 LDL-C/HDL-C 与 PFO 患者心源性卒中的关系

临床研究发现,高 LDL-C/HDL-C 可有效预测富含脂质的动脉粥样硬化斑块的易受损特性,血栓形成、斑块破裂的风险较高,不稳定斑块脱落可增加动脉源性栓子含量,进而引起反常栓塞^[14],本研究也证实了这一结果。其原因为:当 PFO 患者打喷嚏、做 Valsalva 动作或存在肺动脉高压等情况下,可导致右心房压力出现一过性或持久性升高,促使左右心房压力不平衡,卵圆窝处的活瓣开放,从而引起右向左分流,促使大量动脉源性栓子随着血液循环至脑内或全身其他部分的血管,进而引起心源性卒中。且 Liu 等^[15]研究表明,LDL-C/HDL-C 比值的增加提示卒中患者主动脉粥样硬化斑块数量增加。因而,高 LDL-C/HDL-C 比值可能是预测 PFO 患者心源性卒中的重要因子。其次,体内炎症反应可增加血栓形成的风险。LDL-C/HDL-C 比值升高可能是由于炎症反应所致,且 Kelly 等^[16]研究表明,炎症标志物对缺血性卒中具有一定的预测价值,

且炎症反应已被证实与心源性卒中患者的左心房血栓形成有关。因而,LDL-C/HDL-C 比值可通过炎症反应机制来促使 PFO 患者左心房血栓形成,进而引起心源性卒中。

3.3 MON/HDL-C 与 PFO 患者心源性卒中的关系

本结果显示,MON/HDL-C 在 PFO 伴心源性卒中患者中也呈高表达,提示 MON/HDL-C 也可能参与 PFO 患者心源性卒中的发生、发展。MON/HDL-C 是一种炎症性指标,其中 MON 是动脉粥样硬化过程中主要的促炎物质,可吞噬修饰型低密度脂蛋白后转为巨噬及泡沫细胞,促使这些细胞内诱导型一氧化氮合酶受到刺激后快速产生大量一氧化氮,促使动脉粥样斑块的形成^[17]。且临床研究证实,MON 参与慢性炎症反应,可加速动脉粥样硬化的形成。而脂质异常与动脉粥样硬化疾病密切相关。临床研究已指出,MON 的聚集、HDL-C 的减少参与了动脉粥样硬化疾病的发生、发展,是预测心血管疾病的重要指标^[18]。而动脉粥样硬化是引起心源性卒中的重要因素。主要是由于:斑块表面纤维帽在炎症反应、氧化等因素作用下变薄,受到血流冲刷后脱落形成微栓子,随着血流到达颅内,进而引起卒中;糜烂斑块或斑块溃疡表面粗糙,血小板在斑块表面黏附、活化,并与纤维结合蛋白和凝血因子结合,引起血小板招募级联反应形成血栓,进而增加心源性卒中的风险。

3.4 TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C 在 PFO 患者心源性卒中的预测效能

由上述机制可知,TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、MON/HDL-C 参与 PFO 患者心源性卒中的发生、发展。本研究通过绘制 ROC 曲线来验证三指标在预测 PFO 伴心源性卒中的效果,结果显示,三指标单独及联合在预测 PFO 患者心源性卒中均具有可靠性。PFO 患者的 TG、LDL-C、MON 与 HDL-C 比值升高可提示 PFO 患者合并心源性卒中的风险较大,因此,对比值异常升高的患者需早期进行完善卒中检查,及时发现患者合并卒中情况,以此有效改善患者预后情况。

此外,本研究还发现,高血压可能与 PFO 患者心源性卒中具有一定的关系。临床研究已证实,高血压

是心房颤动、动脉粥样硬化血栓形成等发生的重要影响因素^[19-20]。而心房颤动、动脉粥样硬化血栓形成与 PFO 患者卒中的发生有关。

综上所述, TG、LDL-C、MON 与 HDL-C 比值升高与 PFO 患者心源性卒中有关, 三指标是预测 PFO 患者合并心源性卒中的良好指标, 且三指标联合运用更为可靠。本研究证实了 TG、LDL-C、MON 与 HDL-C 比值可有效预测 PFO 患者合并心源性卒中情况, 对今后临床指导 PFO 相关卒中的诊疗、预后等具有一定的意义。本研究为单中心、回顾性研究, 样本量相对较小, 在研究对象的选择方面会存在一定的偏倚, 代表性可能相对较差。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

潘凉泽:构建研究思路, 论文撰写; 陈浪: 病例资料收集, 数据分析; 赵海燕: 统计学分析处理; 黄华: 指导写作, 审核文章

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 2021 年中国卫生健康统计提要 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021; 290-293, 295.
- [2] Gonzalez JB, Testai FD. Advances and ongoing controversies in patent foramen ovale closure and cryptogenic stroke [J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(1): 51-69. DOI: 10.1016/j.ncl.2020.09.013.
- [3] Elzanaty AM, Patel N, Sabbagh E, et al. Patent foramen ovale closure in the management of cryptogenic stroke: a review of current literature and guideline statements [J]. *Curr Med Res Opin*, 2021, 37(3): 377-384. DOI: 10.1080/03007995.2021.1876648.
- [4] Kent DM, Saver JL, Ruthazer R, et al. Risk of paradoxical embolism (RoPE)-estimated attributable fraction correlates with the benefit of patent foramen ovale closure: An Analysis of 3 Trials [J]. *Stroke*, 2020, 51(10): 3119-3123. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029350.
- [5] Ertek S. High-density lipoprotein (HDL) dysfunction and the future of HDL [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, 16(5): 490-498. DOI: 10.2174/1570161115666171116164612.
- [6] Han D, Liu H, Gao Y. The role of peripheral monocytes and macrophages in ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(12): 3589-3607. DOI: 10.1007/s10072-020-04777-9.
- [7] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 心源性卒中诊断中国专家共识撰写组. 心源性卒中诊断中国专家共识 (2020) [J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(12): 1369-1378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.12.001.
- Geriatric neurology group, geriatrics branch of chinese medical association; chinese expert consensus writing group on diagnosis of cardiogenic stroke. Chinese expert consensus on diagnosis of cardiogenic stroke (2020) [J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2020, 39(12): 1369-1378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.12.001.
- [8] 李宏建. 临床反常栓塞风险评分预测卒中患者的卵圆孔未闭检测结果 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2020, 28(9): 654. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2020.09.102.

- Li HJ. Clinical abnormal embolization risk score predicts the detection results of patent foramen ovale in stroke patients [J]. *International Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2020, 28(9): 654. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2020.09.102.
- [9] Mas JL. Patent foramen ovale and stroke [J]. *Rev Pra*, 2021, 71(2): 177-181.
- [10] Shiraishi T, Sakai K, Mitsumura H, et al. Diagnostic yield of early examination for venous thrombosis in patients with cryptogenic stroke and a right-to-left shunt [J]. *Intern Med*, 2020, 59(8): 1023-1028. DOI: 10.2169/internalmedicine.3736-19.
- [11] Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, et al. Long-term follow-up after closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(3): 278-287. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.061.
- [12] Young KA, Maturu A, Lorenzo C, et al. The triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a predictor of insulin resistance, β -cell function, and diabetes in Hispanics and African Americans [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(2): 118-122. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.10.018.
- [13] Hadwen J, Kim W, Dewar B, et al. Association between insulin resistance and post-ischaemic stroke outcome in patients without diabetes: protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(3): e044771. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044771.
- [14] Gao P, Wen X, Ou Q, et al. Which one of LDL-C/HDL-C ratio and non-HDL-C can better predict the severity of coronary artery disease in STEMI patients [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 318. DOI: 10.1186/s12872-022-02760-0.
- [15] Liu Y, Zhu Y, Jia W, et al. Association between lipid profiles and presence of carotid plaque [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18011. DOI: 10.1038/s41598-019-54285-w
- [16] Kelly PJ, Lemmens R, Tsigvoulis G, et al. Inflammation and stroke risk: A New Target for Prevention [J]. *Stroke*, 2021, 52(8): 2697-2706. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034388.
- [17] Zuo B, Zhu S, Meng X, et al. Monocyte/lymphocyte ratio is associated with carotid stenosis in ischemic stroke: A retrospective analysis [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(10): e01429. DOI: 10.1002/brb3.1429.
- [18] Zeynalova S, Bucksch K, Scholz M, et al. Monocyte subtype counts are associated with 10-year cardiovascular disease risk as determined by the Framingham Risk Score among subjects of the LIFE-Adult study [J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0247480. DOI: 10.1371/journal.pone.0247480.
- [19] Tsioufis C, Konstantinidis D, Nikolakopoulos I, et al. Biomarkers of atrial fibrillation in hypertension [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(5): 888-897. DOI: 10.2174/0929867324666171006155516.
- [20] Liu S, Yuan H, Jiang C, et al. The blood pressure control and arteriosclerotic cardiovascular risk among Chinese community hypertensive patients [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19066. DOI: 10.1038/s41598-021-98745-8.

(收稿日期: 2022-08-29)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.002

论著·临床

动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平及与预后的关系

李长宝, 宋保新, 沈俊岩, 张云鹏

基金项目: 北京市科学技术委员会科研计划项目(D191100000412004)

作者单位: 101200 首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院神经外科

通信作者: 张云鹏, E-mail: 690307995@qq.com

【摘要】 目的 分析动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者血清小窝蛋白-1(Cav-1)、叉头框蛋白 O3a(FoxO3a)信使 RNA(mRNA)表达水平及与预后的关系。**方法** 选取 2018 年 11 月—2021 年 12 月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的 aSAH 患者 128 例为 aSAH 组,另选取同期医院健康体检者 95 例为健康对照组。对 aSAH 患者出院后随访 6 个月,根据格拉斯哥预后评分(GOS)分为预后良好亚组 87 例(GOS 评分 >3 分)和预后不良亚组 41 例(GOS 评分 ≤3 分)。比较 aSAH 组与健康对照组、不同预后患者血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平,以及不同预后患者临床资料;多因素 Logistic 回归分析影响 aSAH 患者预后的危险因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 对 aSAH 患者预后的评估价值。**结果** 与健康对照组比较,aSAH 组患者血清 Cav-1 表达水平显著降低,FoxO3a mRNA 表达水平显著升高($t/P=12.955/ <0.001$ 、 $34.392/ <0.001$);预后不良亚组患者血清 Cav-1 水平显著低于预后良好亚组,FoxO3a mRNA 表达水平高于预后良好亚组($t/P=12.853/ <0.001$ 、 $20.488/ <0.001$);预后不良亚组患者高血压史、糖尿病史、改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级、Hung-Hess 分级Ⅲ~Ⅳ级、WFNS 分级Ⅳ~Ⅴ级、动脉瘤直径 >10 mm 比例显著高于预后良好亚组($\chi^2/P=4.748/0.029$ 、 $4.579/0.032$ 、 $18.361/ <0.001$ 、 $7.634/0.006$ 、 $8.388/0.004$ 、 $7.255/0.007$);Logistic 回归分析结果显示,改良 Fisher 分级高、Hung-Hess 分级高、血清 FoxO3a mRNA 水平高是 aSAH 患者预后不良的危险因素[$OR(95\%CI)=3.721(1.913 \sim 7.253)$ 、 $3.864(1.730 \sim 8.631)$ 、 $8.291(2.888 \sim 23.799)$],血清 Cav-1 水平高是其保护因素[$OR(95\%CI)=0.496(0.340 \sim 0.723)$];血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 及二者联合评估 aSAH 患者预后的 ROC 曲线下面积分别为 0.855、0.832、0.902,二者联合评估效能高于单项预测($Z/P=2.121/0.034$ 、 $2.623/0.009$)。**结论** aSAH 患者血清 Cav-1 呈低表达、FoxO3a mRNA 呈高表达,是影响 aSAH 患者预后的因素,二者联合检测对 aSAH 患者的预后有一定的评估价值。

【关键词】 蛛网膜下腔出血;动脉瘤性;小窝蛋白-1;叉头框蛋白 O3a;预后**【中图分类号】** R743.34**【文献标识码】** A

Expression of serum Cav-1 and FoxO3a mRNA in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and its relationship with prognosis Li Changbao, Song Baoxin, Shen Junyan, Zhang Yunpeng. Department of Neurosurgery, Pinggu Hospital of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101200, China

Corresponding author: Zhang Yunpeng, E-mail: 690307995@qq.com

Funding program: Scientific Research Program of Beijing Municipal Commission of Science and Technology (D191100000412004)

【Abstract】 Objective To analyze the expression levels of serum caveolin-1 (Cav-1) and forkhead box protein O3a (FoxO3a) messenger RNA (mRNA) in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) and their relationship with prognosis. **Methods** One hundred and twenty eight patients with aSAH admitted to Pinggu Hospital of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University from November 2018 to December 2021 were selected as the aSAH group, and 95 patients with physical examination in the same period were selected as the health control group. The patients with aSAH were followed up for 6 months after discharge. According to Glasgow Outcome Scale (GOS), they were divided into 87 patients with good prognosis (GOS score >3 points) and 41 patients with poor prognosis (GOS score ≤3 points). The expression levels of serum Cav-1, FoxO3a mRNA and clinical data of patients with different prognosis were compared between the aSAH group and the healthy control group; Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients with aSAH; The prognostic value of serum Cav-1 and FoxO3a mRNA in patients

with aSAH was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Compared with the healthy control group, the serum Cav-1 expression level of patients in the aSAH group decreased significantly, and the FoxO3a mRNA expression level increased significantly ($t/P=12.955/ <0.001$, $34.392/ <0.001$). The serum Cav-1 level in patients with poor prognosis was significantly lower than that in patients with good prognosis, and the expression level of FoxO3a mRNA was higher than that in patients with good prognosis ($t/P=12.853/ <0.001$, $20.488/ <0.001$). The proportion of hypertension history, diabetes history, modified Fisher grade III – IV, Hung Hess grade III – IV, WFNS grade IV – V, aneurysm diameter >10 mm in poor prognosis subgroup was significantly higher than that in good prognosis subgroup ($\chi^2/P=4.748/0.029$, $4.579/0.032$, $18.361/ <0.001$, $7.634/0.006$, $8.388/0.004$, $7.255/0.007$). Logistic regression analysis showed that high modified Fisher grade, high Hung Hess grade and high level of serum FoxO3a mRNA were risk factors for poor prognosis of patients with aSAH [OR ($95\% CI$) = 3.721 ($1.913 - 7.253$), 3.864 ($1.730 - 8.631$), 8.291 ($2.888 - 23.799$)]. High level of serum Cav-1 was a protective factor [OR ($95\% CI$) = 0.496 ($0.340 - 0.723$)]. The area under the ROC curve of serum Cav-1, FoxO3a mRNA and their combination to evaluate the prognosis of patients with aSAH were 0.855, 0.832 and 0.902 respectively, and their combined evaluation efficiency was higher than that of single prediction ($Z/P=2.121/0.034$, $2.623/0.009$). **Conclusion** The low expression of serum Cav-1 and high expression of FoxO3a mRNA in patients with aSAH are factors that affect the prognosis of patients with aSAH. The combined detection of the two has certain evaluation value for the prognosis of patients with aSAH.

【Key words】 Subarachnoid hemorrhage; aneurysmal; Caveolin-1; Forkhead box O3a; Prognosis

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是指因动脉瘤造成的脑部血管破裂, 使血液进入蛛网膜下腔而引起的临床综合征, 其病死率高达 40% ~ 50%^[1-2]。因此寻找能准确评估患者预后效果的敏感生物标志物, 对合理制定治疗方案及改善预后意义重大。小窝蛋白 (caveolae) 是细胞质膜上直径为 50 ~ 100 nm 的瓶型内陷结构, 小窝蛋白-1 (caveolin-1, Cav-1) 是 caveolae 家族中主要功能蛋白, 主要发挥细胞信号转导、胞吞、细胞内脂质代谢等重要过程^[3]。有研究表明, Cav-1 在恶性肿瘤和炎症疾病中异常表达^[4-5]。叉头框蛋白 O3a (forkhead box O3a, FoxO3a) 是 FOX 基因亚家族的重要组成之一, 其在调控细胞增殖、凋亡、氧化应激、自噬等生理进程中发挥着重要作用^[6]。有研究证实, 抑制 FoxO3a 磷酸化在一定程度上可改善帕金森模型大鼠的学习记忆能力^[7]。目前 Cav-1、FoxO3a 主要集中在动物实验上, 临床中探究二者与 aSAH 患者的研究鲜少, 因此, 本研究探讨 aSAH 患者血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平及与预后的关系, 旨在为 aSAH 的诊治提供新思路, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 11 月—2021 年 12 月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的 aSAH 患者 128 例为 aSAH 组, 男 74 例, 女 54 例, 年龄 28 ~ 75 (56.39 ± 6.58) 岁; 体质量指数 (BMI) 为 19.04 ~ 28.61 (24.13 ± 3.42) kg/m²。另选取同期医院健康体检者 95 例为健康对照组, 男 54 例, 女 41 例, 年龄 26 ~ 75 (55.47 ± 6.46) 岁; BMI 为 18.81 ~ 28.52 ($24.02 \pm$

3.37) kg/m²。2 组受试者性别、年龄、BMI 等临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (LLSP2018 第 97 号), 受试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 aSAH 患者均符合“中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019”中的诊断标准^[8]; ② aSAH 首次发病住院; ③ 从发病至住院时间不超过 48 h; ④ 发病前脑部无外伤。(2) 排除标准: ① 入院 24 h 内死亡; ② 患有传染性疾病者; ③ 合并心、肝、肾重要器官疾病及恶性肿瘤者; ④ 临床资料不完整及不积极配合治疗者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Cav-1 水平检测: 采集 aSAH 患者入院 24 h 内、体检健康者体检当日空腹静脉血 6 ml, 离心留取上清液于 EP 管中, 保存于 -80℃ 备用。采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清 Cav-1 水平, 严格按照人 Cav-1 ELISA 试剂盒 (武汉菲恩生物科技有限公司) 说明书进行操作。

1.3.2 血清 FoxO3a mRNA 表达水平检测: 上述血清样品中加入 Trizol 试剂 (武汉菲恩生物科技有限公司) 进行总 RNA 提取, 采用 RNA 逆转录试剂盒 (北京达科为生物技术有限公司) 将 RNA 反转录为 cDNA, 进一步行 qRT-PCR 试验, 严格按照 2xSYBR Green PCR Master Mix 试剂盒 (北京达科为生物技术有限公司) 说明书进行操作, FoxO3a mRNA 的内参为 GAPDH。FoxO3a mRNA 引物序列: 上游引物 5'-AAGCCAGC-TACCTTCTCTTCCA-3', 下游引物 5'-GTGGCTAAGT-GAGTCCGAAGTGA-3'; GAPDH: 上游引物 5'-ATTTG-

GTCGTATTGGGCGCCTGGTCACC-3', 下游引物 5'-GAAGATGGTGATGGGATTTTC-3', 引物由武汉菲恩生物科技有限公司合成。反应条件为:95 ℃ 预变性 30 s、95℃ 5 s、60℃ 35 s, 共计 40 个循环。FoxO3a mRNA 的相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算。

1.3.3 术后随访:对 aSAH 患者出院后行电话、微信或门诊的方式进行随访 6 个月, 随访截止日期 2022 年 6 月 30 日。采用格拉斯哥预后评分(GOS)评估患者预后情况^[9], 其标准为:患者死亡为 1 分, 植物人状态为 2 分, 重度残疾但有清楚的意识为 3 分, 略微残疾但可以正常生活为 4 分, 恢复正常生活为 5 分。GOS 评分 ≤3 分纳入预后不良亚组($n=41$), GOS 评分 >3 分则纳入预后良好亚组($n=87$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较行独立样本 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 回归分析影响 aSAH 患者预后的危险因素; 受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 对 aSAH 患者预后的评估价值, 采用 Z 检验比较曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平比较 与健康对照组比较, aSAH 组患者血清 Cav-1 表达水平显著降低, FoxO3a mRNA 表达水平显著升高($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 健康对照组与 aSAH 组血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum Cav-1 and FoxO3a mRNA expression levels between healthy control group and aSAH group

组 别	例数	Cav-1 (μg/L)	FoxO3a mRNA
健康对照组	95	11.16 ± 2.31	1.07 ± 0.16
aSAH 组	128	7.54 ± 1.86	2.14 ± 0.27
t 值		12.955	34.392
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同预后亚组血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平比较 预后不良亚组患者血清 Cav-1 水平低于预后良好亚组, FoxO3a mRNA 表达水平高于预后良好亚组($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 不同预后 aSAH 患者的临床资料比较 预后不良亚组患者高血压史、糖尿病史、改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级、Hung-Hess 分级Ⅲ~Ⅳ级、WFNS 分级Ⅳ~Ⅴ级、动脉瘤直径 >10 mm 比例均高于预后良好亚组($P <$

0.05), 2 组其余资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 不同预后 aSAH 患者血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum Cav-1 and FoxO3a mRNA expression levels in patients with aSAH of different prognosis

组 别	例数	Cav-1 (μg/L)	FoxO3a mRNA
预后良好亚组	87	9.04 ± 2.17	1.79 ± 0.22
预后不良亚组	41	4.37 ± 1.21	2.88 ± 0.38
t 值		12.853	20.488
P 值		<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 aSAH 患者预后的危险因素 以上述结果中有统计学意义的量(高血压史、糖尿病史、改良 Fisher 分级、Hung-Hess 分级、WFNS 分级、动脉瘤直径、Cav-1、FoxO3a mRNA)为自变量, 以 aSAH 患者是否发生预后不良为因变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 改良 Fisher 分级高、Hung-Hess 分级高、血清 FoxO3a mRNA 水平高是 aSAH 患者预后不良的危险因素, 血清 Cav-1 水平高是其保护因素($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 评估 aSAH 患者预后的价值 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 及二者联合评估 aSAH 患者预后的 AUC 分别为 0.855、0.832、0.902, 二者联合评估 aSAH 患者预后的效能高于单项预测($Z/P = 2.121/0.034$ 、 $2.623/0.009$), 见表 5、图 1。

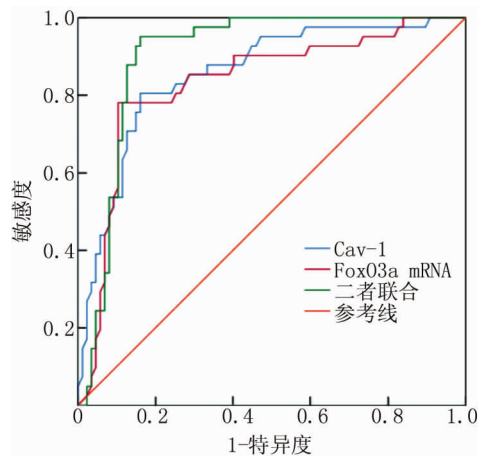


图 1 血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 对 aSAH 患者预后评估的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum Cav-1, FoxO3a mRNA for prognosis evaluation of patients with aSAH

表 3 预后良好亚组和预后不良亚组 aSAH 患者的临床资料比较

Tab. 3 Comparison of clinical data of patients with aSAH in the subgroup with good prognosis and the subgroup with poor prognosis					
项 目		预后良好亚组 (n = 87)	预后不良亚组 (n = 41)	χ^2/t 值	P 值
男/女 (例)		52/35	22/19	0.213	0.644
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		57.42 $\pm$ 6.63	55.93 $\pm$ 6.54	1.191	0.236
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		23.83 $\pm$ 3.21	24.26 $\pm$ 3.44	0.691	0.491
吸烟史 [例 (%)]		36 (41.38)	21 (51.22)	0.730	0.393
饮酒史 [例 (%)]		28 (32.18)	18 (43.90)	1.192	0.275
冠心病史 [例 (%)]		16 (18.39)	10 (24.39)	0.304	0.581
高血压史 [例 (%)]		22 (25.29)	19 (46.34)	4.748	0.029
糖尿病史 [例 (%)]		26 (29.89)	21 (51.22)	4.579	0.032
改良 Fisher 分级 [例 (%)]	I ~ II 级	60 (68.97)	11 (26.83)	18.361	<0.001
	III ~ IV 级	27 (31.03)	30 (73.17)		
Hung-Hess 分级 [例 (%)]	I ~ II 级	58 (66.67)	16 (39.02)	7.634	0.006
	III ~ IV 级	29 (33.33)	25 (60.98)		
WFNS 分级 [例 (%)]	I ~ III 级	53 (60.92)	13 (31.71)	8.388	0.004
	IV ~ V 级	34 (39.08)	28 (68.29)		
动脉瘤位置 [例 (%)]	前循环	48 (55.17)	29 (70.73)	2.203	0.138
	后循环	39 (44.83)	12 (29.27)		
动脉瘤数量 [例 (%)]	单发	51 (58.62)	17 (41.46)	2.641	0.104
	多发	36 (41.38)	24 (58.54)		
动脉瘤直径 [例 (%)]	> 10 mm	40 (45.98)	30 (73.17)	7.255	0.007
	≤10 mm	47 (54.02)	11 (26.83)		
手术方式 [例 (%)]	血管介入	47 (54.02)	15 (36.59)	2.730	0.098
	开颅夹闭	40 (45.98)	26 (63.41)		

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 aSAH 患者预后的危险因素

Tab. 4 Multivariate Logistic Regression Analysis of Risk Factors Affecting the Prognosis of Patients with aSAH						
项 目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
高血压史	0.424	0.246	2.970	0.085	1.528	0.943 ~ 2.475
糖尿病史	0.392	0.278	1.989	0.158	1.480	0.858 ~ 2.552
改良 Fisher 分级高	1.314	0.340	14.960	<0.001	3.721	1.913 ~ 7.253
Hung-Hess 分级高	1.352	0.410	10.869	0.001	3.864	1.730 ~ 8.631
WFNS 分级高	0.729	0.394	3.423	0.064	2.073	0.958 ~ 4.487
动脉瘤直径大	0.539	0.309	3.047	0.081	1.715	0.936 ~ 3.143
血清 Cav-1 高	-0.701	0.192	13.337	<0.001	0.496	0.340 ~ 0.723
血清 FoxO3a mRNA 高	2.115	0.538	15.457	<0.001	8.291	2.888 ~ 23.799

表 5 血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 对 aSAH 患者的预后评估价值

Tab. 5 Prognostic evaluation value of serum Cav-1 and FoxO3a mRNA in patients with aSAH						
项 目	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
血清 Cav-1	6.369 μ g/L	0.855	0.785 ~ 0.926	0.805	0.839	0.644
血清 FoxO3a mRNA	2.332	0.832	0.752 ~ 0.912	0.780	0.897	0.677
二者联合	-	0.902	0.847 ~ 0.957	0.951	0.828	0.779

3 讨 论

aSAH 是严重危及生命安全的脑卒中类型,其发病率占脑血管疾病的 12% ~ 20%,具有极高的致死率,高达 10% ~ 25% 的患者在入院前死亡^[10]。血管介入和开颅夹闭是临床上目前使用最多的手术方式,虽

然医疗技术有所提高,但患者的预后情况仍不容乐观^[11-12]。目前,改良 Fisher 分级、Hung-Hess 分级是 aSAH 患者预后的主要评估指标,但该方法存在一定的主观弊端。因此,寻找敏锐有效的 aSAH 预后评估指标是当下研究的热点。目前,aSAH 的复杂机制尚未明晰,但有研究认为血脑屏障通透性增加、炎症反应、细胞凋亡和自噬是促进 aSAH 发生发展和预后不良的重要原因^[13-15]。

caveolae 家族有 Cav-1、Cav-2、Cav-3 3 种蛋白亚型,Cav-1 是其中主要的蛋白成分,其基因位于第 7 号染色体的 D7S522 基因座上,在脑组织内主要于神经内皮细胞、神经胶质细胞及神经元上表达,具有调节神经炎症反应、氧化应激、血脑屏障完整性、自由基形成

等功能,促进神经元突触再生及髓鞘修复等功能^[16]。Cav-1 水平低的急性缺血性脑卒中患者较 Cav-1 水平高的患者发生脑微出血的风险升高了 3 倍^[17]。已有研究证实,Cav-1 在急性脑梗死、动脉粥样硬化等血管疾病中扮演重要角色^[18-19]。本研究发现,aSAH 患者血清 Cav-1 表达水平较健康人降低,说明 Cav-1 参与 aSAH 病理过程。动物实验证实,在大鼠模型前脑室内注射微小 RNA-103-3p(miR-103-3p)抑制剂可增加 Cav-1 水平,血脑屏障通透性随之降低且神经功能也有所改善^[20]。张高娇等^[21]通过研究小鼠脑缺血再灌注损伤模型发现,Cav-1 siRNA 使小鼠脑组织中 Cav-1 蛋白表达下降,可以明显逆转人参皂苷 Rb1 的脑保护作用,说明 Cav-1 蛋白介导了人参皂苷 Rb1 对脑缺血再灌注损伤小鼠的脑保护作用。本结果显示,aSAH 预后不良患者血清 Cav-1 表达水平低于预后良好患者,Cav-1 水平高是 aSAH 患者预后的保护因素,说明 Cav-1 可能通过调控血管内皮细胞钙黏蛋白、抑制活性氮类释放及基质金属蛋白酶活性,使密封蛋白-5 重新分布,减少有害物质对血管内皮细胞的损伤,上调 Cav-1 水平,有助于维持血管内皮细胞间紧密连接完整性,减少血管内皮通透性,从而使血脑屏障破坏减轻,aSAH 患者预后情况也相应较好^[22]。

FoxO3a 是叉头框转录因子家族的 FoxO 蛋白成员,广泛分布于人体,其可被磷酸化、乙酰化和泛素化,在调控基因表达和细胞生物学过程中发挥重要作用,包括抑制细胞增殖、促进细胞凋亡,在细胞自噬中也起着重要作用^[23]。过度自噬和细胞凋亡可能是脑出血疾病的发展机制。FoxO3a 对自噬基因微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)、自噬相关蛋白 12(Atg12)等存在调控作用,其在自噬激活中有重要作用。以往研究证实,FoxO3a 高表达与脑出血发病有关,在脑出血动物模型中 FoxO3a 表达明显上升,通过靶向抑制 FoxO3a 能够对脑出血的神经功能起保护作用^[24-25]。本研究发现,aSAH 患者血清 FoxO3a mRNA 表达水平较健康人升高,且预后不良患者血清 FoxO3a mRNA 表达水平较预后良好患者升高,提示 FoxO3a mRNA 在 aSAH 的发生和患者术后恢复过程中发挥重要作用。FoxO3a mRNA 在 aSAH 疾病中的可能机制为激活细胞自噬和促进细胞凋亡,从而加剧神经损伤。另有研究发现,抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)/沉默信息调节因子 6(SIRT6)/FoxO3a 途径的激活可改善 SAH 大鼠的神经功能^[26]。陆飞宇等^[27]研究显示,通过在脑出血模型大鼠侧脑室注射 miR-132 模拟物后,大鼠神经功能有所改善,FoxO3a 表达减少,且表明 miR-132 在

脑出血模型大鼠中的保护机制可能是通过靶向 FoxO3a 并抑制自噬发生。本研究进一步分析发现,血清 FoxO3a mRNA 水平高是 aSAH 患者预后不良的危险因素,推测 FoxO3a 的表达增加,导致多种自噬基因表达增加,加重细胞自噬,从而加重神经损伤。本研究 ROC 曲线结果显示,血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 联合预测 aSAH 患者预后的 AUC 为 0.902,优于单一指标预测效能,说明监测血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 水平变化能够为临床 aSAH 患者预后评估提供参考。本研究多因素分析还发现,改良 Fisher 分级高、Hung-Hess 分级高是 aSAH 患者预后不良的危险因素,与张兰等^[28]研究结果一致。提示对于改良 Fisher 分级与 Hung-Hess 分级较高者临床应建立高危预警机制,加强干预、重点关注以降低预后不良风险。

综上所述,aSAH 患者血清 Cav-1 呈低表达、FoxO3a mRNA 呈高表达,二者与 aSAH 患者的预后情况有密切的联系,二者联合检测能够用于预后评估,对 aSAH 疾病的诊治和预后有重大意义。但本研究仍存在一些不足,将扩大样本量研究,进一步动态检测血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 的水平变化,为 aSAH 的诊治提供准确的参考依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李长宝:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;宋保新:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;沈俊岩:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张云鹏:进行统计学分析,课题设计

参考文献

- [1] Stauning AT,Eriksson F,Bennndorf G,et al. Mortality among patients treated for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Eastern Denmark 2017—2019[J]. Acta Neurochir (Wien), 2022, 164 (9): 2419-2430. DOI:10.1007/S00701-022-05303-W.
- [2] Yao H,Lv C,Luo F, et al. Plasma cellular prion protein concentrations correlate with severity and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2021, 523 (1): 114-119. DOI:10.1016/J.CCA.2021.09.010.
- [3] 谢倩,马荣,王建,等. 小窝蛋白-1 调节脑缺血损伤神经血管单元的保护机制研究[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56 (14): 1124-1130. DOI:10.11669/cpj.2021.14.003.
- Xie Q, Ma R, Wang J, et al. Protective mechanism of caveolin-1 regulating neurovascular unit in cerebral ischemia injury[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2021, 56 (14): 1124-1130. DOI: 10.11669/cpj.2021.14.003.
- [4] 王彩薇,王志宇,王胜奇,等. 小窝蛋白-1 在肿瘤发生发展中的作用[J]. 医学综述, 2020, 26 (24): 4851-4856. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.24.013.
- Wang CW, Wang ZY, Wang SQ, et al. Role of caveolin-1 in tumor initiation and progression[J]. Medical Recapitulate, 2020, 26 (24):

- 4851-4856. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.24.013.
- [5] Zhang X, Ramirez CM, Aryal B, et al. Cav-1 (Caveolin-1) deficiency increases autophagy in the endothelium and attenuates vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6):1510-1522. DOI:10.1161/ATVBAHA.120.314291.
- [6] 解丽,陈晓琳,王佳昱,等. SIRT1/FoxO3a 通路在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(4):482-485. DOI:10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.023.
- Xie L, Chen XL, Wang JY, et al. Research progress of SIRT1/FoxO3a pathway in central nervous system diseases [J]. *Stroke and Nervous Diseases*, 2021, 28(4):482-485. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.023.
- [7] 王思夷,肖瑶,李俊,等. 盐酸多奈哌齐对帕金森大鼠认知功能及大脑海马组织 Klotho, Akt 和 FoxO3a 表达的影响[J]. *毒理学杂志*, 2019, 33(3):178-182, 188. DOI:10.16421/j.cnki.1002-3127.2019.03.001.
- Wang SY, Xiao Y, Li J, et al. Effects of donepezil hydrochloride on cognitive function and expression of Klotho, Akt and Foxo3a in hippocampus of rats model of Parkinson disease [J]. *Journal of Toxicology*, 2019, 33(3):178-182, 188. DOI:10.16421/j.cnki.1002-3127.2019.03.001.
- [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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12):1006-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.004.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society, Neurovascular Intervention Group of Chinese Society of Neurology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of subarachnoid hemorrhage 2019 [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2019, 52(12):1006-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.004.
- [9] Waqas M, Malik N, Shamim MS, et al. Quality of life among patients undergoing decompressive craniectomy for traumatic brain injury using glasgow outcome scale extended and quality of life after brain injury scale [J]. *World Neurosurg*, 2018, 116(1):783-790. DOI:10.1016/j.wneu.2018.05.092.
- [10] 彭浩,陈健龙,刘朝晖,等. 血清和肽素、MMP-9 水平对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者手术治疗预后的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(9):874-879. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.003.
- Peng H, Chen JL, Liu CH, et al. Predictive value of serum copeptin and MMP-9 levels on surgical treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2020, 19(9):874-879. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.003.
- [11] 苏飞,陈博文,李向男,刘佳琦,陈扬. 利多卡因对大鼠蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的影响及脑保护作用机制研究[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(12):1252-1256, 1262. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.015.
- Su F, Chen BW, Li XN, et al. Effects of lidocaine on delayed cerebral vasospasm and cerebral protection in rats after subarachnoid hemorrhage [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(12):1252-1256, 1262. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.015.
- [12] 李斌本,王薇,汪惠,等. 右美托咪定在动脉瘤性蛛网膜下腔出血介入手术麻醉中的临床应用[J]. *中国临床医学*, 2019, 26(3):462-466. DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190144.
- Li BB, Wang W, Wang H, et al. Clinical application of dexmedetomidine in anesthesia for interventional surgery of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2019, 26(3):462-466. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190144.
- [13] Kumar BM, Gupta D, Singh A. The impact of aneurysmal subarachnoid hemorrhage on blood brain barrier permeability: What We Learnt [J]. *Neurol India*, 2021, 69(3):753-754. DOI: 10.4103/0028-3886.319205.
- [14] Ignacio KHD, Diestro JDB, Enriquez CAG, et al. Predictive value of hematologic inflammatory markers in delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2022, 160(1):296-306. DOI:10.1016/J.WNEU.2022.01.014.
- [15] 姬培培,伍艳春,张庆英,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血手术治疗后患者的不良预后因素评估[J]. *中国医药*, 2021, 16(12):1813-1817. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2021.12.013.
- Ji PP, Wu YC, Zhang QY, et al. Evaluation of poor prognostic factors in patients after surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *China Medicine*, 2021, 16(12):1813-1817. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2021.12.013.
- [16] Pakfetrat A, Delavarian Z, Mohtasham N, et al. Cathepsin-B and caveolin-1 gene expressions in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(4):2945-2951. DOI: 10.1007/S11033-022-07115-8.
- [17] Zhang J, Zhu W, Xiao L, et al. Lower serum caveolin-1 is associated with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 4(1):1-7. DOI: 10.1155/2016/9026787.
- [18] 李小琴,余广兰. 急性缺血性脑卒中患者血清 Cav-1 和 GDF-15 表达水平及对预后的评估价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(4):118-122, 127. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.023.
- Li XQ, Yu GL. Expression levels of serum Cav-1 and GDF-15 and their prognostic value in patients with acute ischemic stroke [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(4):118-122, 127. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.023.
- [19] Asami M, Ototake Y, Takamura N, et al. Abnormal inflammatory traits and downregulated caveolin-1 expression in monocytes of psoriasis patients may be associated with psoriatic inflammation and atherosclerosis [J]. *J Dermatol Sci*, 2022, 107(2):65-74. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2022.07.003.
- [20] Wang L, Zhao Y, Gang S, et al. Inhibition of miR-103-3p preserves neurovascular integrity through caveolin-1 in experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Neuroscience*, 2021, 461(1):91-101. DOI: 10.1016/J.NEUROSCIENCE.2021.03.007.
- [21] 张高娇,王蕊蕊,周佳,等. 小窝蛋白 Cav-1 介导人参皂苷 Rb1 对小鼠脑缺血再灌注损伤的脑保护作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(3):265-270. DOI:10.12092/j.issn.1009-2501.2020.03.004.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.003

论著·临床

特发性肺间质纤维化并发肺气肿的风险模型构建与评价

康冬梅, 高勇, 马继芳, 赵海

作者单位: 037003 山西省大同, 国药同煤总医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 赵海, E-mail: xuele813@163.com

【摘要】目的 探究特发性肺间质纤维化(IPF)并发肺气肿的临床特征并构建风险预测模型。**方法** 选取2017年6月—2021年4月于国药同煤总医院呼吸与危重症医学科就诊的IPF并发肺气肿患者66例为观察组,同期收治的单纯IPF患者72例为对照组。比较2组患者临床资料、动脉血气指标、肺功能指标;采用多因素Logistic回归分析IPF并发肺气肿的危险因素,使用筛选出的有价值变量构建列线图预测模型并进行模型评价。所有患者随访1年,比较2组患者生存情况。**结果** 观察组患者吸烟比例、反流性食管炎比例、干咳比例、白介素-4(IL-4)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、动脉血氧分压(PaO₂)水平及肺总量(TLC)、肺活量(VC)高于对照组 [$t(\chi^2)/P=7.845/0.005$ 、 $6.661/0.010$ 、 $4.246/0.039$ 、 $2.313/0.022$ 、 $3.011/0.003$ 、 $2.911/0.004$ 、 $3.744/<0.001$ 、 $2.016/<0.046$],而一氧化碳弥散量(D_LCO)低于对照组 ($t/P=3.653/<0.001$)。多因素Logistic回归分析结果显示,吸烟、反流性食管炎、IL-4高、TNF- α 高、PaO₂高、TLC高是IPF并发肺气肿的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.509(1.117\sim2.941)$ 、 $2.746(1.968\sim3.535)$ 、 $1.262(1.021\sim3.517)$ 、 $2.158(1.469\sim3.998)$ 、 $1.724(1.055\sim2.653)$ 、 $1.396(1.116\sim2.240)$], P 均 <0.05], D_LCO高是其保护因素 [$OR(95\%CI)=0.717(0.346\sim0.966)$], $P=0.018$]。基于7项独立预测因素建立的列线图模型验证结果显示,受试者工作特征曲线下面积为0.846, C-index指数为0.835, Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示出较好的拟合度 ($P=0.832$), 且具有较高的净获益值。随访结果显示,2组患者1年生存率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 吸烟、反流性食管炎、IL-4、TNF- α 、PaO₂、TLC、D_LCO是IPF并发肺气肿的影响因素,其所构建的列线图预测模型能够简便快捷地预测并发肺气肿风险。

【关键词】 特发性肺间质纤维化;肺气肿;临床特征;影响因素;列线图**【中图分类号】** R563.1⁺3;R563.3**【文献标识码】** A

Establishment and evaluation of risk model of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis complicated with emphysema

Kang Dongmei, Gao Yong, Ma Jifang, Zhao Hai. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sinopharm Tongmei General Hospital, Shanxi Province, Datong 037003, China

Corresponding author: Zhao Hai, E-mail: xuele813@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) complicated with emphysema and build a risk prediction model. **Methods** From June 2017 to April 2021, 66 patients with IPF complicated with emphysema who were treated in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Sinopharm Tongmei General Hospital were selected as the observation group, and 72 patients with simple IPF who were treated in the same period were selected as the control group. The clinical data, arterial blood gas index and pulmonary function index of the two groups were compared; Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of IPF complicated with emphysema, and the nomogram prediction model was constructed using the selected valuable variables and the model was evaluated. All patients were followed up for 1 year, and the survival of the two groups was compared. **Results** The proportion of smoking, reflux esophagitis, dry cough, interleukin-4 (IL-4) and tumor necrosis factor in the observation group α (TNF- α), The level of arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), total lung capacity (TLC) and vital capacity (VC) were higher than those in the control group [$t(\chi^2)/P=7.845/0.005$, $6.661/0.010$, $4.246/0.039$, $2.313/0.022$, $3.011/0.003$, $2.911/0.004$, $3.744/<0.001$, $2.016/<0.046$], while carbon monoxide dispersion (D_LCO) was lower than that in the control group ($t/P=3.653/<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that smoking, reflux esophagitis, high IL-4, TNF- α High PaO₂, high TLC are independent risk factors of IPF complicated with emphysema [$OR(95\%CI)=1.509(1.117\sim2.941)$, $2.746(1.968\sim3.535)$, $1.262(1.021\sim$

3.517), 2.158 (1.469 – 3.998), 1.724 (1.055 – 2.653), 1.396 (1.116 – 2.240), all $P < 0.05$], and high D_LCO is a protective factor [OR (95% CI) = 0.717 (0.346 – 0.966), $P = 0.018$]. The validation results of the nomogram model based on seven independent predictors showed that the area under the working characteristic curve of the subjects was 0.846, the C-index was 0.835, and the Hosmer Lemeshow goodness of fit test showed a good degree of fit ($P = 0.832$), with a high net benefit value. The follow-up results showed that there was no significant difference in 1-year survival rate between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion Smoking, reflux esophagitis, IL-4, TNF- α , PaO_2 , TLC and D_LCO are the influencing factors of IPF complicated with emphysema, and the nomogram prediction model constructed by them can simply and quickly predict the risk of complicated emphysema.

[Key words] Idiopathic pulmonary fibrosis; Emphysema; Clinical features; Influence factor; Nomogram

特发性肺间质纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种弥漫性致纤维化的肺部炎性反应性疾病, 主要病理表现为慢性炎性反应性疾病和间质纤维化^[1-2]。多数学者认为 IPF 病因是肺泡上皮细胞受损过度修复, 细胞外基质沉积, 进而引发周围肺组织纤维化^[3-4]。肺气肿是一种以终末细支气管弹性减退为主要特征的病理性改变, 肺功能减退, 残气量增加, 并伴有乏力、咳嗽、胸闷等表现^[5]。IPF 并发肺气肿临床较为少见, 不同于 IPF 与肺气肿的综合征, 通常预后较差, 患者生活质量严重降低^[6]。目前临床研究多集中于肺纤维化合并肺气肿或单纯 IPF 方面^[7-8], IPF 并发肺气肿的研究鲜见报道。故本研究比较 IPF 并发肺气肿患者与单纯 IPF 患者临床特征, 分析 IPF 并发肺气肿的影响因素并构建预测模型, 以期丰富 IPF 并发肺气肿临床资料, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 6 月—2021 年 4 月于国药同煤总医院呼吸与危重症医学科就诊的 IPF 并发肺气肿患者 66 例为观察组, 选取同期收治的单纯 IPF 患者 72 例为对照组。观察组患者吸烟比例、反流性食管炎比例、干咳比例、白介素 4 (IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 而 2 组患者性别、年龄、BMI、病程、临床分期、其他合并症及临床表现、既往手术史、脑梗死史、家族遗传史、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞 (WBC)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 等资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准 (审批号 201705360234), 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 (1) 纳入标准: ①符合“特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识”^[9] 中 IPF 的诊断标准, 且经高分辨 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 确诊; ②均进行 HRCT 检查及肺功能检查; ③临床资料完整。 (2) 排除标准: ①合并其他呼吸系统疾病者; ②严重肝肾功能障碍者; ③患有精神障碍

疾病或神经系统疾病者; ④传染性疾病者; ⑤心功能不全、出血性疾病者。

表 1 对照组和观察组患者临床资料比较

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

项 目	对照组 ($n = 72$)	观察组 ($n = 66$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男 48 (66.67) 女 24 (33.33)	39 (59.09) 27 (40.91)	0.848	0.357
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.29 $\pm$ 18.67	63.45 $\pm$ 16.92	0.605	0.546
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.63 $\pm$ 5.41	24.15 $\pm$ 5.32	0.525	0.601
病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	1.52 $\pm$ 0.46	1.43 $\pm$ 0.38	1.247	0.215
临床分期[例(%)]	I 期 18 (25.00) II 期 42 (58.33) III 期 12 (16.67)	14 (21.21) 34 (51.52) 18 (27.27)	2.286	0.319
吸烟史[例(%)]	46 (63.89)	56 (84.85)	7.845	0.005
合并症[例(%)]	高血压 45 (62.50) 糖尿病 41 (56.94) 慢性肾脏疾病 38 (52.78) 反流性食管炎 30 (41.67) 冠心病 14 (19.44)	34 (51.52) 32 (48.48) 32 (48.48) 42 (63.64) 9 (13.64)	1.698 0.989 0.254 6.661 0.836	0.193 0.320 0.614 0.010 0.360
既往手术史[例(%)]	17 (23.61)	14 (21.21)	0.114	0.736
脑梗死史[例(%)]	10 (13.89)	6 (9.09)	0.773	0.379
家族遗传史[例(%)]	3 (4.17)	2 (3.03)	0.127	0.721
临床表现[例(%)]	干咳 31 (43.06) 胸闷 39 (54.17) 气短 42 (58.33) 喘息 32 (44.44)	40 (60.61) 45 (68.18) 45 (68.18) 39 (59.09)	4.246 2.840 1.434 2.957	0.039 0.092 0.231 0.085
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	4.63 $\pm$ 0.98	4.95 $\pm$ 1.02	1.879	0.062
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	6.67 $\pm$ 1.49	7.23 $\pm$ 1.86	1.959	0.052
NSE ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	15.84 $\pm$ 3.94	17.16 $\pm$ 5.68	1.597	0.113
IL-4 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	68.95 $\pm$ 18.52	76.41 $\pm$ 19.36	2.313	0.022
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	13.11 $\pm$ 3.95	15.24 $\pm$ 4.36	3.011	0.003

1.3 观测指标与方法

1.3.1 动脉血气指标检测: 收集患者入院时初次测定的氧分压 (PaO_2)、二氧化碳分压 ($PaCO_2$)、乳酸 (Lac)。所用仪器为全自动血气分析仪 (深圳市西尔曼科技有限公司, 西尔曼 G-100)。

1.3.2 肺功能指标检测: 患者入院后均采用肺功能检

测仪(日本捷斯特公司,型号:HI10)测定用力肺活量(FVC)占预计值百分比、第1秒用力呼气容积(FEV₁)占预计值百分比、1秒率占预计值百分比(FEV₁/FVC)、肺总量(TLC)占预计值百分比、肺活量(VC)占预计值百分比、一氧化碳弥散量(D_LCO)占预计值百分比、残气量(RV)占预计值百分比。

1.3.3 实验室指标检测:患者入院时抽取外周静脉血5 ml,采用酶联免疫吸附法检测血清CRP、NSE、TNF-α,所用仪器为Kayto RT-6000酶标仪,试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司;采用西门子ADVIA 2120全自动血细胞分析仪检测血清WBC,采用免疫比浊法检测血清IL-4,试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3.4 随访预后情况:随访2组患者治疗后1年生存情况,并采用Kaplan-Meier法进行比较。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件统计分析数据。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;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Logistic回归分析IPF并发肺气肿的影响因素;采用R软件(R3.3.2)和软件包rms构建IPF并发肺气肿的列线图预测模型,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)、校准曲线和临床决策曲线评价模型的区分度、准确度和净获益值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组动脉血气指标比较 观察组患者PaO₂水平高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),而2组患者PaCO₂、Lac比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 对照组和观察组患者动脉血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of arterial blood gas indicators between the control group and the observation group

组 别	例数	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	Lac (mmol/L)
对照组	72	58.22 ± 11.68	47.52 ± 10.76	1.76 ± 0.56
观察组	66	64.32 ± 12.94	44.38 ± 9.17	1.62 ± 0.42
t 值		2.911	1.850	1.650
P 值		0.004	0.067	0.101

2.2 2组肺功能指标比较 观察组TLC、VC高于对照组,而D_LCO低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2组患者FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、RV比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.3 影响IPF并发肺气肿的多因素Logistic回归分析

表3 对照组和观察组患者肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of pulmonary function between control group and observation group

项 目	对照组($n=72$)	观察组($n=66$)	t 值	P 值
FVC(%)	68.87 ± 17.63	73.26 ± 19.51	1.389	0.167
FEV ₁ (%)	73.29 ± 13.15	75.65 ± 16.89	0.920	0.359
FEV ₁ /FVC(%)	103.64 ± 7.59	105.32 ± 9.86	1.127	0.262
TLC(%)	63.25 ± 8.61	69.43 ± 10.74	3.744	<0.001
VC(%)	64.46 ± 18.27	70.93 ± 19.43	2.016	0.046
D _L CO(%)	56.74 ± 14.58	48.26 ± 12.49	3.653	<0.001
RV(%)	68.73 ± 14.33	72.06 ± 15.24	1.323	0.188

以是否并发肺气肿为因变量(是=1,否=0),以吸烟(是=1,否=0)、反流性食管炎(是=1,否=0)、干咳(是=1,否=0)、IL-4(>72 ng/L=1,≤72 ng/L=0)、TNF-α(>14 ng/L=1,≤14 ng/L=0)、PaO₂(>61 mmHg=1,≤61 mmHg=0)、TLC(>66%=1,≤66%=0)、VC(>68%=1,≤68%=0)、D_LCO(<52%=1,≥52%=0)作为自变量,进行多因素逐步Logistic回归分析,结果显示,吸烟、反流性食管炎、IL-4高、TNF-α高、PaO₂高、TLC高是IPF并发肺气肿的独立危险因素,D_LCO高是其保护因素($P < 0.05$),见表4。

表4 影响IPF并发肺气肿的多因素Logistic回归分析

Tab. 4 Multifactor Logistic Regression Analysis of the Factors Affecting IPF Complicated with Emphysema

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
吸烟	0.411	0.363	1.285	0.003	1.509	1.117 ~ 2.941
反流性食管炎	1.010	0.887	1.297	0.027	2.746	1.968 ~ 3.535
干咳	0.662	0.543	1.485	0.059	1.938	0.726 ~ 2.068
IL-4 高	0.233	0.199	1.367	0.022	1.262	1.021 ~ 3.517
TNF-α 高	0.769	0.712	1.167	0.035	2.158	1.469 ~ 3.998
PaO ₂ 高	0.545	0.428	1.619	0.006	1.724	1.055 ~ 2.653
TLC 高	0.334	0.234	2.033	0.009	1.396	1.116 ~ 2.240
VC 高	0.909	0.675	1.815	0.062	2.483	0.730 ~ 3.744
D _L CO 高	-0.333	0.279	1.422	0.018	0.717	0.346 ~ 0.966

2.4 IPF并发肺气肿的风险列线图预测模型构建 根据多因素Logistic回归分析结果构建IPF并发肺气肿的风险列线图预测模型,见图1。IPF并发肺气肿风险随着IL-4、TNF-α、PaO₂、TLC的增大而增加,且合并反流性食管炎、吸烟患者风险更高,而D_LCO的升高则会降低发病风险。

2.5 构建IPF并发肺气肿的风险列线图预测模型效能评价 ROC曲线分析显示,该模型的一致性指数(concordance index, C-index)为0.835(95% CI 0.762 ~ 0.898),AUC为0.846(95% CI 0.776 ~ 0.931),以上结果显示该预测模型区分度较好,对IPF并发肺气肿

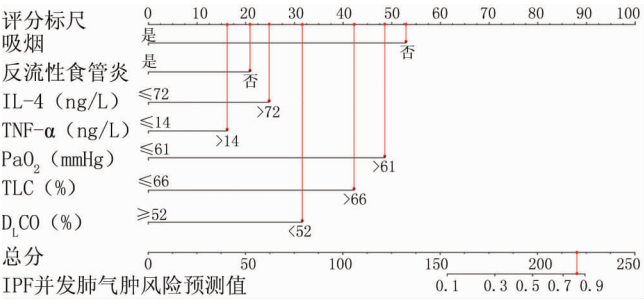


图 1 IPF 并发肺气肿的风险列线图预测模型

Fig. 1 Prediction model of risk histogram of IPF complicated with emphysema

的预测精度较高,见图 2。通过模型校准曲线分析可知,列线图模型预测几率较好拟合实际几率,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示 $\chi^2 = 1.574, P = 0.832$,差异无统计学意义,见图 3。临床决策曲线显示,模型远离极端曲线,净获益率高,提示此列线图评分预测模型工作效果良好,与实际风险发生几率具有较高的一致性,见图 4。

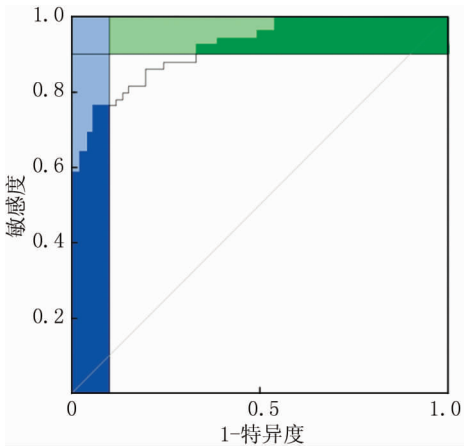


图 2 列线图预测模型的 ROC 曲线

Fig. 2 nomogram ROC curve of prediction model

2.6 生存曲线分析 对患者进行 1 年随访,无失访病例,以患者死亡为终点事件,Kaplan-Meier 生存分析结果显示,观察组患者随访期间死亡 28 例,存活 38 例,生存率为 57.58%;对照组患者随访期间死亡 25 例,存活 47 例,生存率为 65.28%。观察组生存率低于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.864, P = 0.353$),见图 5。

3 讨论

IPF 的特征是病因不明的进行性肺实质纤维化,主要病变部位集中在肺部,预后不良率较高,且个别患

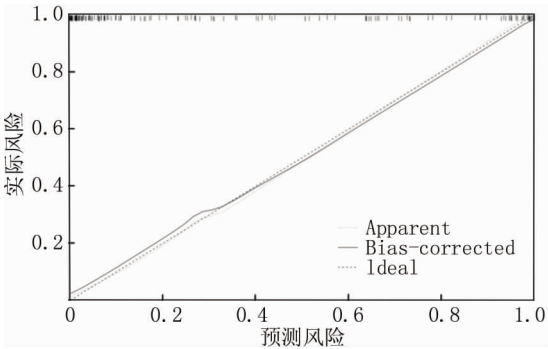


图 3 列线图预测模型的校准曲线

Fig. 3 Calibration curve of the nomogram prediction model

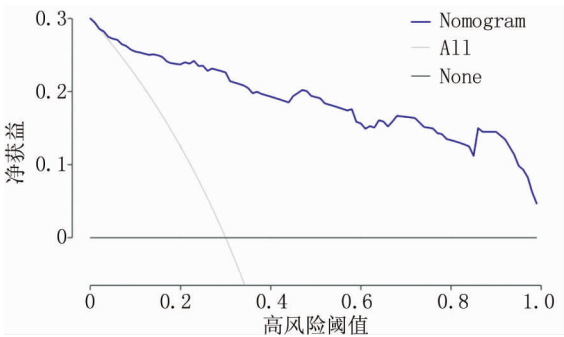


图 4 列线图预测模型的临床决策曲线

Fig. 4 Nomogram clinical decision curve of prediction model

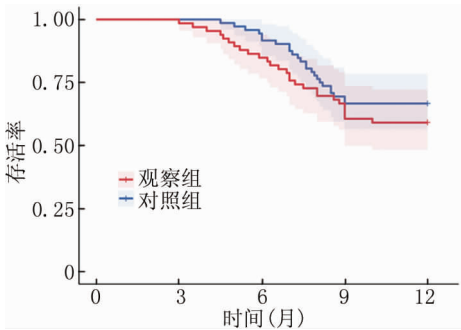


图 5 2 组患者生存曲线分析

Fig. 5 Analysis of survival curve of two groups of patients

者病程较长^[10],临床表现为胸闷、呼吸困难、呼吸道反复感染。研究表明^[11],高龄人群更易感染 IPF。肺气肿属于肺部疾病常见合并症,对 IPF 患者的病情及预后产生不利影响,长期吸入有害气体、支气管炎、支气管哮喘等多种原因均可引发肺气肿^[12-14]。IPF 并发肺气肿不仅严重降低患者的生活质量,且极易引发肺源性心脏病、肺栓塞等疾病,加重肺功能损伤,危及患者生命^[15-16]。目前 IPF 并发肺气肿的相关报道较为罕见,因此本研究探讨了 IPF 并发肺气肿的临床特征及

危险因素,以期为临床 IPF 并发肺气肿的防治提供一定参考。

影响 IPF 并发肺气肿的因素很多,多项文献报道并发肺气肿与吸烟关系密切,吸烟指数越高的患者更易并发肺气肿^[17-19],本研究结果与之一致,分析其可能原因是,香烟中的尼古丁等成分会导致肺组织氧化损伤,引起支气管腔狭窄甚至阻塞,致使肺泡内空气残留,增加肺泡压力,进而导致肺泡破裂或病变^[20]。林敏杰等^[21]研究表明,吸烟是肺气肿和 IPF 共同的危险因素。吸烟时产生的一氧化碳等物质不仅可引起肺损伤、肺气肿,还会促使细胞外基质与胶原大量分泌,进而引起 IPF。吴苏佶等^[22]研究指出,反流性食管炎患者长期微量胃酸或胆汁反流,极易进入气管,刺激肺组织,增大 IPF 发生风险,也存在一定几率诱发肺气肿。TNF- α 为炎性调节因子,与肺泡上皮细胞受体结合可引起细胞凋亡、坏死,加重肺部炎症反应,破坏气管壁,诱发肺气肿^[23]。IL-4 在免疫系统中起重要作用,肺损伤刺激 IL-4 的分泌,IL-4 又反过来刺激纤维细胞增殖,陷入恶性循环,在加重肺损伤程度的同时导致肺泡壁增厚,进一步导致肺功能下降^[24]。刘薇等^[25]研究结果显示,PaO₂ 是反映外呼吸状况及肺毛细血管摄取氧气情况的指标,IPF 患者因肺部纤维化导致氧气无法进入血管,可引起 PaO₂ 升高,而并发肺气肿患者因肺部血管受压或病变,进一步增大了 PaO₂ 水平,且过高的 PaO₂ 水平也会干扰患者预后,导致患者预后不良。本研究显示,观察组患者 TLC 显著高于对照组,而 D_LCO 显著低于对照组,可能原因是肺纤维化的发生减缓了肺气肿时小气道的闭陷,两者对弥散功能的影响相互叠加。肺气肿与 IPF 同时发生时,会导致可正常工作的肺泡毛细血管数量减少,进而导致气体交换面积减小,因此,IPF 并发肺气肿患者临床表现为严重呼吸困难,即 D_LCO 值明显降低,与张威等^[26]研究结果相似。

列线图预测模型是评估事件发生几率、将多因素结果以图形化描述的一种评分系统。本研究整合吸烟、反流性食管炎、IL-4、TNF- α 、PaO₂、TLC、D_LCO 等 7 个方便获取的预测变量,建立了 IPF 并发肺气肿的列线图预测模型,通过 ROC 曲线、校准曲线和临床决策曲线,证实了预测模型区分度和校准度较高,且具有较高的净获益值。研究中对 2 组患者均进行了 1 年随访,结果发现,观察组生存率低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),提示肺气肿的发生对于 IPF 患者 1 年生存率影响不大。

综上所述,吸烟、反流性食管炎、IL-4 高、TNF- α

高、PaO₂ 高、TLC 高是 IPF 并发肺气肿的独立危险因素,D_LCO 高是其保护因素。以上述影响因素构建的列线图模型能够简便快捷地预测并发肺气肿风险,为临床个性化治疗提供参考。本研究不足之处在于所纳入研究对象均来源于单个中心,所收集的潜在预测变量种类受临床实际限制;本研究为回顾性研究,且纳入患者病例较少,日后仍需进一步扩大样本量,进行前瞻性、多中心的研究进行探讨。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

康冬梅:设计研究方案、数据获取、撰写论文;高勇:文献调研与整理、分析数据;马继芳:分析数据、论文修改;赵海:课题设计、论文审核

参考文献

- [1] Niel C, Ricordel C, Guy T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis diagnosed concomitantly with diffuse squamous cell lung cancer on surgical lung biopsy: a case report[J]. J Med Case Rep, 2021, 15(1): 595. DOI: 10.1186/s13256-021-03177-7.
- [2] 李振华. 特发性肺间质纤维化诊治进展[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(5): 353-356. DOI: 10.19538/j. nk2020050101. Li ZH. Progress in diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2020, 40(5): 353-356. DOI: 10.19538/j. nk2020050101.
- [3] Lei S, Li X, Xie Y, et al. Clinical evidence for improving exercise tolerance and quality of life with pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Rehabil, 2022, 36(8): 999-1015. DOI: 10.1177/02692155221095481.
- [4] Chen IC, Liu YC, Wu YH, et al. Evaluation of proteasome inhibitors in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Cells, 2022, 11(9): 1543. DOI: 10.3390/cells11091543.
- [5] 胡凤英, 马祥, 黄勇. 红细胞分布宽度与肺纤维化合并肺气肿病情相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(7): 962-964. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 07. 027. Hu FY, Ma X, Huang Y. Correlation between red blood cell distribution width and pulmonary fibrosis complicated with emphysema[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2021, 18(7): 962-964. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 07. 027.
- [6] Gürtin Kaya A, Özyürek BA, Sahin Özdemirel T, et al. Prognostic significance of red cell distribution width in idiopathic pulmonary fibrosis and combined pulmonary fibrosis emphysema[J]. Med Princ Pract, 2021, 30(2): 154-159. DOI: 10.1159/000511106.
- [7] Tanabe N, Kaji S, Sato S, et al. A homological approach to a mathematical definition of pulmonary fibrosis and emphysema on computed tomography[J]. J Appl Physiol, 2021, 131(2): 601-612. DOI: 10.1152/jappphysiol. 00150. 2021.
- [8] Takahashi T, Terada Y, Pasque MK, et al. Clinical features and outcomes of combined pulmonary fibrosis and emphysema after lung transplantation[J]. Chest, 2021, 160(5): 1743-1750. DOI: 10.1016/j. chest. 2021. 06. 036.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化

- 诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 427-432. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2016. 06. 005.
- Collaborative Group for Pulmonary Interstitial Disease, the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in China[J]. Chin J Tubercul Respir Dis, 2016, 39(6): 427-432. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2016. 06. 005.
- [10] Tomassetti S, Ravaglia C, Wells AU, et al. Prognostic value of transbronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study[J]. Lancet Resp Med, 2020, 8(8): 786-794. DOI: 10. 1016/S2213-2600(20)30122-3.
- [11] Kheirollahi V, Khadim A, Kiliaris G, et al. Transcriptional profiling of insulin-like growth factor signaling components in embryonic lung development and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Cells-basel, 2022, 11(12): 1973. DOI: 10. 3390/cells11121973.
- [12] 丁丽丽, 蔡暖暖, 陈丽瑾, 等. 血清 HMGB1、LTBP2、AGE/RAGEs 水平与特发性肺纤维化患者肺功能及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(5): 470-475. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 05. 008.
- Ding LL, Cai NN, Chen LJ, et al. The relationship between serum HMGB1, LTBP2, AGE/RAGEs levels and pulmonary function and prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(5): 470-475. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 05. 008.
- [13] Buendia-Roldan I, Palma-Lopez A, Chan-Padilla D, et al. Risk factors associated with the detection of pulmonary emphysema in older asymptomatic respiratory subjects[J]. Bmc Pulm Med, 2020, 20(1): 164. DOI: 10. 1186/s12890-020-01204-9.
- [14] 宫莉莉, 鲍沈平, 李鹏飞. 肺癌合并间质性肺疾病临床特征及外科治疗[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(4): 385-388, 391. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 04. 09.
- Gong LL, Bao SP, Li PF, et al. Analysis of clinical features and surgical treatment of lung cancer combined with interstitial lung disease[J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2021, 49(4): 385-388, 391. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 04. 09.
- [15] 王伟, 车春莉. 大气细颗粒物的暴露对特发性肺间质纤维化发病机制的影响[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(11): 1759-1762. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2021. 11. 033.
- Wang W, Che CL. Effects of exposure to fine particulate matter on the pathogenesis of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2021, 26(11): 1759-1762. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2021. 11. 033.
- [16] 赵稳, 汪延生, 余治奇, 等. 刘明. 间质性肺疾病 811 例临床特征分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(5): 363-364. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2020. 05. 013.
- [17] Morichika D, Taniguchi A, Oda N, et al. Loss of IL-33 enhances elastase-induced and cigarette smoke extract-induced emphysema in mice[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 150. DOI: 10. 1186/s12931-021-01705-z.
- [18] Hadzic S, Wu CY, Gredic M, et al. The effect of long-term doxycycline treatment in a mouse model of cigarette smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension[J]. Am J Physiol-lung C, 2021, 320(5): L903-L915. DOI: 10. 1152/ajplung. 00048. 2021.
- [19] 付国强, 王建宇, 姚家久, 等. 急性百草枯中毒患者血清程序性死亡因子 1 水平变化及与肺纤维化的相关性[J]. 中国医药, 2021, 16(3): 369-372. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 03. 012.
- Fu GQ, Wang JY, Yao JJ, et al. Changes of serum programmed death-1 level in patients with acute paraquat poisoning and its correlation with pulmonary fibrosis[J]. China Medicine, 2021, 16(3): 369-372. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 03. 012.
- [20] Mallampalli RK, Li X, Jang JH, et al. Cigarette smoke exposure enhances transforming acidic coiled-coil-containing protein 2 turnover and thereby promotes emphysema[J]. Jci Insight, 2020, 5(2): e125895. DOI: 10. 1172/jci. insight. 125895.
- [21] 林敏杰, 张英为, 陈露露, 等. 肺纤维化合并肺气肿与特发性肺纤维化临床特点的比较[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(6): 548-553. DOI: 10. 7507/1671-6205. 201911017.
- Lin MJ, Zhang YW, Chen LL, et al. Comparison of the clinical features of combined pulmonary fibrosis and emphysema and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020, 19(6): 548-553. DOI: 10. 7507/1671-6205. 201911017.
- [22] 吴苏估, 魏毅, 石俊青, 等. 肺纤维化合并肺气肿综合征的临床特征与危险因素分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(1): 4-11. DOI: 10. 7507/1671-6205. 201909048.
- Wang SJ, Wei Y, Shi JQ, et al. Clinical characteristics and risk factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021, 20(1): 4-11. DOI: 10. 7507/1671-6205. 201909048.
- [23] Qiu SL, Sun QX, Zhou JP, et al. IL-27 mediates anti-inflammatory effect in cigarette smoke induced emphysema by negatively regulating IFN- γ producing cytotoxic CD8⁺ T cells in mice[J]. Eur J Immunol, 2022, 52(2): 222-236. DOI: 10. 1002/eji. 202049076.
- [24] Liu JJ, Liu L, Mu HH, et al. Transfer of invitro CD4⁺ T cells with hypomethylation of perforin promoter into rats' abdomens causes autoimmune emphysema[J]. Copd, 2022, 19(1): 255-261. DOI: 10. 1080/15412555. 2022. 2072720.
- [25] 刘薇, 张玲, 鲍洁, 等. 特发性肺间质纤维化患者预后不良的影响因素及预测价值[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(4): 426-429. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2022. 04. 004.
- Liu W, Zhang L, Bao J, et al. Influencing factors and predictive value of poor prognosis in patients with idiopathic pulmonary interstitial fibrosis[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2022, 37(4): 426-429. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2022. 04. 004.
- [26] 张威, 聂秀红, 杨强, 等. 肺间质纤维化合并肺气肿的影响因素分析及其风险预测评估模型的建立[J]. 医学综述, 2020, 26(22): 4557-4561, 4567. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2020. 22. 035.
- Zhang W, Nie XH, Yang Q, et al. Analysis of influencing factors and risk prediction model establishment of pulmonary interstitial fibrosis complicated with emphysema[J]. Medical Recapitulate, 2020, 26(22): 4557-4561, 4567. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2020. 22. 035.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.004

论著·临床

阿托伐他汀对老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 Hb、NLR、PLR 及骨代谢指标的影响

赵海燕, 张慧莉, 汪晓妹, 马凯霞

作者单位: 810000 西宁, 青海大学附属医院内分泌与代谢病科

通信作者: 赵海燕, E-mail: zhaohaiyan8302@126.com

【摘要】目的 观察阿托伐他汀对老年 2 型糖尿病(T2DM)合并骨质疏松(OP)患者血清血红蛋白(Hb)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板淋巴细胞比值(PLR)、骨密度(BMD)及骨代谢指标的影响。**方法** 选取 2020 年 11 月—2021 年 12 月青海大学附属医院内分泌与代谢病科收治 T2DM 合并 OP 患者 142 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 71 例。对照组给予唑来膦酸(ZOL)治疗,观察组行 ZOL 联合阿托伐他汀治疗,检测 2 组患者治疗前后血清 Hb、NLR、PLR、骨代谢指标[骨钙素(BGP)、骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)、血清钙(S-Ca)、N 端中段骨钙素(N-MID-OT)]、BMD、骨痛 VAS 评分,并比较 2 组不良反应发生情况。**结果** 治疗 6 个月后,观察组血清 Hb 高于对照组, NLR、PLR 水平低于对照组($t/P=5.250/ <0.001, 2.870/0.002, 6.910/0.001$);观察组 B-ALP、N-MID-OT 低于对照组, BGP 水平高于对照组($t=7.450, 8.696, 14.376, P$ 均 <0.001);观察组腰椎(L_{2-4})和髋关节 BMD 均高于对照组, VAS 评分低于对照组($t/P=2.009/0.039, 2.099/0.019, 21.921/ <0.001$);2 组治疗期间不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿托伐他汀治疗老年 T2DM 合并 OP 患者疗效明确,安全性好,可明显降低骨痛程度,提高 BMD,改善骨代谢指标及血清 Hb、NLR、PLR 水平。

【关键词】 糖尿病, 2 型;骨质疏松;阿托伐他汀;唑来膦酸;老年人

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

Effects of atorvastatin on serum Hb, NLR, PLR and bone metabolism in elderly type 2 diabetes patients with osteoporosis Zhao Haiyan, Zhang Huili, Wang Xiaomei, Ma Kaixia. Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Qinghai University Affiliated Hospital, Qinghai Province, Xining 810000, China

Corresponding author: Zhao Haiyan, E-mail: zhaohaiyan8302@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of atorvastatin on serum hemoglobin (Hb), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), bone mineral density (BMD) and bone metabolism in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis (OP). **Methods** One hundred and forty two patients with T2DM combined with OP were selected from November 2020 to December 2021 in the Department of Endocrinology and Metabolism of the Affiliated Hospital of Qinghai University. They were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 71 patients in each group. The control group was treated with zoledronic acid (ZOL), and the observation group was treated with ZOL combined with atorvastatin. The serum Hb, NLR, PLR, bone metabolic indicators (BGP, B-ALP, S-Ca, N-MID-OT), BMD, and bone pain VAS scores of the patients in the two groups were measured before and after treatment, and the adverse reactions in the two groups were compared. **Results** After 6 months of treatment, the serum Hb in the observation group was higher than that in the control group, and the levels of NLR and PLR were lower than those in the control group ($t/P=5.250/ <0.001, 2.870/0.002, 6.910/0.001$). B-ALP and N-MID-OT in the observation group were lower than those in the control group, while the BGP level was higher than that in the control group ($t=7.450, 8.696, 14.376, P <0.001$). BMD of lumbar spine (L_{2-4}) and hip joint in the observation group were higher than those in the control group, and VAS scores were lower than those in the control group ($t/P=2.009/0.039, 2.099/0.019, 21.921/ <0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion**

Atorvastatin has clear efficacy and good safety in the treatment of elderly T2DM patients with OP, which can significantly reduce the degree of bone pain, increase BMD, improve bone metabolism indicators and serum Hb, NLR, PLR levels.

【Key words】 Diabetes, type 2; Osteoporosis; Atorvastatin; Zoledronic acid sodium; Elderly

近年来,老年 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者群体不断扩大,因而导致的心脑血管疾病、糖尿病肾病、骨质疏松(osteoporosis, OP)等疾病不断增多^[1-2]。OP 作为糖尿病(DM)的慢性并发症之一,主要是由于糖、骨代谢之间的反馈环路异常所致。慢性炎症反应是 T2DM、胰岛素抵抗及 OP 的重要发病机制之一,所以对于 T2DM 合并 OP 患者,慢性炎症反应在其发病中的作用更加突显^[3]。血小板淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)被认为是多种慢性疾病发生、进展的预测指标^[4]。有研究表明,NLR、PLR 对 OP 有一定的预测价值^[5]。多项研究发现,贫血及血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平与骨密度(bone mineral density, BMD)、OP 存在密切的关系^[6-7]。唑来膦酸(ZOL)可抑制破骨细胞活性和骨吸收,但其在 T2DM 合并 OP 中疗效较低。阿托伐他汀是常用的降脂药物,报道显示^[8],阿托伐他汀除可用于预防和治疗动脉粥样硬化外,还可发挥促进骨形成的作用。故本研究旨在探讨 ZOL 联合阿托伐他汀对老年 T2DM 合并 OP 患者血清 Hb、NLR、PLR、骨代谢指标的影响及作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 11 月—2021 年 12 月青海大学附属医院内分泌与代谢病科收治 T2DM 合并 OP 患者 142 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 71 例。对照组男 31 例,女 40 例,年龄 60~75 (68.36±6.54)岁;病程 1~4 (2.43±0.26)年;体质指数(BMI) 19~26 (22.87±3.71) kg/m²;亚洲人骨质疏松自我筛查(OSTA)指数为 2.46±0.65;合并多种糖尿病并发症 24 例;高血压 17 例,高脂血症 21 例,冠心病 10 例;有糖尿病家族史 14 例;吸烟史 9 例,饮酒史 6 例。观察组男 34 例,女 37 例,年龄 60~76 (71.37±7.40)岁;病程 1~4 (2.35±0.28)年;BMI 19~26 (22.73±3.65) kg/m²;OSTA 指数为 2.47±0.64;合并多种糖尿病并发症 25 例;高血压 16 例,高脂血症 22 例,冠心病 9 例;有糖尿病家族史 15 例;吸烟史 11 例,饮酒史 6 例。2 组患者临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(审批号 AF-RHEC-0133-01),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年龄≥60 岁;②女性患者已绝经;③符合美国糖尿病协会(ADA)制定的 2 型糖尿病相关标准^[9],空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L 和/或餐后 2 h 血糖(2 h PG)≥11.1 mmol/L;

④符合“原发性骨质疏松症诊治指南”诊断标准^[10],其 L₂₋₄骨密度测量值均 T≤-2.5 SD。(2)排除标准:①合并精神疾病或癫痫病史;②合并重要器官功能严重异常者;③患有影响骨代谢的疾病,如甲状腺、性腺疾病;④近期服用过激素类、钙剂、维生素 D 等药物治疗者。

1.3 治疗方法 结合患者既往病史、现病史及检查结果对症治疗,同时配合低糖饮食、有氧运动指导;2 组均给予甘精胰岛素注射液[赛诺菲(北京)制药有限公司],初始剂量 0.2 U·kg⁻¹·d⁻¹皮下注射,睡前 1 次;门冬胰岛素注射液[诺和诺德(中国)制药有限公司],初始剂量 0.1 U·kg⁻¹·d⁻¹,3 餐前皮下注射,胰岛素剂量根据患者血糖水平变化每 2~3 d 调整。对照组患者联合使用唑来膦酸注射液(正大天晴药业集团股份有限公司) 5 mg+生理盐水 250 ml 静脉滴注,嘱患者多饮水。观察组在对照组基础上联合阿托伐他汀钙(宁波科尔康美诺华药业有限公司),初始剂量 10 mg/次口服,每天 1 次,根据患者病情变化增加用药剂量,但不高于 80 mg/d。2 组患者均持续治疗 6 个月。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 Hb、NLR、PLR 指标检测:治疗前及治疗 6 个月后,2 组患者禁食 8 h 以上,于次日晨空腹抽取肘静脉血 3 ml。深圳迈瑞 BC-2600 全自动血细胞分析仪检测血常规,计算 NLR、PLR 水平。采用上海希森全自动血液体液分析仪检测 Hb 水平。

1.4.2 血清骨代谢指标检测:治疗前及治疗 6 个月后,2 组患者禁食 8 h 以上,于次日晨空腹抽取肘静脉血 5 ml,及时分离血清,-20℃下贮存。骨钙素(BGP)应用美国罗氏公司提供的 POCHE E170 免疫电化学发光仪检测,免疫测定所需试剂盒由罗氏公司提供,具体操作严格按照试剂盒说明书进行;骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)、血清钙(S-Ca)及 N 端中段骨钙素(N-MID-OT)均采用美国贝克曼库尔特公司生产的 AU5800 全自动生化仪进行检测。

1.4.3 BMD 检测:治疗前及治疗 6 个月后,运用双能 X 线 BMD 仪(美国 NORLAND 公司生产的 XR-36 双能 X 线骨密度仪)测量 2 组患者腰椎(L₂₋₄)及双侧髋关节的骨密度。BMD 诊断评价:(1)正常:T 值≥-1.0 标准差(SD);(2)骨量减少:-2.5 SD<T 值<-1.0 SD;(3)骨质疏松:T 值≤-2.5 SD^[11]。

1.4.4 骨痛 VAS 评分^[12]:治疗前及治疗 6 个月后进行骨痛 VAS 评分。VAS 评分标准:0 分,无痛;1~3 分,尚可忍受的轻微疼痛;4~6 分,疼痛尚可忍受,但

睡眠受到影响;7~10 分,疼痛难忍,食欲和睡眠均受到影响。

1.4.5 不良反应发生情况:于治疗期间记录 2 组患者腹胀腹痛、便秘、恶心呕吐及肌肉疼痛等不良反应。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件统计分析数据。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;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 组治疗前后血清 Hb、NLR、PLR 水平比较 治疗前,2 组血清 Hb、NLR、PLR 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,2 组血清 Hb 均升高,NLR、PLR 水平均下降,且观察组改善程度优于对照组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 对照组与观察组治疗前后血清 Hb、NLR、PLR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum Hb, NLR and PLR levels between the control group and the observation group before and after treatment

组 别	时间	Hb(g/L)	NLR	PLR
对照组	治疗前	122.58 ± 15.36	2.45 ± 0.55	106.12 ± 11.04
(n=71)	治疗后	129.76 ± 13.47	2.27 ± 0.62	98.14 ± 9.84
观察组	治疗前	120.64 ± 15.19	2.43 ± 0.58	107.73 ± 11.32
(n=71)	治疗后	141.90 ± 14.08	1.99 ± 0.54	86.31 ± 10.55
t/P 对照组内值		2.961/ 0.002	1.830/ 0.035	4.547/ <0.001
t/P 观察组内值		8.649/ <0.001	4.678/ <0.001	11.664/ <0.001
t/P 治疗后组间值		5.250/ <0.001	2.870/ 0.002	6.910/ <0.001

2.2 2 组治疗前后血清骨代谢生化指标比较 治疗前,2 组血清 B-ALP、BGP、S-Ca、N-MID-OT 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,2 组 BGP 均升高,B-ALP、N-MID-OT 水平均下降,且观察组改善程度优于对照组($P < 0.01$);2 组 S-Ca 水平比较

差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 2 组治疗前后 BMD 测定 T 值及 VAS 评分比较 治疗前,2 组腰椎(L_{2~4})、髋关节 BMD 测定 T 值及 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,2 组腰椎(L_{2~4})、髋关节 BMD 测定 T 值均升高,VAS 评分均下降,且观察组改善程度优于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 对照组与观察组治疗前后骨密度 T 值及 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of bone mineral density T value and VAS score between the control group and the observation group before and after treatment

组 别	时间	腰椎(L _{2~4})	髋关节	VAS 评分(分)
对照组	治疗前	0.64 ± 0.16	0.59 ± 0.07	6.27 ± 1.35
(n=71)	治疗后	0.68 ± 0.11	0.64 ± 0.08	4.52 ± 0.45
观察组	治疗前	0.63 ± 0.13	0.57 ± 0.09	6.24 ± 1.29
(n=71)	治疗后	0.71 ± 0.09	0.67 ± 0.09	2.77 ± 0.50
t/P 对照组内值		2.014/0.042	3.963/ <0.001	10.362/ <0.001
t/P 观察组内值		4.263/0.019	6.620/ <0.001	21.134/ <0.001
t/P 治疗后组间值		2.009/0.039	2.099/ 0.019	21.921/ <0.001

2.4 2 组不良反应比较 2 组治疗期间腹胀腹痛、便秘、恶心呕吐、肌肉疼痛发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 2 组治疗期间不良反应比较 [例(%)]

Tab. 4 Comparison of adverse reactions between the two groups during treatment

组 别	例数	腹胀腹痛	便秘	恶心呕吐	肌肉疼痛
对照组	71	4(5.63)	3(4.23)	1(1.41)	0
观察组	71	5(7.04)	5(7.04)	5(11.63)	1(1.41)
χ^2 值		0.119	0.530	2.784	1.007
P 值		0.731	0.467	0.095	0.316

表 2 对照组与观察组治疗前后血清骨代谢生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum bone metabolism biochemical indicators between the control group and the observation group before and after treatment

组 别	时间	B-ALP(U/L)	BGP(μg/L)	S-Ca(mmol/L)	N-MID-OT(μg/L)
对照组	治疗前	106.31 ± 33.26	46.22 ± 5.57	2.55 ± 0.11	15.46 ± 3.07
(n=71)	治疗后	91.04 ± 22.03	50.38 ± 7.15	2.54 ± 0.09	12.72 ± 2.15
观察组	治疗前	104.50 ± 30.74	47.12 ± 6.02	2.52 ± 0.13	15.68 ± 2.89
(n=71)	治疗后	65.78 ± 18.19	67.25 ± 6.83	2.53 ± 0.07	9.41 ± 2.38
t/P 对照组内值		3.225/ 0.001	3.867/ <0.001	0.593/0.277	6.160/ <0.001
t/P 观察组内值		9.134/ <0.001	18.630/ <0.001	0.571/0.285	14.112/ <0.001
t/P 治疗后组间值		7.450/ <0.001	14.376/ <0.001	0.739/0.231	8.696/ <0.001

注:B-ALP. 骨特异性碱性磷酸酶;BGP. 骨钙素;S-Ca. 血清钙;N-MID-OT. N 端中段骨钙素

3 讨论

近年来,全球 DM 患者累计超过 1.5 亿人,在发达国家 DM 已成为第三大非传染性疾病^[13]。OP 是老年 T2DM 患者常见合并症之一,其发病与年龄、血糖水平、运动异常等因素有关^[14-15]。李翔等^[16]研究发现,与健康同龄正常人比较,老年男性 T2DM 并发 OP 及骨量减少占比分别为 28.6%、21.9%。Notarnicola 等^[17]调查发现,21.1% 的 T2DM 伴发 OP 性骨折。可能是由于长期处在血糖升高的环境可引起成骨细胞发生氧化应激反应,增加细胞凋亡率,骨质代谢失去平衡,破骨细胞活性增强,加快骨组织溶解吸收速率,最终诱发 OP。B-ALP 及 N-MID-OT 均是由成骨细胞生成的特异性代谢指标^[18]。BGP 是成骨细胞合成、分泌的一种特异非胶原骨基质蛋白,亦是成骨细胞的功能敏感标志物^[19]。本研究显示,治疗 6 个月后,观察组 B-ALP、N-MID-OT、BGP 水平改善均优于对照组 ($P < 0.01$),表明唑来膦酸联合阿托伐他汀钙能够有效改善骨代谢标志物水平,从而抑制破骨细胞的活性,减少骨吸收。分析可能是由于唑来膦酸可增加骨量、抑制骨吸收,同时可抑制破骨细胞活性,给药后可快速分布到骨组织,并被破骨细胞充分摄取。而阿托伐他汀钙除降脂作用外,还可特异性增加骨细胞中重组人骨形态发生蛋白-2 因子转录,刺激其表达,并激活骨细胞,增加骨合成速率,从而有效延缓 OP 进展。李慧等^[20]研究显示,对老年 OP 患者给予阿托伐他汀钙治疗后,患者骨密度与骨钙素水平提高,且用药安全性高。二者结合后可协同增效,增加对破骨细胞活性的抑制效果,促使成骨细胞与破骨细胞实现新的平衡。有学者指出,S-Ca 可在一定程度上反映 OP 患者骨转化的过程,但有报道显示其对 OP 患者的疗效评估缺乏特异性^[21],这与本研究结果一致。同时,治疗 6 个月后,观察组患者的 BMD 改善情况优于对照组,VAS 评分低于对照组。观察组治疗期间未见新发骨折,对照组中有 1 例出现右侧下肢骨折。2 组治疗期间不良反应比较差异无统计学意义,且经对症处理后症状消失,表明在唑来膦酸治疗基础上,联合阿托伐他汀可改善 T2DM 患者 OP 情况,降低骨折风险。另一方面,本研究中,联合用药方式可增加 BMD 水平,减少骨量丢失,提高临床疗效的同时可确保用药安全性。

贫血是临床常见病,60 岁以上群体高发,患病率约为 20%^[22]。沈莺等^[23]研究显示,贫血对于骨代谢有较大影响,可导致 BMD 降低,增加骨质疏松的风险。修双玲等^[24]对老年 T2DM 患者的研究显示,Hb 水平与骨质疏松呈显著正相关。NLR、PLR 为反映机体炎

性反应的重要指标,中性粒细胞可分泌 RANKL 引起破骨细胞活性增加,加快骨吸收进程,抑制分泌护骨素,降低骨量^[25]。B 淋巴细胞可生成转化生长因子- β 刺激破骨细胞凋亡,加速护骨素分泌,并与 RANKL 竞争性结合,阻断其对破骨细胞的活性激活作用,防止骨量减少。以往虽有关于 Hb、NLR、PLR 与 OP 的关系报道,但对于药物治疗前后上述指标的变化尚无报道,药物是否通过影响该指标而发挥骨质疏松的作用有待探讨,本研究创新将上述指标纳入观察,结果显示,治疗 6 个月后,观察组患者血清 Hb 水平高于对照组,血清 PLR、NLR 水平均低于对照组,表明阿托伐他汀联合唑来膦酸可能是通过影响 Hb 水平及炎性反应而影响骨代谢及骨骼系统,从而发挥抑制骨吸收、改善骨质量的作用。进一步证实了 T2DM 患者 OP 的发生与 NLR、PLR 存在相关性,这与冯红红^[26]报道结果一致。而阿托伐他汀钙改善患者贫血,可能与阿托伐他汀钙能够与 HMG-CoA 还原酶竞争,降低体内的脂类成分,进而影响单核细胞黏附功能,从分子水平上影响内皮细胞作用机制,降低血清炎性分子,进而改善患者贫血症状;同时阿托伐他汀钙还可发挥抗血小板活化因子、清除自由基、血管保护等作用。

综上所述,在临床中对老年 T2DM 合并 OP 患者可采用唑来膦酸联合阿托伐他汀钙治疗,其治疗效果理想,安全性高,可明显降低骨痛程度,提高骨密度,改善骨代谢指标及血清 Hb、NLR、PLR 水平,值得临床推广和应用。但由于本研究所收集的样本量较少,且为单中心研究,故存在一定程度的局限性,未来考虑进一步加大样本量、采取多中心形式展开研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵海燕:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张慧莉:提出研究方向,分析数据,论文审核,进行统计学分析;汪晓妹、马凯霞:进行资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] Javed S, Hayat T, Menon L, et al. Diabetic peripheral neuropathy in people with type 2 diabetes: Too little too late [J]. *Diabet Med*, 2020, 37(4): 573-579. DOI: 10.1111/dme.14194.
- [2] Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(12): 938-948. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30081-6.
- [3] Wu D, Cline-Smith A, Shashkova E, et al. T-cell mediated inflammation in postmenopausal osteoporosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 687551. DOI: 10.3389/fimmu.2021.687551.
- [4] Gao K, Zhu W, Liu W, et al. The predictive role of monocyte-to-lymphocyte ratio in osteoporosis patient [J]. *Medicine (Baltimore)*,

- 2019,98(34):e16793. DOI:10.1097/MD.000000000016793.
- [5] Lee SH, Ryu SY, Park J, et al. The relationship of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio with bone mineral density in Korean postmenopausal women[J]. Chonnam Med J, 2019, 55(3): 150-155. DOI:10.4068/cmj. 2019. 55. 3. 150.
 - [6] Chuang TL, Koo M, Chuang MH, et al. Bone mineral density and hemoglobin levels: Opposite associations in younger and older women[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(10): 5495. DOI: 10.3390/ijerph18105495.
 - [7] Valderrábano RJ, Buzkova P, Chang PY, et al. Association of bone mineral density with hemoglobin and change in hemoglobin among older men and women; The Cardiovascular Health Study[J]. Bone, 2019, 120:321-326. DOI:10.1016/j.bone. 2018. 11. 010.
 - [8] 李丽, 李进红, 马瑜, 等. 阿仑膦酸钠联合阿托伐他汀治疗老年性骨质疏松疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(8): 3234-3237. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2021. 15. 025.
 - Li L, Li JH, Ma Y, et al. Meta analysis of the efficacy and safety of alendronate combined with atorvastatin in the treatment of senile osteoporosis[J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(15): 3234-3237. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2021. 15. 025.
 - [9] Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017[J]. Journal of Diabetes, 2017, 9(4): 320-324. DOI:10.1111/1753-0407. 12524.
 - [10] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17. DOI:10.3969/j. issn. 1674-2591. 2011. 01. 002.
 - Osteoporosis and Bone Mineral Diseases Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2011) [J]. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2011, 4(1): 2-17. DOI:10.3969/j. issn. 1674-2591. 2011. 01. 002.
 - [11] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(2014 版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010. DOI:10.3969/j. issn. 1006-7108. 2014. 09. 001.
 - Zhang ZH, Liu ZH, Li N, et al. Expert Consensus on Diagnostic Criteria for Osteoporosis in China (2014 Edition)[J]. Chin J Osteoporosis, 2014, 20(9): 1007-1010. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2014. 09. 001.
 - [12] 王吉博, 曾旋, 晁晶, 等. 高黏度骨水泥椎体成形术对骨质疏松伴椎体压缩性骨折患者疼痛 VAS 评分及躯体功能的影响[J]. 遵义医学院学报, 2018, 41(5): 614-617. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-2715. 2018. 05. 018.
 - Wang JB, Zeng X, Chao J, et al. The effects of high viscosity bone cement Vertebroplasty on the pain VAS score and somatic function of patients with osteoporosis combined with vertebral compressible fracture[J]. Journal of Zunyi Medical University, 2018, 41(5): 614-617. DOI:10.3969/j. issn. 1000-2715. 2018. 05. 018.
 - [13] 刚晓坤, 杨立勇. 第 57 届欧洲糖尿病研究协会年会纪要: 糖尿病及代谢性疾病研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(1): 63-67. DOI:10.3760/cma. j. cn311282-20211201-00770.
 - Gang XS, Yang LY. 2021 annual meeting of the European association for the study of diabetes: advances in the research of diabetes mellitus and metabolic diseases[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2022, 38(1): 63-67. DOI:10.3760/cma. j. cn311282-20211201-00770.
 - [14] 汤淑涵, 李文静, 刘佳瑞, 等. 男性 2 型糖尿病患者骨密度变化的影响因素分析[J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42(4): 235-237, 241. DOI:10.3969/j. issn. 1674-7593. 2021. 04. 011.
 - Tang SH, Li WJ, Liu JR, et al. Influential factors for bone mineral density in male patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Geriatr, 2021, 42(4): 235-237, 241. DOI:10.3969/j. issn. 1674-7593. 2021. 04. 011.
 - [15] 冯娜, 王凤萍, 孙伟, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清 Toll 样受体 4 与骨质疏松的相关性分析[J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42(1): 1-3, 23. DOI:10.3969/j. issn. 1674-7593. 2021. 01. 001.
 - Feng N, Wang FP, Sun W, et al. Correlation between the level of serum toll-like receptor 4 and osteoporosis in older patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Geriatr, 2021, 42(1): 1-3, 23. DOI:10.3969/j. issn. 1674-7593. 2021. 01. 001.
 - [16] 李翔, 李圆园, 龚燕平, 等. 老年男性 2 型糖尿病患者骨密度测定部位的选择及影响因素初探[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9): 1154-1159. DOI:10.3969/j. issn. 1006-7108. 2018. 09. 007.
 - Li X, Li YY, Gong YP, et al. The proper measurement site of bone mineral density and the related factors in elderly males with type 2 diabetes[J]. Chin J Osteoporosis, 2018, 24(9): 1154-1159. DOI:10.3969/j. issn. 1006-7108. 2018. 09. 007.
 - [17] Notarnicola A, Maccagnano G, Tafuri S, et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the fragility fracture population of a region of Southern Italy[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(1): 297-302. DOI:10.1155/2016/6017165.
 - [18] 周建鸿. 仙灵骨葆结合阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松骨代谢指标、骨密度及骨痛症状的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 581-584. DOI:10.3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 03. 041.
 - Zhou JH. Effects of Xianling Gubao combined with Alendronate on bone metabolic indexes, bone mineral density and symptoms of bone pain in postmenopausal osteoporosis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2020, 40(3): 581-584. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 03. 041.
 - [19] 廖琳, 路建饶. 低钙透析液对低转运性骨病患者 PTH 和 BGP 的影响及与骨质疏松及血管钙化的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(2): 210-214. DOI:10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2020. 02. 007.
 - Liao L, Lu JR. The effect of low calcium dialysate on pth and bcp in patients with low-transit osteopathy and its relationship with osteoporosis and vascular calcification[J]. Labeled Immunoassays & Clin Med, 2020, 27(2): 210-214. DOI: 10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2020. 02. 007.
 - [20] 李慧, 肖欢, 黄明龙, 等. 阿托伐他汀钙联合唑来膦酸钠治疗对老年骨质疏松患者的临床效果及患者骨密度、骨钙素水平变化[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(13): 2830-2833. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 13. 047.
 - Li H, Xiao H, Huang ML, et al. Clinical effect of atorvastatin calcium combined with zoledronic acid sodium on elderly patients with osteoporosis and changes of bone mineral density and osteocalcin level[J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(13): 2830-2833. DOI:10.3969/j. issn.

- 1005-9202. 2020. 13. 047.
 - [21] 林勇, 柴生颢. 抗骨质疏松治疗对骨质疏松症患者合并腰椎间盘突出症的防治作用[J]. 颈腰痛杂志, 2017, 38(2): 124-127. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-7234. 2017. 02. 004.
Lin Y, Chai ST. Prevention and treatment of osteoporosis in patient osteoporosis and lumbar disc herniation[J]. J Cervicodynia Lumbodynia, 2017, 38(2): 124-127. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-7234. 2017. 02. 004.
 - [22] 宁尚勇, 常乃柏, 韩晓燕, 等. 北京市城区社区居住老年人贫血患病率及其影响因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(7): 909-914. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2021. 07. 020.
Ning SY, Chang NB, Han XY, et al. Analysis of the prevalence of anemia and its influencing factors in the urban communities-dwelling elderly population in Beijing[J]. Chin J Geriatr, 2021, 40(7): 909-914. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2021. 07. 020.
 - [23] 沈莺, 沈备, 徐朝阳, 等. 贫血对 50 岁以上 2 型糖尿病患者骨质疏松发生的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(1): 49-51. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-8552. 2019. 01. 016.
Shen Y, Shen B, Xu CY, et al. Effect of anemia on osteoporosis in type 2 diabetes patients over 50 years old[J]. Chin J Clinicians, 2019, 47(1): 49-51. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-8552. 2019. 01. 016.
 - [24] 修双玲, 孙丽娜, 穆志静, 等. 老年 2 型糖尿病患者血红蛋白与骨质疏松的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(1): 36-39. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2021. 01. 008.
Xiu SL, Sun LN, Mu ZJ, et al. The study of the association between hemoglobin and osteoporosis in older patients with type 2 diabetes[J]. Chin J Osteoporosis, 2021, 27(1): 36-39. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2021. 01. 008.
 - [25] 董晓芬, 李香波, 吴震宇, 等. 绝经后 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者外周血 NLR、PLR、Cys-C 水平与骨密度的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(2): 174-177. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-4695. 2022. 02. 016.
Dong XF, Li XB, Wu ZY, et al. Correlation analysis of NLR, PLR, Cys-C and bone mineral density in peripheral blood of postmenopausal type 2 diabetes mellitus patients with osteoporosis[J]. J Clin & Exp Med, 2022, 21(2): 174-177. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-4695. 2022. 02. 016.
 - [26] 冯红红. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者 NLR、SII、MLR、PLR 与骨密度相关性分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
(收稿日期: 2022-08-06)
-
- (上接 1235 页)
- Zhang GJ, Wang XX, Zhou J, et al. Ginsenoside Rb1 protects brain through Cav-1 for mice with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2020, 25(3): 265-270. DOI: 10.12092/j. issn. 1009-2501. 2020. 03. 004.
- [22] Gholami L, Jokar S, Fatahi Y, et al. Targeting caveolin-1 and claudin-5 with AY9944, improve blood - brain barrier permeability; Computational Simulation and Experimental Study[J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2020, 42(4): 1125-1139. DOI: 10.1007/s10571-020-01004-z.
- [23] Wang B, Li Y, Wang H, et al. FoxO3a is stabilized by USP18-mediated de-ISCylation and inhibits TGF- β_1 -induced fibronectin expression[J]. J Investig Med, 2020, 68(3): 786-791. DOI: 10.1136/jim-2019-001145.
- [24] 尉卫桥, 常守刚, 梁冲. 天麻素对蛛网膜下腔出血模型大鼠 Sirt6/FoxO3a 通路及神经功能损害的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(4): 415-420. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-0478. 2021. 04. 008.
Wei WQ, Chang SG, Liang C. Effects of gastrodin on Sirt6/FoxO3a pathway and neurological impairment in rats with subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2021, 28(4): 415-420. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-0478. 2021. 04. 008.
- [25] Zhao M, Gao J, Cui C, et al. Inhibition of PTEN ameliorates secondary hippocampal injury and cognitive deficits after intracerebral hemorrhage; Involvement of AKT/FoxO3a/ATG-mediated autophagy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5472605. DOI: 10.1155/2021/5472605.
- [26] Zuo Y, Huang L, Enkhjargal B, et al. Activation of retinoid X receptor by bexarotene attenuates neuroinflammation via PPAR γ /SIRT6/FoxO3a pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 47. DOI: 10.1186/s12974-019-1432-5.
- [27] 陆飞宇, 李剑侠, 黄先锋, 等. miR-132 靶向 FoxO3a 抑制细胞自噬在脑出血模型大鼠中的神经保护作用[J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(10): 629-634.
Lu FY, Li JX, Huang XF, et al. Neuroprotective effect of miR-132 in rats with intracerebral hemorrhage by targeting FOXO3a and inhibiting autophagy[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2021, 29(10): 629-634.
- [28] 张兰, 库洪彬, 王敏, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血病人血清 sLOX-1、netrin-1 水平变化及其与病人预后的关系[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(6): 377-380. DOI: 10.13798/j. issn. 1009-153X. 2020. 06. 013.
Zhang L, Ku HB, Wang M, et al. Relationship between serum levels of sLOX-1 and netrin-1 and prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2020, 25(6): 377-380. DOI: 10.13798/j. issn. 1009-153X. 2020. 06. 013.
- (收稿日期: 2022-09-22)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.005

论著·临床

血清 TG、TPOAb 表达与 2 型糖尿病肾病及远期预后的相关性

严翀, 王杨, 张令晖

基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019F174)

作者单位: 430033 武汉, 湖北省第三人民医院/湖北省中山医院内分泌科

通信作者: 张令晖, E-mail: yanchong2022@163.com

【摘要】目的 探究血清三酰甘油(TG)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平与 2 型糖尿病肾病(T2DKD)及其远期预后的相关性。**方法** 选取 2016 年 12 月—2019 年 1 月湖北省中山医院内分泌科诊治的 T2DKD 患者 148 例(T2DKD 组)、单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者 148 例(T2DM 组),根据 T2DKD 组患者随访 3 年预后情况分为预后良好亚组 86 例和预后不良亚组 62 例,并纳入同期体检健康者 148 例为健康对照组。比较各组及不同肾损伤程度的 T2DKD 患者血清 TG、TPOAb 水平;Logistic 回归分析 T2DKD 患者预后的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 TG、TPOAb 对 T2DKD 患者预后预测的价值。**结果** 血清 TG、TPOAb 水平比较, T2DKD 组 > T2DM 组 > 健康对照组($F/P=131.577/ <0.001, 323.503/ <0.001$)。肾损伤 I 级、II 级、III 级、IV 级 T2DKD 患者血清 TG、TPOAb 水平依次升高($F/P=32.595/ <0.001, 33.347/ <0.001$)。与预后良好亚组比较,预后不良亚组 T2DKD 患者 DM 病程、尿蛋白、空腹血糖及血清 TG、TPOAb 水平均升高($t/P=6.212/ <0.001, 6.733/ <0.001, 8.257/ <0.001, 5.639/ <0.001, 5.468/ <0.001$), eGFR 水平降低($t/P=3.289/0.001$)。Logistic 回归分析结果显示, eGFR 高是影响 T2DKD 患者预后不良的保护因素[$OR(95\% CI)=0.547(0.449 \sim 0.667)$], DM 病程长、尿蛋白高、空腹血糖高、TG 高、TPOAb 高是影响 T2DKD 患者预后不良的危险因素[$OR(95\% CI)=2.621(1.680 \sim 4.090), 2.372(1.593 \sim 3.531), 2.460(1.639 \sim 3.704), 2.513(1.652 \sim 3.823), 2.829(1.781 \sim 4.493)$]。血清 TG、TPOAb 及二者联合预测 T2DKD 患者预后的 AUC 分别为 0.838、0.842、0.923,二者联合预测效能高于单项预测($Z/P=2.083/0.037, 1.985/0.047$)。**结论** T2DKD 患者血清 TG、TPOAb 水平较高,且二者联合可能更有利于判定 T2DKD 患者远期预后。

【关键词】 2 型糖尿病肾病;三酰甘油;甲状腺过氧化物酶抗体;预后;相关性**【中图分类号】** R587.1**【文献标识码】** A

Correlation between serum TG, TPOAb expression and type 2 diabetes nephropathy and long-term prognosis Yan Chong, Wang Yang, Zhang Linghui. Department of Endocrinology, the Third People's Hospital of Hubei Province/Zhongshan Hospital of Hubei Province, Hubei Province, Wuhan 430033, China

Corresponding author: Zhang Linghui, E-mail: yanchong2022@163.com

Funding program: Scientific Research Project of Hubei Health Commission (WJ2019F174)

【Abstract】 Objective To explore the correlation between serum triglyceride (TG), thyroid peroxidase antibody (TPOAb) levels and type 2 diabetes nephropathy (T2DKD) and its long-term prognosis. **Methods** One hundred and forty eight patients with T2DKD (T2DKD group) and 148 patients with simple type 2 diabetes (T2DM group) diagnosed and treated by the Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Hubei Province from December 2016 to January 2019 were selected. According to the 3-year follow-up prognosis of patients in T2DKD group, 86 patients with good prognosis and 62 patients with poor prognosis were divided into two subgroups. 148 healthy people in the same period were included in the health control group. The levels of serum TG and TPOAb in each group and T2DKD patients with different degrees of renal injury were compared. Logistic regression analysis was used to analyze the prognostic factors of T2DKD patients. The prognostic value of serum TG and TPOAb in T2DKD patients was evaluated by ROC. **Results** Compared the levels of serum TG and TPOAb, T2DKD group > T2DM group > healthy control group ($F/P=131.577/ <0.001, 323.503/ <0.001$). The levels of serum TG and TPOAb in patients with T2DKD of grade I, II, III and IV renal injury increased in turn ($F/P=32.595/ <0.001, 33.347/ <0.001$). Compared with the subgroup with good prognosis, the course of DM, urinary protein, fasting blood

glucose, serum TG and TPOAb levels in T2DKD patients with poor prognosis subgroup increased ($t/P = 6.212 / < 0.001$, $6.733 / < 0.001$, $8.257 / < 0.001$, $5.639 / < 0.001$, $5.468 / < 0.001$), and eGFR level decreased ($t/P = 3.289 / 0.001$). Logistic regression analysis showed that high eGFR was a protective factor for poor prognosis of T2DKD patients [$OR (95\% CI) = 0.547 (0.449 - 0.667)$], and long duration of DM, high urine protein, high fasting blood glucose, high TG and high TPOAb were risk factors for poor prognosis of T2DKD patients [$OR (95\% CI) = 2.621 (1.680 - 4.090)$, $2.372 (1.593 - 3.531)$, $2.460 (1.639 - 3.704)$, $2.513 (1.652 - 3.823)$, $2.829 (1.781 - 4.493)$]. The AUC of serum TG, TPOAb and their combination in predicting the prognosis of T2DKD patients were 0.838, 0.842 and 0.923, respectively, and their combined prediction efficiency was higher than that of single prediction ($Z/P = 2.083 / 0.037$, $1.985 / 0.047$). **Conclusion** The serum TG and TPOAb levels in patients with T2DKD are higher, and the combination of the two may be more helpful to determine the long-term prognosis of patients with T2DKD.

【Key words】 Type 2 diabetic nephropathy; Triglycerides; Thyroid peroxidase antibody; Prognosis; Correlation

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发病率较高,是基础研究及临床研究的重点。2 型糖尿病肾病 (type 2 diabetic kidney disease, T2DKD) 是 T2DM 较为常见的并发症,其可发展为终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD),甚至引发死亡,严重影响患者预后^[1-2]。因此,寻找影响 T2DKD 病理发展,且可评估 T2DKD 预后的指标至关重要。目前,研究发现,T2DKD 病理变化与血脂紊乱、氧化应激、甲状腺功能异常、三酰甘油、内皮损伤等关系密切^[3-4]。研究发现,三酰甘油 (triglycerides, TG) 在 T2DKD 患者中呈高水平,其可能通过影响血脂代谢,进而在 DM 并发肾病过程中起作用^[5];另外,甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 在 T2DKD 患者中水平较高,其可能通过影响甲状腺功能,进而影响 T2DKD 的病变过程^[6]。推测血清 TG、TPOAb 水平与 T2DKD 患者预后有关。基于此,现测定 T2DKD 患者血清 TG、TPOAb 水平及其与患者远期预后的关系,以期临床判定 T2DKD 患者远期预后提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 12 月—2019 年 1 月湖北省中山医院内分泌科收治 T2DKD 患者 148 例为 T2DKD 组,男 83 例,女 65 例,年龄 $46 \sim 80 (64.47 \pm 13.37)$ 岁;根据“糖尿病肾病防治专家共识”^[7]中肾功能分期评估 T2DKD 患者肾损伤情况,并将其分为 I 级亚组 32 例 [肾小球滤过率 (estimate glomerular filtration rate, eGFR) $\geq 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$]、II 级亚组 30 例 ($60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)、III 级亚组 39 例 ($30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)、IV 级亚组 47 例 ($15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)。另选取同期收治的单纯 T2DM 患者 148 例为 T2DM 组,男 76 例,女 72 例,年龄 $46 \sim 80 (65.19 \pm 13.44)$ 岁;肝肾功能正常,不伴有高血压等

疾病。并以同期医院体检健康者 148 例为健康对照组,男 79 例,女 69 例,年龄 $46 \sim 80 (65.32 \pm 13.51)$ 岁。3 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究符合《赫尔辛基宣言》,经医院伦理委员会批准 (20161008),受试者及其家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 T2DKD 病例选择标准 (1) 纳入标准:①患者符合“糖尿病肾病防治专家共识”^[7]中 T2DKD 诊断标准,结合实验室检查、临床表现确诊;②患者检查资料完整。(2) 排除标准:①合并 IgA 肾病或其他原发性/继发性肾病患者;②合并肿瘤、甲状旁腺功能异常者;③出现血尿者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 TG、TPOAb 水平检测: T2DKD 组和 T2DM 组患者于入院次日、健康对照组于体检时收集受试者空腹肘静脉血 5 ml,自然凝集后,离心留取血清待测,利用全自动生化分析仪 (LX20, Beckman 公司) 以氧化酶法测定血清 TG 水平,全自动电化学发光免疫分析仪 (E602, Roche Cobas 公司) 以电化学发光免疫法测定血清 TPOAb 水平,具体检测步骤按相应仪器说明书进行。

1.3.2 随访情况:对 T2DKD 患者进行 3 年随访,随访起始时间为确诊 T2DKD 后第 1 天,随访截止至 2022 年 1 月 31 日。随访方式为微信或电话。将随访期间发生心血管疾病、死亡或发展为 ESRD 的 T2DKD 患者纳入预后不良亚组 (62 例),存活、未发生心血管疾病、未发展成 ESRD 的 T2DKD 患者纳入预后良好亚组 (86 例)。另外,收集入组时 2 亚组性别、年龄、DM 病程、收缩压、舒张压、吸烟史、饮酒史、DM 家族史、视网膜病变、周围神经病变、心脑血管疾病、尿蛋白、空腹血糖、eGFR 等资料。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 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,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较行 SNK- q 检验;

计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;T2DKD 患者预后的影响因素采用 Logistic 回归分析;血清 TG、TPOAb 对 T2DKD 患者预后的预测价值采用受试者工作特征曲线(ROC)评估。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 TG、TPOAb 水平比较 血清 TG、TPOAb 水平比较,T2DKD 组 > T2DM 组 > 健康对照组 (P 均 <0.01),见表 1。

表 1 健康对照组、T2DM 组、T2DKD 组血清 TG、TPOAb 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum TG and TPOAb levels in healthy control group, T2DM group and T2DKD group

组 别	例数	TG (mmol/L)	TPOAb (U/ml)
健康对照组	148	1.22 ± 0.40	8.46 ± 2.82
T2DM 组	148	1.84 ± 0.61	14.58 ± 4.86
T2DKD 组	148	2.39 ± 0.79	25.74 ± 8.59
F 值		131.577	323.503
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同肾损伤程度 T2DKD 患者血清 TG、TPOAb 水平比较 T2DKD 患者血清 TG、TPOAb 水平比较,I 级 < II 级 < III 级 < IV 级亚组 (P 均 <0.01),见表 2。

2.3 不同预后 T2DKD 患者临床资料比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组 T2DKD 患者 DM 病程、尿蛋白、空腹血糖及血清 TG、TPOAb 水平均升高 ($P<0.01$),eGFR 水平降低 ($P<0.05$),2 亚组性别、年龄、

表 2 不同肾损伤程度的 T2DKD 患者血清 TG、TPOAb 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum TG and TPOAb levels in T2DKD patients with different degrees of renal injury

组 别	例数	TG (mmol/L)	TPOAb (U/ml)
I 级亚组	32	1.41 ± 0.47	15.19 ± 5.07
II 级亚组	30	2.00 ± 0.67	21.32 ± 7.11
III 级亚组	39	2.51 ± 0.84	26.97 ± 9.02
IV 级亚组	47	3.21 ± 1.07	34.73 ± 11.58
F 值		32.595	33.347
P 值		<0.001	<0.001

收缩压、舒张压、吸烟史、饮酒史、DM 家族史、病变部位等比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 3。

2.4 Logistic 回归分析 T2DKD 患者预后的影响因素

以 T2DKD 患者是否预后不良为因变量(是 = 1,否 = 0),以 DM 病程、eGFR、尿蛋白、空腹血糖、血清 TG、TPOAb 为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,eGFR 高是影响 T2DKD 患者预后不良的保护因素 ($P<0.01$),DM 病程长、尿蛋白高、空腹血糖高、TG 高、TPOAb 高是影响 T2DKD 患者预后不良的危险因素 ($P<0.01$),见表 4。

2.5 血清 TG、TPOAb 水平对 T2DKD 患者预后的评估价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 TG、TPOAb 及二者联合预测 T2DKD 患者预后的 AUC 分别为 0.838、0.842、0.923,二者联合预测 T2DKD 患者预后的效能高于单项指标 ($Z/P=2.083/0.037$ 、 $1.985/0.047$),见表 5、图 1。

表 3 不同预后 T2DKD 患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data of T2DKD patients with different prognosis

项 目	预后良好亚组 ($n=86$)	预后不良亚组 ($n=62$)	χ^2 值	P 值
男/女(例)	48/38	35/27	0.006	0.939
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	63.97 ± 13.11	65.04 ± 13.52	0.484	0.629
DM 病程($\bar{x} \pm s$,年)	6.58 ± 2.17	9.27 ± 3.10	6.212	<0.001
收缩压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	128.52 ± 9.85	130.04 ± 9.91	0.924	0.357
舒张压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	82.48 ± 6.73	83.26 ± 6.85	0.690	0.491
吸烟史[例(%)]	35(40.70)	27(43.55)	0.120	0.729
饮酒史[例(%)]	20(23.26)	19(30.65)	1.014	0.314
DM 家族史[例(%)]	9(10.47)	10(16.13)	1.033	0.309
病变部位[例(%)]				
	视网膜病变	21(33.87)	3.109	0.078
	周围神经病变	17(27.42)	2.116	0.146
	心脑血管疾病	14(22.58)	0.172	0.678
尿蛋白($\bar{x} \pm s$,g/24 h)	1.25 ± 0.42	1.82 ± 0.61	6.733	<0.001
空腹血糖($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	8.94 ± 1.50	11.23 ± 1.87	8.257	<0.001
eGFR($\bar{x} \pm s$,ml · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	69.08 ± 23.03	57.31 ± 19.11	3.289	0.001
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.07 ± 0.70	2.83 ± 0.94	5.639	<0.001
TPOAb($\bar{x} \pm s$,U/ml)	22.42 ± 7.48	30.35 ± 10.17	5.468	<0.001

表 4 T2DKD 患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

Tab. 4 Logistic regression analysis of prognostic factors of T2DKD patients

指 标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
DM 病程长	0.964	0.227	18.018	<0.001	2.621	1.680 ~ 4.090
eGFR 高	-0.603	0.101	35.681	<0.001	0.547	0.449 ~ 0.667
尿蛋白高	0.864	0.203	18.104	<0.001	2.372	1.593 ~ 3.531
空腹血糖高	0.902	0.208	18.797	<0.001	2.460	1.639 ~ 3.704
血清 TG 高	0.921	0.214	18.541	<0.001	2.513	1.652 ~ 3.823
血清 TPOAb 高	1.040	0.236	19.417	<0.001	2.829	1.781 ~ 4.493

表 5 血清 TG、TPOAb 水平对 T2DKD 患者预后的评估价值比较

Tab. 5 Comparison of the prognostic value of serum TG and TPO-Ab levels in T2DKD patients

变 量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
血清 TG	2.65 mmol/L	0.838	0.769 ~ 0.908	0.742	0.872	0.614
血清 TPOAb	29.46 U/ml	0.842	0.774 ~ 0.910	0.726	0.895	0.621
二者联合	—	0.923	0.879 ~ 0.966	0.871	0.860	0.731

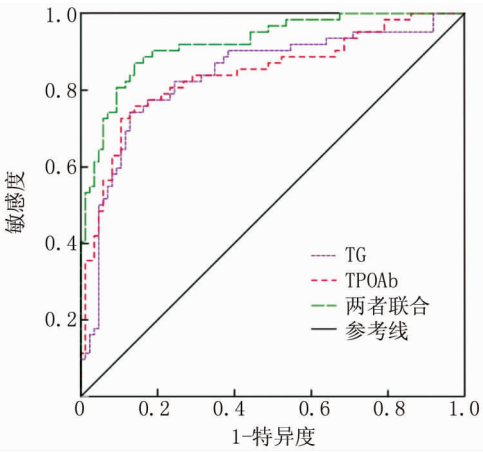


图 1 血清 TG、TPOAb 预测 T2DKD 患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum TG and TPOAb predicting prognosis of T2DKD patients

3 讨 论

T2DKD 以肾小球硬化、基底膜增厚等为病理特征,其早期无特异性临床表现,当机体出现蛋白尿时,患者已错失最佳治疗时机,对患者远期预后造成不良影响^[8]。因此,探寻可高效评估 T2DKD 患者预后的生物指标,对患者进行早期监控,并选取合适的治疗方案,对改善 T2DKD 患者预后状况有积极意义。

TG 是脂质的重要组成成分,其水平升高,可增加心血管疾病发生风险^[9-11]。有关研究认为,T2DM 是以血糖异常升高为特征的疾病,由于机体发生糖代谢

紊乱,机体利用血糖的方式发生变化,进而引起脂质代谢发生紊乱,造成 TG 等水平升高^[12-15];另外,杨志宏等^[16]认为 TG 水平升高可促进氧化应激反应,引发内皮损伤,激活 NF- κ B 信号通路,促进炎症反应,使血糖水平升高,加速 T2DM 发展进程。研究发现,T2DKD 患者 TG 水平异常升高,其可能在 T2DKD 中具有重要作用^[17]。本研究中 T2DKD 患者血清 TG 水平高于 T2DM 患者和健康者,且血清 TG 水平随 T2DKD 患者肾损伤加重而呈升高趋势,与梁雅灵等^[17]研究结果类似,提示 TG 可能与 T2DKD 发生发展相关,测定血清 TG 水平可能有助于判定 T2DKD 患者肾损伤程度,推测血糖升高,TG 等脂代谢异常,使血管内皮功能受损,促进 T2DKD 病变过程。此外,预后不良的 T2DKD 患者血清 TG 水平明显高于预后良好者,且血清 TG 预测 T2DKD 患者预后的 AUC 为 0.838,提示血清 TG 可能影响 T2DKD 患者预后,检测血清 TG 水平有利于评估 T2DKD 患者预后情况。

FT3、FT4、TSH 等是评估甲状腺功能的常用指标,但患者甲状腺功能易出现波动,其不能及时、准确地反映甲状腺功能变化,而 TPOAb 作为一种甲状腺自身抗体,其对判断甲状腺功能异常变化有较高的敏感度,可作为诊断自身免疫甲状腺疾病的有效指标^[18-19]。研究发现,甲状腺功能与妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 关系密切,TPOAb 是影响 GDM 的危险因素^[20];T2DKD 患者 TPOAb 水平较高,其水平随疾病加重而升高,TPOAb 可作为评估 T2DKD 患者甲状腺功能的潜在指标。本研究显示,T2DKD 患者血清 TPOAb 水平高于 T2DM 患者和健康者,且肾损伤越严重,血清 TPOAb 水平越高,与韩洁等^[21]研究具有类似性,提示甲状腺功能降低可能与 T2DKD 病情进展相关,检测血清 TPOAb 水平有利于评估 T2DKD 患者肾损伤程度,分析原因,甲状腺功能降低可使肾内血管收缩,减少心脏排血量,增加外周阻力,使肾有效血容量减少,降低肾小球滤过率,造成肾损伤。此外,预后不良亚组 T2DKD 患者血清 TPOAb 水平高于预后良好亚组,且血清 TPOAb 预测 T2DKD 患者预后的 AUC 为 0.842,提示甲状腺功能减退可能影响 T2DKD 患者预后,TPOAb 有望成为预测 T2DKD 患者预后的辅助指标,测定血清 TPOAb 水平有助于评估 T2DKD 患者预后状况。进一步研究发现,血清 TG、TPOAb 联合预测 T2DKD 患者预后的 AUC 为 0.923,提示血清 TG、TPO-Ab 联合可提高对 T2DKD 患者预后的预测效能,可能更有益于临床判定 T2DKD 患者预后情况。此外,Logistic 回归分析显示,DM 病程延长,eGFR 降低,尿蛋

白、空腹血糖及血清 TG、TPOAb 水平升高均会增加 T2DKD 患者预后不良的风险,及时确定血清 TG、TPOAb 等指标水平可能有利于临床判断 T2DKD 患者预后。

综上,T2DKD 患者血清 TG、TPOAb 水平升高,且血清 TG、TPOAb 联合检测可能更有效地评估 T2DKD 患者预后。后期仍需深入研究血清 TG、TPOAb 在 T2DKD 中的作用机制,为临床治疗 T2DKD 提供更有利证据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

严翀:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王杨:资料搜集整理,分析试验数据,统计学分析,论文修改;张令晖:参与方案设计,论文审核

参考文献

- [1] 刘茜,王炜,周婉,等.不同体质指数新诊断男性 2 型糖尿病患者 25-羟维生素 D 水平及相关性分析[J]. 安徽医学,2020,41(5):510-514. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2020.05.004.
- Liu Q, Wang W, Zhou W, et al. Analysis of 25-hydroxyvitamin D level and its correlation in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with different body mass index for male[J]. Anhui Medical Journal, 2020, 41(5):510-514. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2020.05.004.
- [2] Choi GS, Min HS, Cha JJ, et al. SH3YL1 protein as a novel biomarker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(2):498-505. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.09.024.
- [3] Chakraborty R, Parveen R, Varshney P, et al. Elevated urinary IL-36 α and IL-18 levels are associated with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Minerva Endocrinol, 2021, 46(2):226-232. DOI:10.23736/S2724-6507.20.03196-X.
- [4] Su WY, Li Y, Chen X, et al. Ginsenoside Rh1 improves type 2 diabetic nephropathy through AMPK/PI3K/Akt-mediated inflammation and apoptosis signaling pathway[J]. Am J Chin Med, 2021, 49(5):1215-1233. DOI:10.1142/S0192415X21500580.
- [5] 陈泽衍,陈晓静,兰希,等.2 型糖尿病肾病患者脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白水平及其临床意义[J]. 海南医学,2020,31(4):429-433. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2020.04.006.
- Chen ZY, Chen XJ, Lan X, et al. Levels of adipocyte fatty acid binding protein in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease and its clinical significance[J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(4):429-433. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2020.04.006.
- [6] 许婧,韩洁,毕长华,等.2 型糖尿病早期肾病患者尿白蛋白/肌酐比值与甲状腺自身抗体及功能的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(25):2805-2807. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.25.024.
- Xu J, Han J, Bi CH, et al. Study on the relationship between urinary albumin/creatinine ratio and thyroid autoantibodies and thyroid function in type 2 diabetes patients with early nephropathy[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2017, 26(25):2805-2807. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.

2017.25.024.

- [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.11.004.
- Microvascular Complications Group, Diabetes Credit Association, Chinese Medical Association. Expert consensus on prevention and treatment of diabetes nephropathy (2014 Edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2014, 6(11):792-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.11.004.
- [8] Wang J, Zhao L, Zhang J, et al. Clinicopathologic features and prognosis of type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy in different age groups: more attention to younger patients[J]. Endocr Pract, 2020, 26(1):51-57. DOI:10.4158/EP-2019-0238.
- [9] 王春花,李康,祁爽,等.血清 Hcy 联合 C 肽对 2 型糖尿病早期肾损伤的诊断价值[J]. 疑难病杂志,2021,20(11):1121-1125. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.09.
- Wang CH, Li K, Qi S, et al. The value of serum Hcy combined with C peptide in the diagnosis of early renal injury in type 2 diabetes[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(11):1121-1125. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.09.
- [10] Chung H, Kim W. Non-fasting triglyceride levels as a superior predictor of cardiovascular disease[J]. Circ J, 2020, 84(3):386-387. DOI:10.1253/circj. CJ-20-0068.
- [11] Paquette M, Bernard S, Paré G, et al. Triglycerides, hypertension, and smoking predict cardiovascular disease in dysbetalipoproteinemia[J]. J Clin Lipidol, 2020, 14(1):46-52. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.12.006.
- [12] Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5):1835-1842. DOI:10.3390/ijms21051835.
- [13] Tada H, Nomura A, Yoshimura K, et al. Fasting and non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular events in diabetic patients under statin therapy[J]. Circ J, 2020, 84(3):509-515. DOI:10.1253/circj. CJ-19-0981.
- [14] 宋欣,张永,张庆红,等.尿液结合珠蛋白水平及其基因型对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 临床内科杂志,2021,38(5):336-339. DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.015.
- [15] 张咪,梁伟,李婷.达格列净对 2 型糖尿病早期肾病患者尿微量白蛋白的影响[J]. 临床内科杂志,2021,38(11):762-764. DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.013.
- [16] 杨志宏,张小妮,王小娟,等.血清超敏 C 反应蛋白、chemerin、TG 及瘦素联合检测在 2 型糖尿病中的临床诊断价值研究[J]. 中国实验诊断学,2019,23(5):833-837. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2019.05.020.
- Yang ZH, Zhang XN, Wang XJ, et al. Clinical diagnostic value of combined detection of serum high sensitivity C reactive protein, TG, Chemerin and leptin in type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2019, 23(5):833-837. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2019.05.020.
- [17] 梁雅灵,陈伟,唐芸,等.糖尿病肾病患者血清 LncRNA EXOC7 的表达及意义[J]. 四川医学,2019,40(10):999-1004. DOI:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2019.10.006. (下转 1258 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 12. 006

论著 · 临床

真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病患者的疗效及对血糖控制、炎症因子和细胞免疫的影响

陈雨露, 宋道飞, 张静, 陈丹, 陈伟

基金项目: 湖北省卫生健康委卫生健康科研项目 (WJ2021M200)

作者单位: 430000 武汉, 湖北省中西医结合医院内分泌科

通信作者: 宋道飞, E-mail: 87199373@qq.com

【摘要】目的 探讨真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净对脾肾阳虚型糖尿病肾病 (DN) 患者的疗效及血糖控制、炎症因子和细胞免疫的影响。**方法** 选取 2020 年 3 月—2022 年 3 月湖北省中西医结合医院内分泌科收治的脾肾阳虚型 DN 患者 102 例, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 51 例。2 组均给予常规治疗, 对照组另予达格列净治疗, 观察组在对照组基础上联合真武汤合苓桂术甘汤治疗, 治疗 8 周后比较 2 组临床疗效、血糖控制 [空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 hPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})]、肾功能 [血肌酐 (SCr)、尿微量白蛋白排泄率 (UAER)、肾小球滤过率 (eGFR)]、炎症因子 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、IL-1 β]、细胞免疫 (CD8⁺、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺) 水平。**结果** 102 例患者中退出 13 例, 共 89 例患者顺利完成治疗, 其中对照组 44 例, 观察组 45 例。治疗 8 周后, 观察组总有效率高于对照组 (93.33% vs. 75.00%, $\chi^2 = 5.641$, $P = 0.018$)。治疗 8 周后, 观察组 FPG、2 hPG、HbA_{1c} 低于对照组 ($t = 7.143$ 、4.699、4.924, P 均 < 0.001) ; BUN、SCr、UAER 低于对照组, eGFR 高于对照组 ($t = 4.735$ 、7.244、3.519、5.460, P 均 < 0.001) ; TNF- α 、IL-6、IL-1 β 低于对照组 ($t = 6.496$ 、4.732、3.379, P 均 < 0.001) ; CD8⁺ 低于对照组, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组 ($t = 5.781$ 、11.331、5.030、6.228, P 均 < 0.001)。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净治疗脾肾阳虚型 DN 患者可更有效地改善免疫功能, 降低炎症反应水平, 血糖控制和肾功能改善效果更显著。

【关键词】 糖尿病肾病, 脾肾阳虚型; 真武汤; 苓桂术甘汤; 达格列净; 炎症因子; 细胞免疫; 血糖控制

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

Effect of Zhenwu Decoction and Lingguizhugan Decoction combining dagelin in the treatment of diabetes nephropathy with Spleen and Kidney Yang Deficiency and influence on blood glucose control, inflammatory factors and cellular immunity Chen Yulu, Song Dao-fei, Zhang Jing, Chen Dan, Chen Wei. Department of Endocrinology, Hubei Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei Province, Wuhan 430000, China

Corresponding author: Song Dao-fei, E-mail: 87199373@qq.com

Funding program: Health Research Project of Hubei Provincial Health Commission (WJ2021M200)

【Abstract】Objective To explore the effect of Zhenwu Decoction and Lingguizhugan Decoction combining Dage-lin on the treatment of diabetes nephropathy (DN) patients with spleen kidney yang deficiency and the influence of blood glucose control, inflammatory factors and cellular immunity. **Methods** From March 2020 to March 2022, 102 patients with DN of spleen kidney yang deficiency type were selected from the Endocrinology Department of Hubei Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine. According to the method of random number table, they were divided into control group and observation group, with 51 cases each. Both groups were given routine treatment, and the control group was given dagglipatin treatment, while the observation group was treated with Zhenwu Decoction and Lingguizhugan Decoction on the basis of the control group. After 8 weeks of treatment, the clinical efficacy, blood glucose control [fasting blood glucose (FPG), 2h postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c})], renal function [blood creatinine (SCr), urinary microalbumin excretion rate (UAER), glomerular filtration rate (eGFR)], and inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), IL-1 β], The level of cellular immunity (CD8⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺).

Results Out of 102 patients, 3 patients withdrew and 99 patients successfully completed the treatment, including 44 patients in the control group and 45 patients in the observation group. The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (93.33% vs.75.00%, $\chi^2=5.641,P=0.018$)。After 8 weeks of treatment, FPG, 2 hPG, HbA_{1c} in the observation group were lower than those in the control group ($t=7.143, 4.699, 4.924,P<0.001$). BUN, SCR, UAER were lower than those in the control group, and eGFR was higher than those in the control group ($t=4.735, 7.244, 3.519, 5.460,P<0.001$). TNF- α , IL-6, IL-1 β were lower than that in the control group ($t=6.496, 4.732, 3.379,P<0.001$). CD8⁺ was lower than that in the control group, and CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ were higher than that in the control group ($t=5.781, 11.331, 5.030, 6.228,P<0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Zhenwu Decoction and Lingguizhugan Decoction combining Dagelin can more effectively improve immune function, reduce inflammatory reaction level, and improve blood glucose control and renal function in patients with spleen kidney yang deficiency type DN.

【Key words】 Diabetic nephropathy, Spleen and Kidney Yang Deficiency; Zhenwu Decoction; Lingguizhugan Decoction; Dapagliflozin; Inflammatory factors; Cellular immunity; Blood glucose control

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病患者最常见和最严重的并发症之一,与糖尿病患者病死率增加有关,我国过去 10 年间 DN 发病率不断增加,估计患病人数达 2 430 万^[1]。达格列净属于钠—葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂,主要通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,促使葡萄糖从尿液排出而降低血糖,除降糖作用外,达格列净还具有减轻足细胞损伤和肾脏保护作用^[2],但是单纯控制血糖并不能完全控制 DN 向终末期肾病进展。中医认为 DN 属于“水肿”“尿浊”“关格”等范畴,往往与脾肾亏虚有关,本病本虚标实,本虚为脾肾阳虚,标实为气滞血瘀、痰湿、浊毒等^[3],治疗应给予补肾健脾、温阳利水、活血化瘀之法。真武汤是中医祛湿方剂,具有渗水除湿,温阳补肾的功效,主治阳虚水泛证,治疗慢性肾病综合征有助于改善肾功能和预防疾病复发^[4]。苓桂术甘汤具有温阳化饮、利水消肿的作用,主要治疗脾阳虚弱导致的各种痰饮证,在心力衰竭、慢性肾病治疗方面有广泛的应用^[5]。本研究拟联合真武汤合苓桂术甘汤、达格列净治疗脾肾阳虚型 DN,探讨其治疗疗效及对血糖控制、炎症因子和细胞免疫的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2020 年 3 月—2022 年 3 月湖北省中西医结合医院内分泌科收治的脾肾阳虚型 DN 患者 102 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各

51 例。2 组性别、年龄、2 型糖尿病病程、DN 病程、糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 等一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (200121),患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 诊断标准 (1) 西医诊断标准:参考“中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)”^[6]中 DN 诊断标准:尿微量白蛋白排泄率 (UAER) 增高 (3~6 个月重复检查,3 次检查中 2 次 $>30\text{ mg/g}$) 或估算的肾小球滤过率 (eGFR) 下降 ($<90\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot1.73\text{m}^{-2}$),需排除感染、发热、运动等因素引起的 UAER 增高及其他因素导致的慢性肾脏疾病。(2) 中医诊断标准:参考《糖尿病中医防治指南》^[7]DN 脾肾阳虚证中医辨证分型标准:小便频数或尿浊、神疲畏寒、肢体浮肿、腰膝酸冷、脘腹胀满、面色苍白、五更泄泻、舌淡体胖有齿痕、脉沉迟无力。

1.3 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合 DN 中西医结合诊断标准;②入组前未接受达格列净及真武汤合苓桂术甘汤治疗。(2) 排除标准:①慢性肾脏病分期 (CKD) 4~5 期,需要透析或接受肾脏移植治疗患者;②原发性肾病、1 型糖尿病;③严重心、肝、肺功能障碍;④对本研究药物过敏者;⑤合并恶性肿瘤、自身免疫疾病、感染性疾病。(3) 剔除标准:①治疗期间出现严重不良反应停止用药者;②擅自停药或更改药物剂

表 1 对照组与观察组 DN 患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general data of DN patients in the control group and the observation group

组 别	例数	男 [例 (%)]	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	2 型糖尿病病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	DN 病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$, %)
对照组	51	33 (64.71)	59.35 $\pm$ 5.12	8.02 $\pm$ 2.15	5.12 $\pm$ 1.39	8.97 $\pm$ 1.24
观察组	51	35 (68.63)	60.05 $\pm$ 5.73	7.71 $\pm$ 2.03	5.29 $\pm$ 1.43	9.05 $\pm$ 1.37
t/χ^2 值		0.177	0.651	0.749	0.609	0.309
P 值		0.687	0.517	0.456	0.544	0.758

量者,同时参与其他项目组研究,自动退出本研究者。

1.4 治疗方法 2 组均予以常规治疗并指导低盐、低脂、低糖、优质低蛋白饮食,合并高血压、高血脂患者配合降压、调脂治疗,嘱适量运动。对照组:采用达格列净(阿斯利康制药有限公司)5 mg 口服,每天 1 次。观察组:在对照组基础上联合给予真武汤合苓桂术甘汤治疗,真武汤合苓桂术甘汤组方:茯苓 9 g,白芍 9 g,炮附子 9 g,生姜 9 g,白术 9 g,甘草 6 g,桂枝 6 g,补骨脂 10 g。气虚型加党参 15 g,黄芪 30 g;水肿严重者加泽泻、猪苓各 10 g,瘀血者加当归、红花各 10 g。上述中药均来自医院中药房,并由中药房统一代煎,每日一剂 400 ml 分装 2 袋,早晚 2 次温服。2 组均治疗 8 周。

1.5 观测指标与方法

1.5.1 血糖指标检测:分别于治疗前、治疗 8 周后采集肘静脉血 3 ml 注入干燥试管,待血液凝固后取上层液离心分离血清,采用 I2000 全自动化学发光免疫分析仪(美国雅培公司)检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)水平,免疫透射比浊法检测 HbA_{1c}水平。

1.5.2 肾功能检测:治疗前、治疗 8 周后收集患者 24 h 尿液,并取血清样本,采用 C8000 全自动生化仪(美国雅培公司)检测血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、UAER,根据改良 MDRD 公式计算 eGFR。

1.5.3 血清炎症因子检测:取治疗前、治疗 8 周后患者血清样本,采用 Varioskan LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞公司)运用酶联免疫吸附试验检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、IL-1β 水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.5.4 细胞免疫指标检测:治疗前、治疗 8 周后采集患者外周静脉血 2 ml 注入含肝素抗凝试管,分别注入 3 支流式管(每管 100 μl),分别加入 CD3-PE/CD4-FITC、CD3-PE/CD8-FITC、CD3-PE/CD56-FITC/CD16-APC 抗体(美国赛默飞公司),经避光孵育,红细胞裂解液去除红细胞、洗涤、重悬,CytoFLEX 型流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞占比,计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.5.5 不良反应:观察并记录 2 组用药期间尿路感染、低血压、头晕、恶心呕吐等不良反应发生情况。

1.6 疗效评价标准 参照“糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)”^[8]。显效:HbA_{1c}恢复正常或下降 1/3,肾功能恢复正常,中医证候减分率≥70%;有效:HbA_{1c}下降不足 1/3,24 h 尿蛋白定量下降<1/2,肾功能指标正常,中医证候减分率 30%~69%;无效:HbA_{1c}和 24 h 尿蛋白定量无变化或加重,中医证候减分率<30%。中医证候减分率=(治疗前

评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%,总有效率=(有效+显效)/总例数×100%。

1.7 统计学方法 所有数据使用 SPSS 25.00 软件进行统计分析。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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,等级资料的比较采用秩和检验。*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 102 例患者中 13 例退出,余 89 例顺利完成治疗,其中对照组 44 例、观察组 45 例。治疗 8 周后,观察组总有效率高于对照组(*P*<0.05),见表 2。

表 2 2 组 DN 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy of two groups of DN patients					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	44	12(27.27)	21(47.72)	11(25.00)	75.00
观察组	45	24(53.33)	18(40.00)	3(6.67)	93.33
<i>U</i> / χ^2 值		<i>U</i> = 8.792		χ^2 = 5.641	
<i>P</i> 值		0.012		0.018	

2.2 2 组治疗前后血糖控制比较 治疗 8 周后 2 组 FPG、2 hPG、HbA_{1c} 均较治疗前降低(*P*<0.01),且观察组 FPG、2 hPG、HbA_{1c} 低于对照组(*P*<0.01),见表 3。

表 3 2 组 DN 患者治疗前后血糖控制水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of blood glucose control levels of two groups of DN patients before and after treatment

组别	时间	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
对照组 (<i>n</i> = 44)	治疗前	10.24 ± 2.16	13.36 ± 4.13	8.97 ± 1.24
	治疗后	8.16 ± 2.03	10.63 ± 3.12	6.98 ± 2.06
观察组 (<i>n</i> = 45)	治疗前	10.51 ± 2.38	13.42 ± 3.59	9.05 ± 1.37
	治疗后	5.32 ± 1.73	8.03 ± 2.01	5.01 ± 1.72
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		4.655/ <0.001	3.499/ 0.001	5.490/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		11.833/ <0.001	8.788/ <0.001	12.325/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		7.143/ <0.001	4.699/ <0.001	4.924/ <0.001

2.3 2 组治疗前后肾功能比较 治疗 8 周后 2 组 BUN、Scr、UAER 均较治疗前降低(*P*<0.01),eGFR 较治疗前升高(*P*<0.05),且观察组 BUN、Scr、UAER 低于对照组(*P*<0.01),eGFR 高于对照组(*P*<0.01),见表 4。

2.4 2 组治疗前后血清炎症因子比较 治疗 8 周后 2 组血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平均较治疗前降低(*P*<0.01),且观察组血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平低于对照组(*P*<0.01),见表 5。

表 5 2 组 DN 患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of serum inflammatory factor levels in two groups of DN patients before and after treatment

组 别	时间	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-6 (ng/L)	IL-1 β (ng/L)
对照组 ($n=44$)	治疗前	9.17 $\pm$ 2.31	95.52 $\pm$ 29.73	87.49 $\pm$ 16.39
	治疗后	6.25 $\pm$ 2.01	72.35 $\pm$ 19.02	42.69 $\pm$ 11.74
观察组 ($n=45$)	治疗前	9.35 $\pm$ 2.05	96.08 $\pm$ 28.02	88.05 $\pm$ 15.47
	治疗后	4.18 $\pm$ 0.72	56.25 $\pm$ 12.48	35.15 $\pm$ 9.18
t/P 对照组内值		6.326/ <0.001	4.355/ <0.001	14.740/ <0.001
t/P 观察组内值		15.962/ <0.001	8.711/ <0.001	19.727/ <0.001
t/P 治疗后组间值		6.496/ <0.001	4.732/ <0.001	3.379/ 0.001

2.5 2 组治疗前后细胞免疫指标比较 治疗 8 周后 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平较治疗前升高 ($P < 0.01$), CD8⁺ 水平较治疗前降低, 且观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组 ($P < 0.01$), CD8⁺ 水平低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 6。

2.6 2 组不良反应比较 2 组均未出现严重不良反应、肝功能损害, 对照组出现尿路感染 1 例, 观察组头晕 1 例, 恶心呕吐 1 例, 2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 (2.27% vs. 4.44%, $\chi^2 = 0.322, P > 0.05$)。

3 讨 论

DN 是引起终末期肾病的主要原因, 慢性高血糖、高血压、肥胖、吸烟、种族、男性、高血脂、年龄和遗传因素是 DN 发展的主要危险因素, DN 发病机制非常复杂, 涉及氧化应激、炎症反应、肾素—血管紧张素—醛

固酮系统激活、血流动力学异常、代谢紊乱等^[9]。目前临床对 DN 的治疗仍以血糖和血压控制为主, 目的在于防止 DN 进展和减轻白蛋白尿, 由于 DN 患者往往年龄较大、糖尿病病程较长、合并症较多、药物选择范围有限, 需考虑肾脏疾病对药物代谢的影响, 二代磺脲类药物如格列吡嗪和格列齐特, 在肾功能不全患者中虽无明显禁忌证, 但是对伴肾小球滤过率明显下降的 DN 患者并不适用, 二肽基肽酶 4 抑制剂需要根据 eGFR 下调剂量^[10]。

达格列净属于一种高效和可逆的 SGLT2 抑制剂, 口服后吸收迅速, 通常在 2 h 内达到血浆峰浓度, 生物利用度达 78%, 研究显示, 达格列净单独或与其他降糖药物联合应用, 均可有效地控制血糖并降低体质量和血压, 并能降低心血管疾病风险^[11]。达格列净可用于 CKD3 期 (eGFR 在 30 ~ 60 ml · min⁻¹ · 1.73 m⁻²) 的糖尿病肾病患者, 对血糖控制无明显影响, 患者耐受性好, 并可降低肾脏和心血管不良事件^[12-13]。本研究中对对照组患者采用达格列净治疗后 BUN、SCr、UAER 均较治疗前降低, eGFR 较治疗前升高, 表明达格列净不仅可有效降糖, 还具有肾功能保护作用, 对预防 DN 进展可能有积极的作用。一项随机、双盲、交叉试验显示, 2 型糖尿病患者接受达格列净治疗 6 周后 eGFR 出现明显下降^[14], 达格列净可能通过阻断近端肾小管 SGLT-2 表达增加对葡萄糖的重吸收, 降低血糖并促使

表 4 2 组 DN 患者治疗前后肾功能水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of renal function levels of two groups of DN patients before and after treatment

组 别	时间	BUN (mmol/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	UAER ($\mu\text{g/min}$)	eGFR (ml · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)
对照组 ($n=44$)	治疗前	24.65 $\pm$ 5.95	266.35 $\pm$ 25.49	265.15 $\pm$ 55.49	60.32 $\pm$ 19.42
	治疗后	19.35 $\pm$ 3.65	235.15 $\pm$ 23.15	226.34 $\pm$ 28.16	72.01 $\pm$ 12.47
观察组 ($n=45$)	治疗前	24.12 $\pm$ 5.33	264.78 $\pm$ 24.68	264.85 $\pm$ 52.74	60.59 $\pm$ 18.11
	治疗后	15.11 $\pm$ 4.74	201.41 $\pm$ 20.69	204.13 $\pm$ 31.33	85.32 $\pm$ 10.46
t/P 对照组内值		8.379/ <0.001	13.052/ <0.001	6.566/ <0.001	3.360/ 0.001
t/P 观察组内值		5.093/ <0.001	6.078/ <0.001	4.184/ <0.001	7.932/ <0.001
t/P 治疗后组间值		4.735/ <0.001	7.244/ <0.001	3.519/ 0.001	5.460/ <0.001

表 6 2 组 DN 患者治疗前后细胞免疫水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of cellular immune level of two groups of DN patients before and after treatment

组 别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组 ($n=44$)	治疗前	65.09 $\pm$ 3.81	22.11 $\pm$ 1.68	25.64 $\pm$ 2.19	0.86 $\pm$ 0.29
	治疗后	69.21 $\pm$ 3.73	24.46 $\pm$ 2.06	23.08 $\pm$ 2.07	1.06 $\pm$ 0.21
观察组 ($n=45$)	治疗前	65.12 $\pm$ 3.12	22.15 $\pm$ 1.17	25.12 $\pm$ 2.63	0.88 $\pm$ 0.20
	治疗后	78.05 $\pm$ 3.63	27.63 $\pm$ 3.65	20.58 $\pm$ 2.01	1.34 $\pm$ 0.24
t/P 对照组内值		5.126/ <0.001	5.864/ <0.001	5.635/ <0.001	3.705/ <0.001
t/P 观察组内值		18.121/ <0.001	9.591/ <0.001	9.201/ <0.001	9.877/ <0.001
t/P 治疗后组间值		11.331/ <0.001	5.030/ <0.001	5.781/ <0.001	5.852/ <0.001

钠的重吸收,从而降低肾小球滤过率和减少白蛋白尿,发挥肾脏保护作用^[11]。

控制血糖只能减缓疾病的发展速度,而不能阻止或逆转 DN 进展。中医对 DN 有独特的认识和治疗优势,《圣济总录·消渴门》记载“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,能为水肿”,该病发病的部位主要以脾肾为主,因脾肾亏虚导致,肾为先天之本,脾为后天之本,脾主运化,依赖命火温煦,肾主藏精,需脾精濡养补充,糖尿病患者喜食肥腻厚甘,损伤脾胃,脾精不足不能荣养肾脏,导致脾肾两虚,脾阳虚湿难运化,肾阳虚水不化气,致水湿内停,小便不利,水湿泛溢于四肢,肢体沉重浮肿。《金匱要略》记载“病痰饮者,当以温药和之”“夫短气有微饮,当从小便去之”,故治疗脾肾阳虚型 DN 应温阳化饮、健脾祛湿利水。真武汤、苓桂术甘汤均是经典的中医祛湿方剂,真武汤合苓桂术甘汤方中茯苓利水渗湿,泽泻利水渗湿泄热,白术燥湿利水、健脾益气,猪苓利水消肿,桂枝散寒止痛、通阳化气,炮附子辛甘性热,温肾助阳、回阳救逆。再配伍生姜温散行水,即助附子、桂枝温脾肾,又助茯苓、白术、泽泻等宣散水湿;配伍白芍行水气利小便,柔肝缓急止痛,敛阴舒筋,还可防附子燥热伤阴,便于久服缓治;配伍黄芪益气养阳、散水肿;配伍补骨脂温肾助阳、纳气止泻;配伍党参补中益气、健脾益肺;配伍当归、红花活血化瘀;配伍甘草平衡各方。全方以祛水饮为主,祛寒湿为要,一利一温,温阳化饮,健脾利水,散寒除湿。研究显示,附子可阻断血管紧张素 II 与受体结合减少微小病变肾脏大鼠蛋白尿、改善肾功能^[15]。附子还可促进胰岛素抵抗模型脂肪细胞对葡萄糖的摄取和消耗^[16],进而降低血糖水平。白术多糖可显著降低 2 型糖尿病小鼠空腹血糖,胰岛素水平,增加胰岛素敏感性指数^[17]。茯苓多糖则可通过抑制氧化应激下调肾组织 Bax 基因表达,减轻肾组织细胞凋亡^[18]。白芍总苷也具有抗炎、抗氧化、抗应激和免疫调节活性等作用,能有效缓解 DN 进展^[19]。本研究中观察组在达格列净基础上增加真武汤合苓桂术甘汤,治疗后血糖控制、肾功能改善均优于对照组,表明真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净更有助于血糖控制,保护肾功能。真武汤合苓桂术甘汤改善 DN 肾功能的机制可能为:水通道蛋白 2 调节肾脏血管加压素水平,负责调节肾集合管主要细胞顶端质膜对水的重吸收,维持体内水平衡,其过表达可促使肾脏对水的重吸收,导致水钠潴留^[20],真武汤合苓桂术甘汤灌胃可抑制大鼠肾脏中水通道蛋白 2 过表达,减少水的重吸收,降低心肾综合征大鼠 SCr 水平^[21]。

免疫和炎症反应是 DN 发生和进展的关键因素,高血糖状态下,晚期糖基化终产物促使肾细胞损伤,肾脏受损细胞释放趋化因子和细胞因子驱使免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和淋巴细胞)浸润,合成和释放大量促炎细胞因子,加剧足细胞丢失、内皮细胞过度滤过、系膜细胞扩张和肾小球基底膜增厚,导致 DN 进展^[22]。有效控制免疫过度激活和炎症反应对延缓 DN 进展可能有益,本研究中 2 组治疗后血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平及 CD8⁺ 水平均较治疗前降低,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平较治疗前升高,表明真武汤合苓桂术甘汤、达格列净可能通过抑制炎症反应,改善机体免疫功能,促使 DN 肾功能的改善。研究显示,达格列净可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和缺氧诱导因子 1 α 的信号传导,阻断 NOD 样受体-3 炎性小体激活^[23]。附子具有抗炎及免疫调节作用,可提高体液免疫、细胞免疫功能及血清补体的含量,附子中乌头碱可兴奋下丘脑,刺激垂体-肾上腺皮质系统,增强肾上腺皮质功能,发挥糖皮质激素样作用,继而抑制炎症反应^[24]。白芍总苷可通过调节磷脂肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白通路、Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 通路、转化生长因子- β /Smads 等信号通路抑制异常激活的 T 细胞亚群,平衡免疫系统,减少炎症介质的产生^[25]。观察组治疗后血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平及 CD8⁺ 水平低于对照组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组,表明真武汤合苓桂术甘汤、达格列净联合可能协同增强免疫功能,抑制炎症反应,进而更好地保护肾功能,能获得更满意的临床疗效。

综上,真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净治疗 DN 可更有效地控制血糖水平,改善肾功能,提高免疫功能和降低炎症反应,临床效果更显著,且不增加不良反应风险,更适合 DN 的治疗。本研究样本例数较少,随访时间有限,真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净是否能阻止 DN 向终末期疾病进展尚待进一步延长随访,扩大样本例数加以证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈雨露:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;宋道飞:进行统计学分析,论文修改;张静:提出研究思路,分析试验数据;陈丹:实施研究过程,资料搜集整理;陈伟:论文审核

参考文献

- [1] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9):905-906. DOI:10.1056/NEJMc1602469.
- [2] Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascu-

- lar benefit beyond glycaemic control[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17 (12): 761-772. DOI: 10. 1038/s41569-020-0406-8.
- [3] 石莹, 周丹, 虞梅. 糖尿病肾病的中医治疗研究进展[J]. *新疆中医药*, 2019, 37(6): 125-127.
- [4] 叶航, 张妹媛. 玉屏风散合真武汤加減治疗难治性肾病综合征 47 例[J]. *安徽医药*, 2021, 25 (8): 1675-1679. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6469. 2021. 08. 047.
- [5] 姜德友, 张宛秋, 韩洁茹. 苓桂术甘汤研究进展[J]. *中医学报*, 2021, 36 (12): 2562-2567. DOI: 10. 16368/j. issn. 1674-8999. 2021. 12. 531.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (4): 315-409. DOI: 10. 3760/ema. j. cn115791-20210221-00095.
- [7] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 14-18.
- [8] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41 (7): 7-8. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-1334. 2007. 07. 003.
- [9] Samsu N. Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449. DOI: 10. 1155/2021/1497449.
- [10] Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, et al. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10296): 262-276. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (21)00536-5.
- [11] Dhillon S. Dapagliflozin: A review in type 2 diabetes [J]. *Drugs*, 2019, 79 (10): 1135-1146. DOI: 10. 1007/s40265-019-01148-3.
- [12] Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32 (9): 2352-2361. DOI: 10. 1681/ASN. 2021020167.
- [13] Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9 (1): 22-31. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (20) 30369-7.
- [14] Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8 (7): 582-593. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (20) 30162-5.
- [15] 杨金凤, 王长松, 王媛媛, 等. 附子对微小病变肾病大鼠的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37 (S1): 245-247.
- [16] 林志勤, 施岚尔, 郑美思, 等. 附子理中汤治疗 2 型糖尿病的网络药理学机制 [J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38 (4): 791-796. DOI: 10. 13359/j. cnki. gzxhtem. 2021. 04. 025.
- [17] 李燕, 陈素红, 吉星, 等. 白术多糖对自发性 2 型糖尿病小鼠血糖及相关指标的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21 (10): 162-165. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 2015100162.
- [18] 黄聪亮, 郑佳俐, 李凤林, 等. 茯苓多糖对 2 型糖尿病小鼠肾组织抗氧化能力及 Bax、Bcl-2 蛋白表达影响 [J]. *食品与生物技术学报*, 2016, 35 (1): 82-88. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-1689. 2016. 01. 013.
- [19] 曹秋夏, 杨发奋. 白芍总苷治疗糖尿病肾病的研究进展 [J]. *右江医学*, 2018, 46 (2): 237-240. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-1383. 2018. 02. 030.
- [20] Chan MJ, Chen YC, Fan PC, et al. Predictive value of urinary aquaporin 2 for acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure [J]. *Biomedicine*, 2022, 10 (3): 613. DOI: 10. 3390/biomedicine10030613.
- [21] 高常柏, 胡文仲, 姜楠, 等. 真武汤合苓桂术甘汤改善肾综合征大鼠模型水钠潴留的作用机制研究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2020, 39 (3): 316-319. DOI: 10. 11656/j. issn. 1673-9043. 2020. 03. 15.
- [22] Shao BY, Zhang SF, Li HD, et al. Epigenetics and inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 649587. DOI: 10. 3389/fphys. 2021. 649587.
- [23] Ke Q, Shi C, Lv Y, et al. SGLT2 inhibitor counteracts NLRP3 inflammasome via tubular metabolite itaconate in fibrosis kidney [J]. *FASEB J*, 2022, 36 (1): e22078. DOI: 10. 1096/fj. 202100909RR.
- [24] 张双喜. 薏苡附子败酱散治疗溃疡性结肠炎理论依据及临床分析 [J]. *光明中医*, 2022, 37 (6): 1062-1064. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-8914. 2022. 06. 049.
- [25] Zhang L, Wei W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107452. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2019. 107452.

(收稿日期: 2022-09-09)

(上接 1252 页)

- Liang YL, Chen W, Tang Y, et al. Expression and significance of serum LncRNA EXOC7 in patients with diabetic nephropathy [J]. *Sichuan Medical Journal*, 2019, 40 (10): 999-1004. DOI: 10. 16252/j. cnki. issn1004-0501-2019. 10. 006.
- [18] Liu Y, Guo F, Maraka S, et al. Associations between human chorionic gonadotropin, maternal free thyroxine, and gestational diabetes mellitus [J]. *Thyroid*, 2021, 31 (8): 1282-1288. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0920.
- [19] Tohidi M, Baghbani-oskouei A, Amouzegar A, et al. Serum thyroid peroxidase antibody level and incident hypertension in Iranian men: A suggestion for the role of thyroid autoimmunity [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20 (10): 1711-1718. DOI: 10. 2174/1871530320666200624163035.
- [20] Zhang Y, Sun W, Zhu S, et al. The impact of thyroid function and TPOAb in the first trimester on pregnancy outcomes: A retrospective study in peking [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (3): 167-174. DOI: 10. 1210/clinem/dgz167.
- [21] 韩洁, 许婧, 曹宁, 等. 2 型糖尿病肾病患者甲状腺自身抗体及甲状腺功能的研究 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35 (12): 2102-2107. DOI: 10. 3978/j. issn. 2095-6959. 2015. 12. 018.
- Han J, Xu J, Cao N, et al. Clinical analysis of thyroid autoantibody and function of type 2 diabetic nephropathy patients [J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35 (12): 2102-2107. DOI: 10. 3978/j. issn. 2095-6959. 2015. 12. 018.

(收稿日期: 2022-08-23)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.007

论著·临床

胸腔镜肺癌精准切除策略的肿瘤学疗效、肺功能、复发率及安全性研究

王长兴, 成刚, 余晓伟, 潘六英, 严卫亚, 蔡健, 梁志磐, 陈腾飞

基金项目: 2021 年省级重点研发计划(社会发展)专项资金项目(BE2021659)

作者单位: 215000 江苏省苏州市立医院心胸外科

通信作者: 成刚, E-mail: 519891913@qq.com

【摘要】目的 比较胸腔镜肺癌精准切除策略与常规胸腔镜手术的肿瘤学疗效、肺功能、复发率及安全性。**方法** 选取 2019 年 5 月—2021 年 5 月苏州市立医院心胸外科收治肺癌患者 96 例,以随机数字表法分为常规组、精准组,各 48 例。常规组采用常规胸腔镜治疗,精准组给予胸腔镜肺癌精准切除治疗。比较 2 组手术一般情况、手术肺段切除分布、肿瘤学疗效、肺功能[一氧化碳弥散量(D_LCO)、第一秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)]、并发症、术后 1 年生存率和复发率。**结果** 与常规组比较,精准组手术时间、术后住院时间均缩短($t/P=10.284/<0.001$, $4.240/<0.001$);术中出血量、术后引流量、术后置管时间,右上肺、右下肺、左上肺、左下肺肺段解剖切除,淋巴结清扫站数、淋巴结清扫枚数、手术切缘宽度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与术前比较,2 组术后 1 个月 D_LCO 、 FEV_1 、 FVC 均降低,术后 3 个月均升高,但低于术前水平($P<0.01$),而精准组术后 1 个月降低幅度低于常规组、3 个月升高幅度大于常规组($t/P=2.950/0.004$, $3.862/<0.001$, $3.848/<0.001$, $3.550/0.001$, $2.837/0.006$, $2.950/0.004$);精准组并发症发生率为 4.17% (2/48),与常规组 6.25% (3/48) 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);2 组术后 1 年 Kaplan-Meier 生存曲线、复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 胸腔镜肺癌精准切除策略在段间平面识别、解剖靶肺段血管方面具有优势,能缩短手术时间,加快患者康复,最大程度保留肺功能,使肺段切除更为精准。

【关键词】 肺癌;胸腔镜肺癌精准切除策略;常规胸腔镜;肿瘤学疗效;肺功能;复发率;安全性

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

Study on the oncological efficacy, pulmonary function, recurrence rate and safety of thoracoscopic lung cancer precise resection strategy Wang Changxing, Cheng Gang, She Xiaowei, Pan Liuying, Yan Weiya, Cai Jian, Liang Zhipan, Chen Tengfei. Department of Cardiothoracic Surgery, Suzhou Municipal Hospital Jiangsu Province, Suzhou 215000, China
Corresponding author: Cheng Gang, E-mail: 519891913@qq.com

Funding program: Special Fund Project of Provincial Key R&D Plan (Social Development) in 2021 (BE2021659)

【Abstract】 Objective To compare the oncological efficacy, lung function, recurrence rate and safety of precise thoracoscopic lung cancer resection strategy with conventional thoracoscopic surgery. **Methods** From May 2019 to May 2021, 96 patients with lung cancer were selected from the Cardiothoracic Surgery Department of Suzhou Municipal Hospital. They were randomly divided into conventional group and precision group with 48 patients each. The conventional group was treated with conventional thoracoscope, and the precision group was treated with precise resection of lung cancer by thoracoscope. The general condition of operation, surgical segmental resection distribution, oncological efficacy, pulmonary function [carbon monoxide diffusion capacity (D_LCO), forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced vital capacity (FVC)], complications, 1-year survival rate and recurrence rate after operation were compared between the two groups. **Results** Compared with the conventional group, the operation time and postoperative hospital stay in the precision group were shortened ($t/P=10.284/<0.001$, $4.240/<0.001$). There was no significant difference in the amount of bleeding during the operation, the amount of drainage after the operation, the time of placing the tube after the operation, the anatomical resection of the right upper lung, the right lower lung, the left upper lung, and the left lower lung segments, the number of lymph node dissection stations, the number of lymph node dissection, and the width of the surgical margin ($P>0.05$). Compared with that before operation, D_LCO , FEV_1 , FVC in both groups decreased 1 month after operation, and increased 3

months after operation, but lower than that before operation ($P<0.01$). The decrease in precision group 1 month after operation was lower than that in conventional group, and the increase in precision group 3 months after operation was greater than that in conventional group ($t/P=2.950/0.004, 3.862/ <0.001, 3.848/ <0.001, 3.550/0.001, 2.837/0.006, 2.950/0.004$). The complication rate in the precision group was 4.17% (2/48), which had no significant difference compared with 6.25% (3/48) in the conventional group ($P>0.05$). There was no significant difference in Kaplan-Meier survival curve and recurrence rate between the two groups 1 year after operation ($P>0.05$). **Conclusion** Thoracoscopic lung cancer precise resection strategy has advantages in inter segment plane recognition and dissection of target pulmonary segment blood vessels, which can shorten the operation time, accelerate the patient's recovery, maximize the preservation of lung function, and make lung segment resection more accurate.

【Key words】 Lung cancer; Thoracoscopic lung cancer precise resection strategy; Conventional thoracoscopy; Oncologic efficacy; Lung function; Recurrence rate; Safety

肺癌的病死率始终高居恶性肿瘤首位^[1]。对于可切除的肺癌,既往的主要治疗模式是肺叶切除+纵隔淋巴结清扫^[2]。随着肺部影像学技术的进步和肺癌筛查的推进,越来越多 ≤ 2 cm 的肺癌得以早期检出,外科治疗策略转变为创伤更小的肺段切除术^[3]。研究表明^[4],对部分早期肺癌,肺段切除可获取与肺叶切除类似的效果。手术路径规划、肺段交界的精准界定及靶病变与支气管、动静脉的解剖性分离是肺段切除的核心技术^[5]。因肺段层面动静脉、支气管变异较大,按照传统解剖学经验的常规胸腔镜手术,易误伤动静脉与支气管,临床应用受限^[6]。笔者术前通过影像学处理技术对手术路径进行预规划,明确全部靶病变位置及其周围解剖结构,术中辅助使用荧光染色法,可保证段间平面的精准定位。但由于该项技术新颖,国内外临床应用不久,相关报道较少。因此本研究纳入 96 例具有肺段切除术指征患者,通过肿瘤学疗效、肺功能、复发率及安全性方面的比较,阐明胸腔镜肺癌精准切除策略的应用价值,期待为临床实施肺段精准切除术提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 5 月—2021 年 5 月苏州市立医院心胸外科收治肺癌患者 96 例,以随机数字表法分为常规组、精准组,各 48 例。2 组性别、年龄、吸烟史、组织学类型、病灶位置、肿瘤直径、临床分期、合并症、确诊至手术时间、肺癌家族史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(2019 伦审第 136 号),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:符合肺癌诊断标准^[7];病灶直径 ≤ 2 cm;CT 显示磨玻璃成分 $\geq 50\%$ 、原位腺癌或周围型腺癌;心肺功能无明显异常。(2)排除标准:不能耐受手术者;对碘或特定造影剂过敏者;肺部病灶无法行肺段切除者;严重胸膜粘连者;肺周围

表 1 常规组与精准组肺癌患者临床资料比较
Tab. 1 Comparison of clinical data of lung cancer patients in conventional group and precision group

项 目	常规组 (<i>n</i> = 48)	精准组 (<i>n</i> = 48)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			2.050	0.152
男	22(45.83)	29(60.42)		
女	26(54.17)	19(39.58)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	53.91 $\pm$ 10.76	56.84 $\pm$ 11.25	1.304	0.195
吸烟史[例(%)]	18(37.50)	25(52.08)	2.064	0.151
组织学类型[例(%)]			0.643	0.725
不典型腺瘤样增生	7(14.58)	5(10.41)		
原位癌	27(56.25)	26(54.17)		
微浸润腺癌	14(29.17)	17(35.42)		
病灶位置[例(%)]			0.544	0.909
右上肺	16(33.33)	19(39.58)		
右下肺	9(18.75)	7(14.58)		
左上肺	14(29.17)	13(27.08)		
左下肺	9(18.75)	9(18.76)		
肿瘤直径($\bar{x} \pm s$, cm)	0.89 $\pm$ 0.29	0.94 $\pm$ 0.28	0.859	0.392
临床分期[例(%)]			0.807	0.369
I 期	32(66.67)	36(75.00)		
II 期	16(33.33)	12(25.00)		
合并症[例(%)]				
糖尿病	7(14.58)	3(6.25)	1.786	0.181
冠心病	5(10.42)	2(4.17)	1.009	0.350
高血压	1(2.08)	4(8.33)	1.244	0.217
确诊至手术时间($\bar{x} \pm s$, d)	17.18 $\pm$ 4.50	16.59 $\pm$ 3.76	0.697	0.488
肺癌家族史[例(%)]	1(2.08)	3(6.25)	0.261	0.610

型鳞癌或小细胞肺癌者;肺部多发结节且不在同一肺段内。

1.3 手术方法 精准组:患者行静吸复合全身麻醉,单肺通气,给予胸腔镜肺癌精准切除治疗。术前行胸部平扫、增强 CT 扫描、头颅磁共振成像、腹部和双侧肾上腺彩色超声、骨扫描检查,必要时行正电子发射计算机断层显像,明确病灶位置、性质,排除远处转移。将 CT 扫描数据导入图像后处理站,用 Mimics 软件重建三维模型,通过任意切割、动态旋转等细致、精准地

对三维重建后的血管分支进行定位、定量、定性分析,并掌握病灶范围、肺段支气管、血管情况。除特殊部位外,其他病灶均在 CT 引导下一次性使用肺结节定位针或硬化剂定位,为术中精准切除提供参考。依据术前规划情况,将靶肺段支气管与血管解剖出来,荧光胸腔镜调节为荧光模式,取 25 mg 吲哚菁绿 3 ml 与生理盐水 25 ml 混合液,经外周静脉快速注入,13 s 左右需切除的靶肺段不显色,其余肺组织变为绿色,标记并适形裁剪段间平面,切除靶肺段;采样活检 10~12 组淋巴结与第 5~6 组(病灶位于左侧上叶)、第 7~9 组(病灶位于下叶)、第 2~4 组(右上叶)肺门、纵隔淋巴结,行快速冰冻病理检查,若结果提示淋巴结阳性或浸润性癌改为肺叶切除。术毕胸腔置管引流。

常规组:采用常规胸腔镜治疗。麻醉、体位、肺通气、切口与精准组相同,根据镜下所见与传统的解剖学知识仔细辨别肺段门血管、支气管,将靶肺段血管、支气管离断后,以膨胀萎缩法判断段间平面,靶肺段切除期间,采样活检的方法同精准组,若结果提示淋巴结阳性或浸润性癌改为肺叶切除。术毕胸腔置管引流。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 手术一般情况:观察并记录术中出血量、手术时间、术后引流量、术后置管时间、术后住院时间等。

1.4.2 手术肺段切除分布:包括右上肺、右下肺、左上肺、左下肺肺段解剖切除情况。

1.4.3 肿瘤学疗效:包括淋巴结清扫站数、淋巴结清扫枚数、手术切缘宽度等。

1.4.4 肺功能检测:比较 2 组术前、术后 1 个月、术后 3 个月肺功能,包括一氧化碳弥散量(carbon monoxide diffusing capacity, D_LCO)、第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV_1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC),使用肺功能仪(德国耶格公司 MasterScreen 型),患者采用坐位,使用鼻夹捏住鼻子,用嘴巴含住口器,指导患者进行呼气、吸气动作,自仪器上读取以上参数。

1.4.5 并发症发生情况:记录并发症发生情况,包括大咯血、持续漏气、肺扭转等。

1.4.6 随访预后:以门诊方式随访 1 年,计算 2 组术后 1 年生存率和复发率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;采用 Kaplan-Meier 法分析 2 组术后 1 年生存率和复发率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组手术一般情况比较 2 组术中出血量、术后引流量、术后置管时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);精准组手术时间、术后住院时间短于常规组($P < 0.01$),见表 2。

2.2 2 组手术肺段切除分布比较 与常规组比较,精准组右上肺、右下肺、左上肺、左下肺肺段解剖切除分布比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 常规组与精准组肺癌患者手术肺段切除分布比较 [例(%)]

Tab. 3 Comparison of surgical segmental resection distribution between conventional group and precision group of lung cancer patients

部 位	精准组($n=48$)	常规组($n=48$)	χ^2 值	P 值
右上肺	S1	13(27.08)	6(12.50)	0.544 0.909
	S2	5(10.42)	3(6.25)	
	S3	1(2.08)	7(14.58)	
右下肺	S6	1(2.08)	5(10.42)	
	S7	0	2(4.17)	
	S8	2(4.17)	2(4.17)	
	S9	2(4.17)	0	
	S10	2(4.17)	0	
左上肺	S1 + S2	8(16.67)	11(22.92)	
	S3	2(4.17)	1(2.08)	
	S4 + S5	3(6.25)	2(4.17)	
左下肺	S6	6(12.50)	8(16.67)	
	S7 + S8	1(2.08)	1(2.08)	
	S9	0	0	
	S10	2(4.17)	0	

2.3 2 组肿瘤学疗效比较 2 组淋巴结清扫站数、淋巴结清扫枚数、手术切缘宽度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 2 常规组与精准组肺癌患者手术一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of general conditions of lung cancer surgery between conventional group and precision group

组 别	例数	术中出血量 (ml)	手术时间 (min)	术后引流量 (ml)	术后置管时间 (d)	术后住院时间 (d)
常规组	48	49.22 ± 11.35	186.02 ± 26.75	305.48 ± 67.82	4.09 ± 1.31	5.22 ± 1.18
精准组	48	46.91 ± 7.74	125.81 ± 30.49	289.63 ± 77.51	3.64 ± 1.22	4.19 ± 1.20
t 值		1.165	10.284	1.066	1.742	4.240
P 值		0.247	<0.001	0.289	0.085	<0.001

表 4 常规组与精准组肺癌患者肿瘤学疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of oncological efficacy between conventional group and precision group for lung cancer patients

组别	例数	淋巴结清扫站数 (站)	淋巴结清扫枚数 (枚)	手术切缘宽度 (cm)
常规组	48	2.10 ± 1.56	4.51 ± 1.27	2.48 ± 0.57
精准组	48	2.40 ± 1.47	4.89 ± 1.12	2.54 ± 0.61
<i>t</i> 值		0.970	1.555	0.498
<i>P</i> 值		0.335	0.123	0.620

2.4 2 组肺功能比较 与术前比较, 2 组术后 1 个月 D_LCO、FEV₁、FVC 均降低, 术后 3 个月均升高, 但低于术前水平 ($P < 0.05$); 而精准组术后 1 个月降低幅度低于常规组、3 个月升高幅度大于常规组 (P 均 < 0.01), 见表 5。

表 5 常规组与精准组肺癌患者肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of lung function between conventional group and precision group of lung cancer patients

组别	时间	D _L CO (ml · mmHg ⁻¹ · min ⁻¹)	FEV ₁ (L)	FVC (L)
常规组 (<i>n</i> = 48)	术前	19.96 ± 4.22	2.62 ± 0.59	3.59 ± 0.57
	术后 1 月	15.81 ± 2.99	2.05 ± 0.36	2.92 ± 0.42
	术后 3 月	17.75 ± 2.62	2.24 ± 0.43	3.20 ± 0.49
精准组 (<i>n</i> = 48)	术前	20.07 ± 3.14	2.55 ± 0.53	3.68 ± 0.61
	术后 1 月	17.56 ± 2.82	2.38 ± 0.47	3.30 ± 0.54
	术后 3 月	19.81 ± 3.05	2.51 ± 0.50	3.52 ± 0.57
<i>F/P</i> 常规组内值		12.067/ <0.001	10.338/ <0.001	16.441/ <0.001
<i>F/P</i> 精准组内值		9.725/ <0.001	11.688/ <0.001	10.002/ <0.001
<i>t/P</i> 术后 1 月组间值		2.950/ 0.004	3.862/ <0.001	3.848/ <0.001
<i>t/P</i> 术后 3 月组间值		3.550/ <0.001	2.837/ <0.001	2.950/ <0.001

2.5 2 组并发症比较 2 组均无中转开胸患者, 均未发生大咯血、持续漏气、肺扭转等严重并发症。精准组术后出现肺不张 1 例(考虑与患者年龄偏大有关, 给予吸痰处理后肺部复张)、心房颤动 1 例(给予胺碘酮后心律转为窦性)、常规组术后出现肺不张 2 例(重新置管、吸痰、雾化后肺部复张)、肺部感染 1 例(给予抗菌药物治疗后缓解)。精准组并发症发生率为 4.17% (2/48), 常规组为 6.25% (3/48), 2 组并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。

2.6 2 组术后 1 年生存率、复发率比较 随访 1 年, 精准组失访 1 例, 常规组无失访病例。精准组生存 47 例, 常规组生存 45 例, 2 组 Kaplan-Meier 生存曲线比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.134, P = 0.248$); 术后 1 年, 精准组复发率为 4.17% (2/47), 常规组为 8.33% (4/48), 2 组复发率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.156, P = 0.693$)。

3 讨论

彻底切除靶病灶、最大程度保留健康肺组织是肺段切除术的目标, 因此如何以病灶为中心, 并结合患者肺部解剖特征制定个性化精准的手术方案成为胸外科医师研究的热点之一^[8]。

常规胸腔镜肺段切除术因肺段层面解剖变异, 可能出现血管和支气管的误断、少断, 引起术中肺段平面的错判, 影响病灶切除范围, 难以实现精准切除^[9]。因此有报道尝试对段间交界识别的方法进行改进, 以荧光法确立段间交界线, 发现与常规胸腔镜手术相比, 其段间平面出现的更快, 手术时间更短^[10]。本研究在此基础上, 在术前运用 CT 扫描和三维重建技术进行虚拟手术规划, 细致、精准地对三维重建后的血管分支、病灶范围、肺段支气管进行分析, 准确定位靶肺段, 结果显示在该指导方法下的胸腔镜肺癌精准切除策略的肿瘤学疗效与常规胸腔镜手术相似, 但在缩短手术时间、加快患者术后康复方面具有优势。分析其原因, 精准组术前通过影像学处理技术, 准确定位了病灶的位置、范围、动静脉及支气管情况, 缩短了术中手术医师对以上解剖结构的辨别判断时间, 且术中使用荧光法, 注射吲哚菁绿后 13 s 左右段面即出现, 而常规组一般需 15 min 左右才能识别段面, 同时常规组需将肺靶段充气膨胀, 而精准组则无需进行这一操作, 所以能更快更精准地完成手术^[11-12]。

肺段切除术的一个重要目的是尽可能多地保留术后肺功能, 原因在于术后肺功能情况决定了患者术后生存质量^[13-14]。本研究结果显示, 2 组术后 1 个月相关肺功能指标均低于术前, 术后 3 个月均高于术后 1 个月, 这与术后恢复的实际情况相符合。术后 1 个月, 患者因受手术切除的影响, 肺功能降低, 而至术后 3 个月, 手术切除病灶对肺功能的影响逐渐缩小, 故肺功能逐渐恢复。胸腔镜肺癌精准切除策略术后肺功能保留更好, 笔者认为其原因是, 胸腔镜肺癌精准切除策略术前三维重建与虚拟手术规划, 能避免误断或损伤支气管, 使所剩余肺段的肺功能最大程度保留, 且术中以荧光法判断段间平面, 使肺段间交通支的干扰最小化, 故在改善肺功能方面具有优势^[15-17]。常规胸腔镜手术因术中使用膨胀萎缩法, 导致段间平面存在较大误差, 从而影响术后肺功能^[18-20]。

从理论上讲, 常规胸腔镜手术对解剖结构的辨认依赖的是手术医师掌握的肺部解剖学知识, 但因个体变异、视野等因素, 可能造成肺段血管、支气管、段门平面切除不精准, 使术后局部肺段肺不张, 甚至引起咯血等并发症^[21-24]。但本研究结果显示, 2 组并发症相似,

可能与手术医师临床经验丰富、肺部解剖学知识掌握扎实等有关。值得注意的是,精准组术中吲哚菁绿的应用剂量目前尚未形成统一的意见,国外有研究建议 3~5 mg/kg^[25],本研究参考国内大多核心文献介绍,不论患者性别、年龄、体质量等,均给予 25 mg,与国外部分学者建议的差异较大,一方面与人种不同,机体对代谢吲哚菁绿率不同有关,另一方面可能是部分学者担忧定位效果,使吲哚菁绿应用剂量增加,而本研究吲哚菁绿的应用剂量下发现定位效果与安全性良好,未出现吲哚菁绿相关的不良反应,具有临床可行性,但给予其他剂量是否会影响手术效果仍不能明确,有待后续统一手术方法,比较不同剂量吲哚菁绿的效果,以进一步阐明吲哚菁绿的应用剂量。

综上,胸腔镜肺癌精准切除策略在段间平面识别、解剖靶肺段血管方面具有优势,能缩短手术时间,加快患者康复,最大程度保留肺功能,使肺段切除更为精准。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王长兴、成刚:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;余晓伟、潘六英:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;严卫亚、蔡健:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;梁志磐:进行统计学分析;陈腾飞:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] Wu F, Wang L, Zhou C. Lung cancer in China: Current and prospect[J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(1): 40-46. DOI: 10. 1097/CCO. 0000000000000703.
- [2] Mimae T, Okada M. Are segmentectomy and lobectomy comparable in terms of curative intent for early stage non-small cell lung cancer [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 68(7): 703-706. DOI: 10. 1007/s11748-019-01219-y.
- [3] Bade BC, Blasberg JD, Mase VJ Jr, et al. A guide for managing patients with stage I NSCLC: deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT and ablation-part 3: systematic review of evidence regarding surgery in compromised patients or specific tumors [J]. J Thorac Dis, 2022, 14(6): 2387-2411. DOI: 10. 21037/jtd-21-1825.
- [4] Detterbeck FC, Mase VJ Jr, Li AX, et al. A guide for managing patients with stage I NSCLC: deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT and ablation-part 2: systematic review of evidence regarding resection extent in generally healthy patients[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(6): 2357-2386. DOI: 10. 21037/jtd-21-1824.
- [5] Qu R, Ping W, Hao Z, et al. Surgical outcomes of segmental bronchial sleeve resection in central non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(5): 1319-1325. DOI: 10. 1111/1759-7714. 13403.
- [6] Wu W, He Z, Xu J, et al. Anatomical pulmonary sublobar resection based on subsegment[J]. Ann Thorac Surg, 2021, 111(6): e447-

- e450. DOI: 10. 1016/j. athoracsur. 2020. 10. 083.
- [7] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3766. 2015. 01. 014.
- Zhi XY, Shi YK, Yu JM. Chinese primary lung cancer diagnosis and treatment guidelines (2015 Edition) [J]. Chinese Journal of Oncology, 2015, 37(1): 67-78. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3766. 2015. 01. 014.
- [8] Kroepfl V, Ng C, Maier H, et al. Right-sided approach for segmental resection of the left main bronchus-technical considerations[J]. Innovations (Phila), 2020, 15(3): 279-282. DOI: 10. 1177/1556984520913292.
- [9] Okubo Y, Yoshida Y, Yotsukura M, et al. Complex segmentectomy is not a complex procedure relative to simple segmentectomy[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2021, 61(1): 100-107. DOI: 10. 1093/ejcts/ez-ab367.
- [10] 孙云刚, 张强, 王朝, 等. 荧光法在单孔胸腔镜解剖性肺段切除术中识别段间交界线的可行性研究[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(11): 756-763. DOI: 10. 3779/j. issn. 1009-3419. 2021. 102. 38.
- Sun YG, Zhang Q, Wang C, et al. Feasibility study of fluorescence method for identifying the intersection line of segments in single hole thoroscopic dissection of pulmonary segments [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2021, 24(11): 756-763. DOI: 10. 3779/j. issn. 1009-3419. 2021. 102. 38.
- [11] Andolfi M, Potenza R, Seguin-Givelet A, et al. Identification of the intersegmental plane during thoroscopic segmentectomy: state of the art[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2020, 30(3): 329-336. DOI: 10. 1093/icvts/ivz278.
- [12] Takamori S, Oizumi H, Suzuki J, et al. Completion lobectomy after anatomical segmentectomy [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2022, 34(6): 1038-1044. DOI: 10. 1093/icvts/ivab323.
- [13] Zhang M, Wu QC, Ge MJ. The VVBA method for thoroscopic right middle lobe segmentectomy[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 69(1): 175-177. DOI: 10. 1007/s11748-020-01398-z.
- [14] Zhang M, Mao N, Wu QC, et al. Vein or artery-first resection in right middle lobe segmentectomy: which preserves more lung[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2021, 32(6): 993-995. DOI: 10. 1093/icvts/ivab024.
- [15] Nomori H, Shiraishi A, Yamazaki I, et al. Extent of segmentectomy that achieves greater lung preservation than lobectomy[J]. Ann Thorac Surg, 2021, 112(4): 1127-1133. DOI: 10. 1016/j. athoracsur. 2020. 09. 036.
- [16] Yoshiyasu N, Kojima F, Takahara H, et al. Efficacy of the segment-counting method in predicting lung function and volume following stapler-based thoroscopic segmentectomy[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 28(2): 121-128. DOI: 10. 5761/atcs. oa. 21-00111.
- [17] 刘露, 董健, 张勇. 肿瘤转移相关基因 1 和血管内皮生长因子 C 在肺癌中的表达及意义[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(12): 822-825. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 12. 008.

(下转 1270 页)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.008

论著·临床

胃肠胰神经内分泌肿瘤肝转移患者预后列线图的建立

赖琪琪, 危潇, 李明, 谭诗云

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82004114)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院消化内科

通信作者: 谭诗云, E-mail: tanshiyun@medmail.com.cn

【摘要】目的 分析胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NEN)肝转移患者的预后影响因素,并建立有效的列线图模型。**方法** 收集美国国立癌症研究所监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库2010—2018年GEP-NEN肝转移患者的临床信息,基于COX比例风险回归模型筛选的预后独立影响因素构建预测患者1、3、5年癌症特异性生存率(CSS)的列线图,并评估该模型的区分度及校准度。**结果** 共纳入GEP-NEN肝转移患者1 154例,其中建模组808例,验证组346例。COX多因素分析显示,年龄 ≥ 59 岁、分化程度低分化和未分化、N1和N2分期为预后不良的独立危险因素[$HR(95\%CI) = 1.84(1.51 \sim 2.24)$ 、 $4.80(3.59 \sim 6.43)$ 、 $3.29(2.30 \sim 4.70)$ 、 $1.37(1.09 \sim 1.72)$ 、 $3.16(1.91 \sim 5.22)$],原发性肿瘤位于小肠、胰腺及行原发灶手术为其独立保护因素[$HR(95\%CI) = 0.38(0.23 \sim 0.63)$ 、 $0.66(0.44 \sim 0.99)$ 、 $0.46(0.35 \sim 0.60)$]。建模组和验证组的一致性指数分别为0.805($95\%CI 0.755 \sim 0.846$)和0.814($95\%CI 0.733 \sim 0.875$)。2组1、3、5年特异性生存率的受试者工作特征曲线下面积分别为0.900、0.893、0.853和0.879、0.879、0.856,校准曲线表明模型预测的生存率与实际生存率之间具有良好的一致性。**结论** 年龄 < 59 岁、小肠和胰腺原发肿瘤、分化程度好、N0分期、行原发灶手术的患者预后较好,由以上因素建立的列线图模型对GEP-NEN肝转移患者的预后具有良好的预测能力。

【关键词】 胃肠胰神经内分泌肿瘤;肝转移;预后;列线图;SEER数据库**【中图分类号】** R735.2**【文献标识码】** A

Establishment of prognostic nomogram for patients with gastrointestinal pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastasis Lai Qiqi, Wei Xiao, Li Ming, Tan Shiyun. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Tan Shiyun, E-mail: tanshiyun@medmail.com.cn

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82004114)

【Abstract】Objective To analyze the prognostic factors of patients with gastrointestinal pancreatic neuroendocrine tumor (GEP-NEN) with liver metastasis, and establish an effective nomogram model. **Methods** Collect the clinical information of GEP-NEN patients with liver metastasis from 2010 to 2018 in the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. Based on the independent prognostic factors screened by COX proportional hazard regression model, an nomograph was constructed to predict the 1, 3, and 5 year cancer specific survival (CSS) of patients, and the differentiation and calibration of the model were evaluated. **Results** 1 154 patients with liver metastasis from GEP-NEN were enrolled, including 808 in the modeling group and 346 in the validation group. COX multivariate analysis showed that age ≥ 59 years, poorly differentiated and undifferentiated, N1 and N2 stage were independent risk factors for prognosis [$HR(95\%CI) = 1.84(1.51 - 2.24)$, $4.80(3.59 - 6.43)$, $3.29(2.30 - 4.70)$, $1.37(1.09 - 1.72)$, $3.16(1.91 - 5.22)$]. Primary tumors located in the small intestine and pancreas and primary focus surgery were independent protective factors [$HR(95\%CI) = 0.38(0.23 - 0.63)$, $0.66(0.44 - 0.99)$, $0.46(0.35 - 0.60)$]. The consistency indexes of the modeling group and the validation group were 0.805 ($95\%CI 0.755 - 0.846$) and 0.814 ($95\%CI 0.733 - 0.875$), respectively. The area under the working curve of the subjects with 1, 3, and 5-year specific survival rates in the two groups were 0.900, 0.893, 0.853, and 0.879, 0.879, 0.856, respectively. The predicted survival rate of the model was in good consistency with the actual survival rate. **Conclusion** The patients with age < 59 years, primary tumors of small intestine and pancreas, good differentiation, N0 staging, and primary focus surgery had a good prognosis. The nomogram model established by the above factors had a good predictive ability for the prognosis of patients with GEP-NEN liver metastasis.

【Key words】 Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms; Liver metastasis; Prognosis; Nomogram; SEER database

胃肠胰神经内分泌肿瘤 (gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN) 是一类起源于胃、肠、胰腺等神经内分泌细胞的异质性罕见肿瘤。近年来,随着对疾病认识的深入和相关诊疗技术的发展, GEP-NEN 发病率在全球范围内显著上升。如美国的发病率从 1975 年的 1.05/10 万人年上升至 2015 年的 5.45/10 万人年^[1]; 日本 2016 年 GEP-NEN 发病率为 2.84/10 万人年^[2]; 我国 GEP-NEN 的发病率同样呈上升趋势,从 1996 年的 0.244/10 万人年上升至 2015 年的 3.162/10 万人年^[3]。GEP-NEN 患者多合并远处转移,其中肝脏是最常见的转移器官^[4]。与早期患者相比, GEP-NEN 肝转移患者生存时间更短。已有研究证实,肝转移是 GEP-NEN 患者预后不良的主要危险因素^[1,5]。由于其生物学行为的异质性和治疗的复杂性, GEP-NEN 患者的预后难以评估。目前,对于此类患者的预后判断主要根据美国癌症联合委员会和欧洲神经内分泌肿瘤学会制定的 TNM 分期系统。在第 8 版分期标准中,将存在肝转移的 GEP-NEN 患者分为 IV 期^[6]。研究发现,采用 TNM 分期评估预后简单方便,但缺乏准确性^[7]。单一的解剖学分期系统未考虑其他临床病理特征如年龄、肿瘤分化、肿瘤大小、肿瘤部位、手术方式等对预后的影响^[1]。而基于多种预后因素分析构建的预测模型,有望解决现有分期系统的局限性。近年来已陆续有研究开发验证 GEP-NEN 预后模型,但高质量系统性的 GEP-NEN 肝转移预后模型少见^[5]。本研究通过美国国立癌症研究所监测、流行病学和最终结果 (surveillance epidemiology and end results, SEER) 数据库提取 GEP-NEN 肝转移患者临床信息,分析预后相关因素,建立预测 GEP-NEN 肝转移患者 1、3、5 年癌症特异性生存率 (cancer specific survival, CSS) 的列线图模型,旨在帮助临床医生快速识别高危患者并制定个体化治疗方案,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 使用 SEER * Stat 软件 (8.4.0 版本) 提取 SEER 数据库中 2010—2018 年登记的 GEP-NEN 患者临床病理及预后资料。纳入标准: (1) 选择 ICD-O-3 解剖学代码: 胃 C16.0 ~ C16.9, 小肠 C17.0 ~ C17.9 和 C24.1, 阑尾 C18.1, 结肠 C18.0 和 C18.2 ~ C18.9, 直肠 C19.9 和 C20.9, 胰腺 C25.0 ~ C25.9; (2) 选择 ICD-O-3 组织学代码: 8013、8041、8150 ~ 8157、8240 ~ 8249; (3) 伴肝转移。排除标准: (1) 多个

原发肿瘤; (2) 病例来源于死亡或尸检报告; (3) 未经组织学或脱落细胞学确诊; (4) 伴骨、脑、肺等其他器官转移; (5) 随访信息不完整且随访 1 个月内死亡; (6) 肿瘤分化程度、肿瘤大小、T 分期、N 分期等重要数据缺失。经病例筛选流程最终选取 GEP-NEN 肝转移患者 1 154 例。

1.2 研究方法 纳入性别、年龄、种族、婚姻状态、原发肿瘤部位、肿瘤大小、分化程度、T 分期、N 分期、原发灶手术、转移灶手术、化疗、随访等信息。将 1 154 例患者按照 7:3 比例随机分为建模组和验证组。对上述所有变量进行单因素和多因素分析,筛选出影响预后的独立危险因素构建列线图,并进行内部验证。生存时间定义为从确诊日期至死亡或末次随访的日期。观察终点为癌症特异性生存。将末次随访时仍存活或非因肿瘤死亡或死亡原因不明者作为删失数据处理。

1.3 统计学方法 使用 R 软件 (4.1.2 版本) 和 SPSS 26.0 分析数据。计数资料采用频数或率 (%) 表示,组间比较采取 χ^2 检验。利用 R 中的 “survivalROC” 包计算最佳截断值,将连续性变量转化为分类变量。采用单因素和多因素 COX 比例风险回归确定预后的独立影响因素。纳入多因素分析中 $P < 0.05$ 的变量建立列线图模型,绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating curve, ROC),通过一致性指数 (concordance index, C-index) 及曲线下面积 (area under curve, AUC) 评估模型的区分度,以校准曲线评估模型预测与实际生存率的差异,以 Bootstrap 法进行 500 次重复抽样。生存分析采用 Kaplan-Meier 法 (Log-Rank 检验),生存曲线由 GraphPad Prism9.0 绘制。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床病理特征 共从 SEER 数据库中提取 GEP-NEN 肝转移患者 1 154 例,其中建模组 808 例,验证组 346 例,2 组患者基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 GEP-NEN 肝转移患者生存分析 GEP-NEN 肝转移患者总体中位生存时间为 64 个月,其中建模组患者的中位生存时间为 57 个月,其 1、3、5 年 CSS 分别为 75.2%、59.1%、49.7%;验证组的中位生存期为 84 个月,其 1、3、5 年 CSS 分别为 76.5%、60.8%、53.3%。利用 COX 比例风险回归模型对建模组所有变量进行单因素分析,结果显示, GEP-NEN 肝转移患者生存预后与年龄、肿瘤部位、分化程度、肿瘤大小、N 分期、化

表 1 GEP-NEN 肝转移患者临床病理特征 [例(%)]

Tab. 1 Clinical and pathological characteristics of patients with liver metastasis from GEP-NEN

项 目	总人群(<i>n</i> = 1 154)	建模组(<i>n</i> = 808)	验证组(<i>n</i> = 346)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	614(53.2)	440(54.5)	1.689	0.194
	女	540(46.8)	368(45.5)		
年龄(岁)	<59	559(48.4)	385(47.6)	0.676	0.411
	≥59	595(51.6)	423(52.4)		
婚姻状态	未婚	196(17.0)	134(16.6)	4.070	0.254
	已婚	693(60.0)	495(61.2)		
	离异/丧偶	203(17.6)	142(17.6)		
	未知	62(5.4)	37(4.6)		
种族	白种人	939(81.3)	669(82.8)	4.066	0.131
	黑种人	139(12.2)	92(11.4)		
	其他	76(6.5)	47(5.8)		
原发肿瘤部位	胃	47(4.1)	35(4.3)	2.839	0.417
	小肠	433(37.5)	303(37.5)		
	结直肠	284(24.6)	189(23.4)		
	胰腺	390(33.8)	281(34.8)		
肿瘤分化程度	高分化	571(49.5)	406(50.2)	1.339	0.720
	中分化	242(21.0)	170(21.1)		
	低分化	227(19.7)	152(18.8)		
	未分化	114(9.8)	80(9.9)		
肿瘤大小(cm)	<2	195(16.9)	139(17.2)	0.776	0.679
	2~4	435(37.7)	298(36.9)		
	≥4	524(45.4)	371(45.9)		
T 分期	T1	39(3.4)	28(3.5)	2.417	0.660
	T2	221(19.2)	163(20.2)		
	T3	496(43.0)	345(42.7)		
	T4	306(26.5)	207(25.6)		
	TX	92(7.9)	65(8.0)		
N 分期	N0	348(30.2)	243(30.3)	1.318	0.725
	N1	725(62.8)	502(62.1)		
	N2	33(2.9)	25(3.1)		
	NX	48(4.1)	36(4.5)		
原发灶手术	无	366(31.8)	268(33.2)	2.625	0.105
	有	788(68.2)	540(66.8)		
转移灶手术	无	780(67.6)	552(68.3)	0.648	0.421
	有	374(32.4)	256(31.7)		
化疗	无	697(60.4)	476(58.9)	2.963	0.085
	有	457(39.6)	332(41.1)		

疗和原发灶、转移灶手术密切相关(*P* 均 < 0.05),而与性别、T 分期等因素无关(*P* 均 > 0.05),见表 2。进一步多因素分析显示,年龄 ≥ 59 岁、分化程度低分化、未分化、N1、N2 分期是 GEP-NEN 肝转移患者预后不良的独立危险因素(*P* 均 < 0.01)。原发肿瘤位于小肠(*HR* = 0.38,95% *CI* 0.23 ~ 0.63,*P* < 0.001)和胰腺(*HR* = 0.66,95% *CI* 0.44 ~ 0.99,*P* = 0.042)及行原发灶手术(*HR* = 0.46,95% *CI* 0.35 ~ 0.60,*P* < 0.001)的患者预后更好。对上述独立预后因素进行亚组分析,Log-rank 检验表明,亚组之间的生存差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.01),生存曲线见图 1。

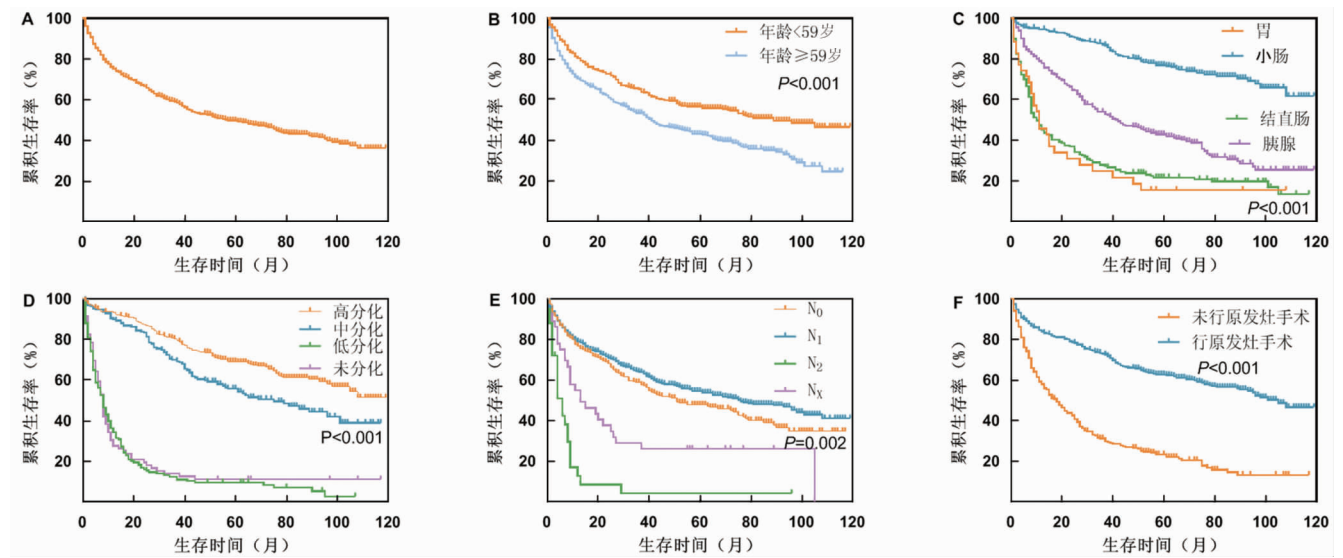
2.3 预后列线图模型的建立及验证 纳入多因素分

析有统计学意义的变量构建预测 GEP-NEN 肝转移患者 1、3、5 年 CSS 的列线图模型,见图 2。在列线图中计算各个预测变量的数值得到总分,然后根据总分轴向下作垂直线得到对应的预测生存率。通过 C-index 和 ROC 曲线评价模型的区分度,建模组 C-index 为 0.805(95% *CI* 0.755 ~ 0.846),1、3、5 年 CSS 的 AUC 分别为 0.900、0.893、0.853。验证组的 C-index 为 0.814(95% *CI* 0.733 ~ 0.875),1、3、5 年 CSS 的 AUC 分别为 0.879、0.879、0.856,见图 3。绘制校准曲线来评价模型的准确性,见图 4。在建模组和验证组中,模型预测的生存率与实际生存率之间均具有良好的一致性,提示该列线图能准确预测患者的生存预后情况。

表 2 影响建模组生存预后的单因素和多因素分析

Tab.2 Single factor and multi factor analysis of modeling group

项 目		单因素 COX 回归		多因素 COX 回归	
		HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
性别	男	1			
	女	0.86(0.71 ~ 1.04)	0.124		
年龄(岁)	<59	1			
	≥59	0.65(0.53 ~ 0.78)	<0.001	1.84(1.51 ~ 2.24)	<0.001
肿瘤部位	胃	1			
	小肠	0.15(0.10 ~ 0.22)	<0.001	0.38(0.23 ~ 0.63)	<0.001
	结直肠	0.89(0.60 ~ 1.32)	0.559	1.19(0.79 ~ 1.81)	0.408
	胰腺	0.47(0.32 ~ 0.69)	<0.001	0.66(0.44 ~ 0.99)	0.042
分化程度	高分化	1			
	中分化	1.54(1.17 ~ 2.01)	0.002	1.31(1.00 ~ 1.72)	0.052
	低分化	7.99(6.25 ~ 10.21)	<0.001	4.80(3.59 ~ 6.43)	<0.001
	未分化	6.98(5.19 ~ 9.39)	<0.001	3.29(2.30 ~ 4.70)	<0.001
肿瘤大小(cm)	<2	1			
	2-4	1.67(1.18 ~ 2.36)	0.004	1.05(0.73 ~ 1.52)	0.777
	≥4	3.63(2.61 ~ 5.06)	<0.001	1.15(0.78 ~ 1.69)	0.486
T 分期	T1	1			
	T2	1.15(0.65 ~ 2.01)	0.631		
	T3	0.81(0.47 ~ 1.41)	0.458		
	T4	1.12(0.64 ~ 1.95)	0.698		
	TX	2.64(1.47 ~ 4.75)	0.001		
N 分期	N0	1			
	N1	0.82(0.67 ~ 1.01)	0.066	1.37(1.09 ~ 1.72)	0.007
	N2	4.77(3.04 ~ 7.48)	<0.001	3.16(1.91 ~ 5.22)	<0.001
	NX	1.96(1.30 ~ 2.96)	0.001	1.16(0.76 ~ 1.78)	0.482
化疗	无/未知	1			
	有	2.33(1.93 ~ 2.82)	<0.001	0.95(0.75 ~ 1.19)	0.647
转移灶手术	无	1			
	有	0.42(0.33 ~ 0.53)	<0.001	0.82(0.62 ~ 1.07)	0.135
原发灶手术	无	1			
	有	0.32(0.26 ~ 0.38)	<0.001	0.46(0.35 ~ 0.60)	<0.001



注:A. 总人群生存曲线;B. 年龄;C. 肿瘤部位;D. 分化程度;E. N 分期;F. 原发灶手术

图 1 建模组不同亚组 K-M 生存曲线

Fig.1 K-M survival curve of different subgroups of modeling group

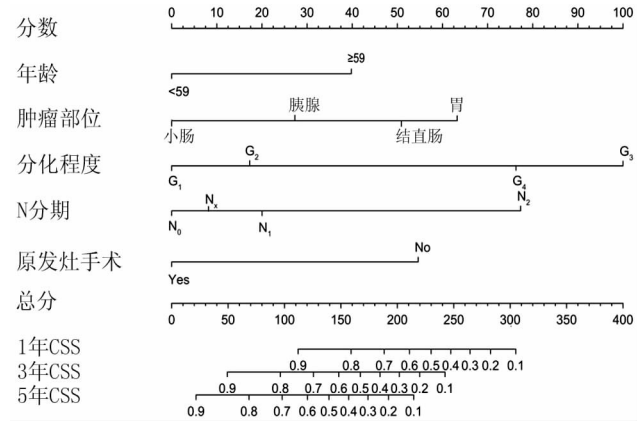


图 2 预测 GEP-NEN 肝转移患者 1、3、5 年 CSS 的列线图模型
Fig. 2 nomogram model for predicting CSS in patients with GEP-NEN liver metastasis in 1, 3 and 5 years

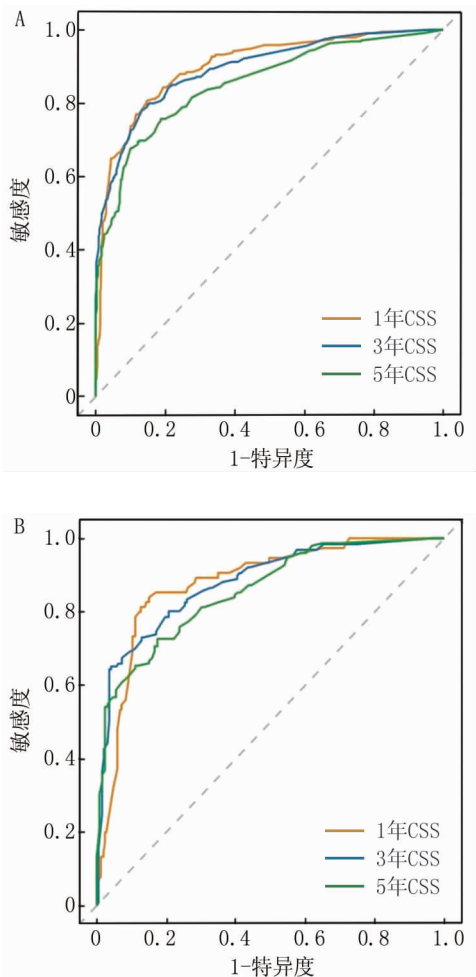
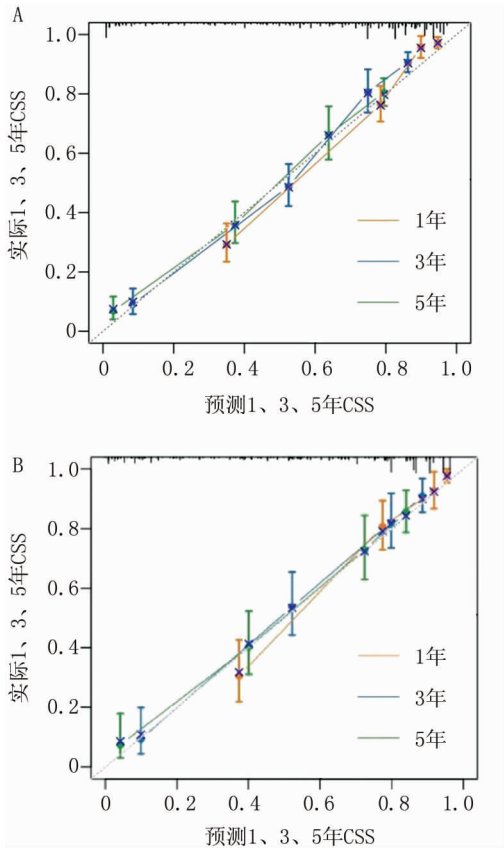


图 3 列线图预测患者 1、3、5 年 CSS 的 ROC 曲线
Fig. 3 nomogram predicts the ROC curve of CSS of patients in 1, 3 and 5 years



注:A. 建模组 B. 验证组
图 4 预测 1、3、5 年 CSS 的校准曲线
Fig. 4 Forecast the calibration curve of CSS in the first, third and fifth years

3 讨论

近 30 年来,GEP-NEN 发病率呈持续上升趋势,据 SEER 数据库统计,其总体发病率增加了 6 倍左右^[1]。GEP-NEN 患者多无特异性临床表现,常在体检时偶然发现,少数患者存在肿瘤压迫、转移症状或特异性综合征。因其发病较隐匿,就诊时间晚,往往初诊时便发现合并远处转移,其中肝脏是最常见转移部位,8.7% ~ 21.0% 的患者伴发肝转移^[1, 8-9]。肝转移患者容易出现类癌综合征,有发生胆道梗阻甚至肝衰竭并发症的可能,其生活质量通常较低。研究发现,GEP-NEN 肝转移患者 5 年生存率仅为 18% ~ 43%^[8, 10]。因此,有必要为此类患者建立一个准确有效的预测模型。列线图是目前预测癌症患者预后最为简单可靠的决策工具之一,已被广泛应用于临床。既往研究已证实列线图能较好地评估胃 NEN、小肠 NEN 和胰腺 NEN 等的生存情况^[11-13]。然而,针对 GEP-NEN 肝转移的预测模型较少且不全面^[9]。本研究基于 SEER 数据库中大量 GEP-NEN 肝转移患者的临床数据来构建列线图模型,

以期准确评估此类患者预后。

本研究发现,年龄、肿瘤分化程度、肿瘤部位、N 分期和原发灶手术是 GEP-NEN 肝转移患者预后的独立影响因素。其中分化程度是影响预后的最重要因素。在列线图模型中可观察到,肿瘤分化程度线段最长,相应得分占比最大。多因素分析显示,低分化或未分化患者的死亡风险是高、中分化患者的 3~4 倍。分化程度差与 GEP-NEN 肝转移患者的预后不良密切相关^[1,10]。本研究表明,T 分期与患者预后无关,与之前研究报道一致,究其原因,可能是患者已发生远处转移,疾病已进展至晚期,T 分期影响有限。对于 N 分期与预后的关系,不同研究结论不一,可能与其纳入的 N 分期患者不同有关^[8,10]。在本研究中,N2 分期预后较差。此外,不同肿瘤部位的患者,其生存时间存在显著差异。研究报道,原发肿瘤位于小肠、胰腺、胃和结直肠的 NEN 肝转移患者的中位生存时间分别为 42、23、13 和 10 个月^[10]。本研究得出了相似结果,小肠 NEN 肝转移患者预后最好,胰腺次之,胃和结直肠 NEN 患者预后较差。其原因可能为小肠 NEN 尤其是合并肝转移的患者多有类癌综合征表现,临床上易被早期诊断与治疗。功能性 NEN 好发于胰腺,其可分泌生理功能不同的激素,常表现为特异性综合征,同样易被早期诊治^[14-15]。而胃和结直肠 NEN 多为无功能性肿瘤,临床症状不典型,易被误诊和漏诊,肝转移后更具侵袭性,因此其长期生存率远低于小肠 NEN 和胰腺 NEN。对于老年高危人群,笔者建议定期行胃肠镜检查以便早期发现和诊治胃肠 NEN。

GEP-NEN 肝转移患者最有效的治疗方式是手术切除原发灶和转移灶,只有少数患者符合根治性手术要求,即使不能完整切除,切除 90% 以上的肝转移瘤也能降低肿瘤负担,使患者生存受益^[15]。虽然目前指南尚未推荐对肝转移患者常规行原发灶手术切除,但多数研究已表明,无论是否切除转移灶,原发灶手术均能显著延长 GEP-NEN 肝转移患者的总体生存率^[16-18]。本研究中接受原发灶手术患者的死亡风险减少 54% ($P < 0.01$)。原发灶切除能改善预后的可能原因是:一方面原发灶切除可以减轻肿瘤负担,减少激素分泌,缓解类癌综合征和局部肿瘤压迫症状,降低并发症发生率(如肠梗阻、肠缺血坏死等)^[16]。另一方面,原发灶可能具有诱导转移灶癌旁组织产生促进转移瘤增殖的必需激素和生长因子的重要作用,原发灶切除后可在一定程度上延缓肝转移进展。因此,笔者建议对能耐受手术的患者积极行原发灶切除。此外,本研究还探讨了化疗对 GEP-NEN 肝转移患者生存预

后的影响,单因素分析显示化疗与预后有关,但多因素分析结果表明化疗不是独立预后因素。目前将化疗纳入 GEP-NEN 预后分析的研究较少,后续仍需更多研究验证。

本研究纳入临床常见预测因素建立并验证了 GEP-NEN 肝转移患者的预后模型,并用列线图将其可视化。建模组和验证组 C-index 及 AUC 均较高,且其 1、3、5 年 CSS 的校准曲线拟合较好,提示该模型的区分度及校准度良好,对于临床医师评估 GEP-NEN 肝转移患者的生存预后有较大价值。当然,本研究也存在一些不足之处。首先,这是一项回顾性研究,选择偏倚造成的系统误差不可避免;其次 SEER 数据库缺乏肿瘤 ki-67 指数、放化疗方案及疗程、具体手术方式、临床症状等重要信息,因此在本研究中无法分析这些因素对预后的影响;再者,本研究排除了临床病理资料不全的病例,这可能会导致结果有所偏差。此外,尽管本研究结果显示该列线图模型预测能力较好,但其仅进行了内部验证,未来仍需多中心、大样本、前瞻性的临床研究来验证其长期性能和外部适用性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赖琪琪:设计研究方案,资料收集整理,实施研究过程,论文撰写;危潇:资料收集整理,实施研究过程,文献调研与整理;李明:统计学分析,论文修改;谭诗云:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] Xu Z, Wang L, Dai S, et al. Epidemiologic trends of and factors associated with overall survival for patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4 (9): e2124750. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2021. 24750.
- [2] Masui T, Ito T, Komoto I, et al. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study[J]. BMC Cancer, 2020, 20 (1): 1104. DOI: 10. 1186/s12885-020-07581-y.
- [3] Chang JS, Chen LT, Shan YS, et al. An updated analysis of the epidemiologic trends of neuroendocrine tumors in Taiwan[J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 7881. DOI: 10. 1038/s41598-021-86839-2.
- [4] Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, et al. Neuroendocrine liver metastases: A contemporary review of treatment strategies[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2020, 9 (4): 440-451. DOI: 10. 21037/hbsn. 2020. 04. 02.
- [5] Xie S, Li L, Wang X, et al. Development and validation of a nomogram for predicting the overall survival of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100 (2): e24223. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000002423.
- [6] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more " personalized " approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67 (2): 93-99. DOI: 10. 3322/caac. 21388.

- [7] Gong P, Chen C, Wang Z, et al. Prognostic significance for colorectal carcinoid tumors based on the 8th edition TNM staging system[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(21): 7979-7987. DOI: 10. 1002/cam4. 3431.
- [8] Ding X, Tian S, Hu J, et al. Risk and prognostic nomograms for colorectal neuroendocrine neoplasm with liver metastasis: a population-based study[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(9): 1915-1927. DOI: 10. 1007/s00384-021-03920-y.
- [9] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1335-1342. DOI: 10. 1001/jamaoncol. 2017. 0589.
- [10] Xu G, Xiao Y, Hu H, et al. A nomogram to predict individual survival of patients with liver-limited metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A US Population-Based Cohort Analysis and Chinese Multicenter Cohort Validation Study[J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112(3): 263-275. DOI: 10. 1159/000516812.
- [11] 王游梁, 郭宇, 张日虹, 等. 胃神经内分泌肿瘤的生存预测列线图模型的建立和验证[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(10): 883-888. DOI: 10. 3760/cma. j. cn. 441530-20210716-00283.
- [12] Levy S, van Veenendaal LM, Korse CM, et al. Survival in patients with neuroendocrine tumours of the small intestine: Nomogram validation and predictors of survival[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2502. DOI: 10. 3390/jcm9082502.
- [13] Cai JS, Chen HY, Lu YF, et al. A prognostic nomogram in patients with distant metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors: a population-based study[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(2): 4369-4379. DOI: 10. 2217/fon-2019-0545.
- [14] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州)[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(2): 76-87. DOI: 10. 3760/cma. j. cn3113672021010400007.
- [15] Zheng M, Li Y, Li T, et al. Resection of the primary tumor improves survival in patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms with liver metastases: A SEER-based analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(11): 5128-5136. DOI: 10. 1002/cam4. 2431.
- [16] Polcz M, Schlegel C, Edwards GC, et al. Primary tumor resection offers survival benefit in patients with metastatic midgut neuroendocrine tumors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(8): 2795-2803. DOI: 10. 1245/s10434-020-08602-7.
- [17] Pavel M, Oberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7): 844-860. DOI: 10. 1016/j.annonc. 2020. 03. 304.
- [18] Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, et al. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival[J]. *Surgery*, 2006, 140(6): 891-898. DOI: 10. 1016/j. surg. 2006. 07. 033.

(收稿日期: 2022-09-16)

(上接 1263 页)

- Liu L, Dong J, Zhang Y. Expression and significance of tumor metastasis related gene 1 and vascular endothelial growth factor C in lung cancer[J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2021, 38(12): 822-825. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 12. 008.
- [18] Nomori H, Yamazaki I, Machida Y, et al. Lobectomy versus segmentectomy: a propensity score-matched comparison of postoperative complications, pulmonary function and prognosis[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2022, 34(1): 57-65. DOI: 10. 1093/icvts/ivab212.
- [19] Tane S, Nishio W, Nishioka Y, et al. Evaluation of the residual lung function after thoracoscopic segmentectomy compared with lobectomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108(5): 1543-1550. DOI: 10. 1016/j.athoracsurg. 2019. 05. 052.
- [20] 朱云柯, 周健, 蒲强, 等. “肺表面段间比例标志”用于肺段切除术段间平面识别的初步验证研究[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2021, 28(12): 1476-1481. DOI: 10. 7507/1007-4848. 202111054.
- Zhu YK, Zhou J, Pu Q, et al. A preliminary validation of the “lung surface intersegmental constant proportion landmarks” in identifying intersegmental planes during segmentectomy[J]. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 28(12): 1476-1481. DOI: 10. 7507/1007-4848. 202111054.
- [21] Xu Z, Gao X, Ren B, et al. A bibliometric analysis of segmentectomy versus lobectomy for non-small cell lung cancer research (1992-2019)[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(13): e25055. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000025055.
- [22] 宫莉莉, 鲍沈平, 李鹏飞. 肺癌合并间质性肺疾病临床特征及外科治疗[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(4): 385-388, 391. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 04. 09.
- Gong LL, Bao SP, Li PF. Analysis of clinical features and surgical treatment of lung cancer combined with interstitial lung disease[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2021, 49(4): 385-388, 391. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 04. 09.
- [23] 张典钊, 江立群, 冷云华, 等. 单孔与多孔胸腔镜切除右上肺叶治疗早期非小细胞肺癌: 单中心回顾性倾向配比研究[J]. *中国临床医学*, 2021, 28(1): 23-26. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20202530.
- Zhang DD, Jiang LQ, Leng YH, et al. Comparison of uniport and multiport video-assisted thoracoscopic surgery for the surgical resection of non-small-cell lung cancer in superior lobe of right lung: a retrospective propensity matching analysis[J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2021, 28(1): 23-26. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20202530.
- [24] 张雷, 李小军, 贡会源, 等. 胸腔镜肺段切除手术的安全性及降低耗材使用的临床分析[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(2): 206-208, 331. DOI: 10. 16766/j. cnki. issn. 1674-4152. 002313.
- Zhang L, Li XJ, Gong HY, et al. Clinical analysis of safety and reduce consumables of thoracoscopic pulmonary segmentectomy[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2022, 20(2): 206-208, 331. DOI: 10. 16766/j. cnki. issn. 1674-4152. 002313.
- [25] Anayama T, Hirohashi K, Miyazaki R, et al. Fluorescence visualization of the intersegmental plane by bronchoscopic instillation of indocyanine green into the targeted segmental bronchus: determination of the optimal settings[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(2): 300060521990202. DOI: 10. 1177/0300060521990202.

(收稿日期: 2022-09-14)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 12. 009

论著 · 临床

食管癌组织 miR-452-5p、SOX7 表达 及与病理参数和预后关系

范华, 易亭伍, 马闻, 杨茜, 田静

基金项目: 四川省科技培育项目(2022JDKP0038)

作者单位: 614000 四川省乐山市人民医院肿瘤血液科

通信作者: 田静, E-mail: 5635452@ qq. com

【摘 要】 目的 研究食管癌组织中微小 RNA-452-5p(miR-452-5p)及 SRY 盒相关基因 7(SOX7)表达及与临床病理参数及预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月四川省乐山市人民医院肿瘤血液科诊治的食管癌患者 103 例为研究对象。应用实时荧光定量 PCR 检测癌灶及癌旁组织中 miR-452-5p 及 SOX7 mRNA 的表达。Pearson 相关分析 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达的相关性。分析癌组织中 miR-452-5p 及 SOX7 mRNA 的表达与临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 分析 miR-452-5p 及 SOX7 mRNA 表达对食管癌患者生存预后的影响。单因素及多因素 COX 回归分析影响食管癌预后的危险因素。结果 癌组织中 miR-452-5p 表达高于癌旁组织($t = 52.041, P < 0.001$), SOX7 mRNA 表达低于癌旁组织($t = 27.111, P < 0.001$)。Pearson 相关分析显示,miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达呈显著负相关($r = -0.504, P < 0.001$)。肿瘤Ⅲ期、低分化、伴淋巴结转移癌组织中 miR-452-5p 表达明显高于Ⅰ~Ⅱ期、高中分化、无淋巴结转移者($t = 33.232, 18.003, 35.236, P$ 均 < 0.001),而 SOX7 mRNA 表达低于肿瘤Ⅰ~Ⅱ期、高中分化及无淋巴结转移患者($t = 21.805, 15.368, 33.543, P$ 均 < 0.001)。miR-452-5p 高表达组患者中位生存时间低于低表达组患者(26.15 vs. 31.22 个月, $\chi^2 = 3.967, P = 0.046$),3 年总体生存率低于低表达组患者(24.53% vs. 60.00%, $\chi^2 = 5.093, P = 0.024$);SOX7 mRNA 低表达组患者中位生存时间低于高表达组患者(27.47 vs. 32.40 个月, $\chi^2 = 3.941, P = 0.047$),3 年总体生存率低于高表达组患者(23.53% vs. 59.62%, $\chi^2 = 5.285, P = 0.022$)。肿瘤分期Ⅲ期、分化程度低、伴淋巴结转移、miR-452-5p 高表达是影响食管癌预后的独立危险因素[$HR(95\% CI) = 1.520(1.176 \sim 1.966), 1.405(1.139 \sim 1.733), 1.929(1.229 \sim 3.028), 1.974(1.250 \sim 3.116)$],SOX7 mRNA 高表达为其独立保护因素[$HR(95\% CI) = 0.575(0.397 \sim 0.832)$]。结论 食管癌组织中 miR-452-5p 表达升高,SOX7 mRNA 表达降低,两者与肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移有关,是新的食管癌预后相关肿瘤标志物。

【关键词】 食管癌;微小 RNA-452-5p;SRY 盒相关基因 7;预后;相关性

【中图分类号】 R735.1

【文献标识码】 A

Expression of miR-452-5p and SOX7 in esophageal carcinoma and their relationship with pathological parameters and prognosis

Fan Hua, Yi Tingwu, Ma Wen, Yang Qian, Tian Jing. Department of Oncology and Hematology, Leshan People's Hospital, Sichuan Province, Leshan 614000, China

Corresponding author: Tian Jing, E-mail: 5635452@ qq. com

Funding program: Sichuan Science and Technology Cultivation Project (2022JDKP0038)

【Abstract】 **Objective** To study the expression of microRNA-452-5p(miR-452-5p) and SRY box related gene 7(SOX7) in esophageal carcinoma and their relationship with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods** From January 2018 to January 2019, 103 patients with esophageal cancer diagnosed and treated by the Department of Oncology and Hematology of Leshan People's Hospital in Sichuan Province were selected as the study subjects. The expression of miR-452-5p and SOX7 mRNA in cancer and adjacent tissues was detected by real-time fluorescent quantitative PCR. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between miR-452-5p and SOX7 mRNA expression. To analyze the relationship between the expression of miR-452-5p and SOX7 mRNA and clinicopathological features in cancer tissues. Kaplan Meier analyzed the effect of miR-452-5p and SOX7 mRNA expression on survival and prognosis of esophageal cancer patients. Univariate and multivariate COX regression analysis of risk factors affecting the prognosis of esophageal cancer. **Results** The expression of miR-452-5p in cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ($t = 52.041, P < 0.001$), and

the expression of SOX7 mRNA was lower than that in adjacent tissues ($t = 27.111, P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that there was a significant negative correlation between miR-452-5p and SOX7 mRNA expression ($r = -0.504, P < 0.001$). The expression of miR-452-5p in stage III, poorly differentiated and lymph node metastatic tumors was significantly higher than that in stage I-II, highly differentiated and non lymph node metastatic tumors ($t = 33.232, 18.003, 35.236$, all $P < 0.001$), while the expression of SOX7 mRNA was lower than that in stage I-II, highly differentiated and non lymph node metastatic tumors ($t = 21.805, 15.368, 33.543$, all $P < 0.001$). The median survival time of patients with high miR-452-5p expression was lower than that of patients with low miR-452-5p expression (26.15 vs 31.22 months, $\chi^2 = 3.967, P = 0.046$), the 3-year overall survival rate was lower than that of patients with low expression (24.53% vs. 60.00%, $\chi^2 = 5.093, P = 0.024$); The median survival time of patients with low expression of SOX7 mRNA was lower than that of patients with high expression of SOX7 mRNA (27.47 vs. 32.40 months, $\chi^2 = 3.941, P = 0.047$), the 3-year overall survival rate was lower than that of patients with high expression (23.53% vs. 59.62%, $\chi^2 = 5.285, P = 0.022$). Stage III, low differentiation, lymph node metastasis, and high expression of miR-452-5p are independent risk factors affecting the prognosis of esophageal cancer [$HR(95\% CI) = 1.520 (1.176 - 1.966), 1.405 (1.139 - 1.733), 1.929 (1.229 - 3.028), 1.974 (1.250 - 3.116)$]. High expression of SOX7 mRNA is an independent protective factor [$HR(95\% CI) = 0.575 (0.397 - 0.832)$]. **Conclusion** The increased expression of miR-452-5p and decreased expression of SOX7 mRNA in esophageal cancer are related to tumor stage, differentiation and lymph node metastasis, and are new tumor markers related to prognosis of esophageal cancer.

【Key words】 Esophageal cancer; MicroRNA-452-5p; SRY box-related gene 7; Prognosis; Correlation

食管癌是全球常见的恶性肿瘤,全世界每年新发约 50 万例,占有肿瘤相关死亡的 5.3%^[1]。其以鳞癌为主,占病理类型 90% 以上。目前治疗包括手术、放疗及联合治疗等,但由于肿瘤异质性,部分患者治疗后仍可出现肿瘤复发、转移,导致不良预后^[2]。微小 RNA-452-5p (microRNA-452-5p, miR-452-5p) 基因位于 Xq28,是一种长度为 20 ~ 24 个核苷酸的微小 RNA。近年来发现,miR-452-5p 在结直肠癌、肝细胞癌等恶性肿瘤中异常表达^[3-4],其通过促进丝裂原活化蛋白激酶途径,促进肿瘤的恶性增殖。SRY 盒相关基因 7 (SRY-box containing, SOX7) 编码蛋白属于 SRY 相关 HMG 盒转录因子家族成员,参与胚胎发育及细胞死亡的调节。研究发现,SOX7 能够通过调节 Wnt/ β 连环蛋白途径,影响肝癌、口腔鳞癌等恶性肿瘤的侵袭转移及血管拟态等生物学行为^[5-6],在肿瘤恶性进展中发挥重要功能。现分析食管癌 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达及其与临床病理特征及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月四川省乐山市人民医院肿瘤血液科诊治的食管癌患者 103 例为研究对象,男 65 例,女 38 例,年龄 34 ~ 78 (56.1 ± 6.3) 岁;肿瘤分化程度:高中分化 58 例,低分化 45 例;肿瘤分期: I ~ II 期 69 例, III 期 34 例;肿瘤位置:上胸段 19 例,中胸段 55 例,下胸段 29 例;肿瘤直径: ≤ 5 cm 47 例, > 5 cm 56 例;伴淋巴结转移 42 例,均无明显诱因及家族遗传史。本研究经医院伦理委员会审核批准通过 (2018-025),患者及家属对本研究知

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经活检或术后组织病理学检查明确诊断为食管鳞癌; ②首次诊治; ③患者能够配合相关诊治及随访。(2) 排除标准: ①合并其他器官恶性肿瘤; ②合并严重肝、肾等脏器功能障碍; ③合并类风湿性关节炎等自身免疫性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 的表达检测: 应用荧光定量 PCR 检测组织中 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 的表达。术中获取癌灶及癌旁组织 (距肿瘤边缘 2 cm 以上), 应用 Trizol 法提取组织中总 RNA, 将总 RNA 反转录合成 cDNA, 试剂盒购自日本 TAKARA 公司。反转录条件为 42℃ 120 min, 90℃ 5 min。然后进行荧光定量 PCR 反应。引物序列由上海生工公司设计合成。miR-452-5p 引物序列: 上游 5'-GCCGAGAACTGTTTCAGAG-3', 下游 5'-CTCAACTGGTGTCTGCGAG-3'; 内参 U6 上游 5'-AGTAAGCCCTTGCTGTCACTG-3', 下游 5'-CCTGGGTCTGATAATGCTGGG-3'; SOX7 上游 5'-AGCCGGAGCAGACCTTCTT-3', 下游 5'-GCCGGG-GAGTAATAGGCAG-3'; 内参 GAPDH 上游 5'-TCGACGCCCTGGATCAACT-3', 下游 5'-CTGGGAGACCGGAACATGC-3'。miR-452-5p 反应条件: 95℃ 30 s, 95℃ 5 s, 62℃ 30 s, 70℃ 30 s, 共 35 个循环; SOX7 mRNA 反应条件: 94℃ 5 min, 94℃ 30 s, 62℃ 30 s, 70℃ 30 s, 共 40 个循环。反应体系: SYBR Green premix 10 μ l, 上下游引物各 1 μ l, cDNA 模板 1 μ l 和 ddH₂O 7 μ l (miR-452-5p); SYBR Green premix 10 μ l,

上下游引物各 1.2 μl , cDNA 模板 2 μl 和 ddH_2O 5.6 μl (SOX7 mRNA)。miR-452-5p 表达以 U6 为内参, SOX7 mRNA 以 GAPDH 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法表示 miR-452-5p、SOX7 mRNA 的相对表达量。分别以 miR-452-5p、SOX7 mRNA 相对表达量的平均值 3.04、1.27 作为阈值, 分为 miR-452-5p 高表达组 53 例和低表达组 50 例; SOX7 mRNA 高表达组 52 例和低表达组 51 例。

1.3.2 随访情况: 患者自出院起开始随访, 以门诊复查或电话方式回访, 每 3 个月随访 1 次, 连续随访 3 年, 统计患者生存情况。随访截止至 2022 年 2 月 1 日, 随访终点为患者死亡或随访时间结束。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。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; 相关性分析采用 Pearson 相关分析; Kaplan-Meier (Log-rank 检验) 分析 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达对于食管癌患者生存预后的影响; 单因素及多因素 COX 回归分析影响食管癌预后的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织与癌旁组织 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达比较 癌组织中 miR-452-5p 的表达明显高于癌旁组织, SOX7 mRNA 的表达明显低于癌旁组织, 见表 1。

2.2 食管癌组织 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达的相关性 Pearson 相关分析结果显示, 食管癌组织中 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达呈显著负相关 ($r = -0.504, P < 0.001$)。

2.3 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达在不同食管癌临床/病理特征中比较 肿瘤分期Ⅲ期、低分化、伴淋

巴结转移癌组织中 miR-452-5p 表达明显高于 I ~ II 期、高中分化、无淋巴结转移者, 而 SOX7 mRNA 表达低于肿瘤 I ~ II 期、高中分化及无淋巴结转移患者 (P 均 < 0.01); 不同性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置间 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达比较, 差异无明显统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 2。

表 1 癌组织与癌旁组织 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of miR-452-5p, SOX7 mRNA expression between cancer tissue and adjacent tissue

组 别	例数	miR-452-5p	SOX7 mRNA
癌旁组织	103	1.12 $\pm$ 0.21	2.36 $\pm$ 0.33
癌组织	103	3.04 $\pm$ 0.31	1.27 $\pm$ 0.24
t 值		52.041	27.111
P 值		< 0.001	< 0.001

2.4 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达与食管癌临床预后的关系 103 例食管癌患者随访 5 ~ 36 个月, 中位随访时间 28 个月, 随访期间死亡 60 例, 无失访。miR-452-5p 高表达组患者中位生存时间明显低于低表达组患者, 差异有统计学意义 (26.15 vs. 31.22 个月, $\chi^2 = 3.967, P = 0.046$)。miR-452-5p 高表达组患者 3 年总体生存率为 24.53% (13/53), 明显低于低表达组患者的 60.00% (30/50), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.093, P = 0.024$), 见图 1。

SOX7 mRNA 低表达组患者中位生存时间明显低于高表达组患者, 差异有统计学意义 (27.47 vs. 32.40 个月, $\chi^2 = 3.941, P = 0.047$)。SOX7 mRNA 低表达组患者术后 3 年总体生存率为 23.53% (12/51), 明显

表 2 103 例食道癌患者 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达在不同临床/病理特征中比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of miR-452-5p and SOX7 mRNA expression in different clinical/pathological characteristics

项 目	例数	miR-452-5p	t/F 值	P 值	SOX7 mRNA	t/F 值	P 值
性别	男	65	3.08 $\pm$ 0.28	1.705	0.091	1.26 $\pm$ 0.21	0.595
	女	38	2.97 $\pm$ 0.37			1.29 $\pm$ 0.30	
年龄	< 60 岁	68	3.02 $\pm$ 0.29	0.949	0.345	1.30 $\pm$ 0.22	1.818
	≥ 60 岁	35	3.08 $\pm$ 0.33			1.21 $\pm$ 0.27	
肿瘤分期	I ~ II 期	69	2.34 $\pm$ 0.26	33.232	< 0.001	1.59 $\pm$ 0.17	21.805
	Ⅲ期	34	4.46 $\pm$ 0.38			0.62 $\pm$ 0.28	
分化程度	高中分化	58	2.56 $\pm$ 0.28	18.003	< 0.001	1.57 $\pm$ 0.16	15.368
	低分化	45	3.66 $\pm$ 0.34			0.88 $\pm$ 0.29	
肿瘤大小	≤ 5 cm	47	2.97 $\pm$ 0.42	1.827	0.071	1.31 $\pm$ 0.26	1.480
	> 5 cm	56	3.10 $\pm$ 0.30			1.24 $\pm$ 0.22	
肿瘤位置	上胸段	19	3.01 $\pm$ 0.34	0.112	0.894	1.30 $\pm$ 0.33	0.410
	中胸段	55	3.05 $\pm$ 0.29			1.25 $\pm$ 0.22	
	下胸段	29	3.04 $\pm$ 0.35			1.29 $\pm$ 0.24	
淋巴结转移	有	42	4.83 $\pm$ 0.38	35.236	< 0.001	0.43 $\pm$ 0.18	33.543
	无	61	2.60 $\pm$ 0.23			1.85 $\pm$ 0.23	

低于高表达组患者的 59.62% (31/52), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.285, P = 0.022$), 见图 2。

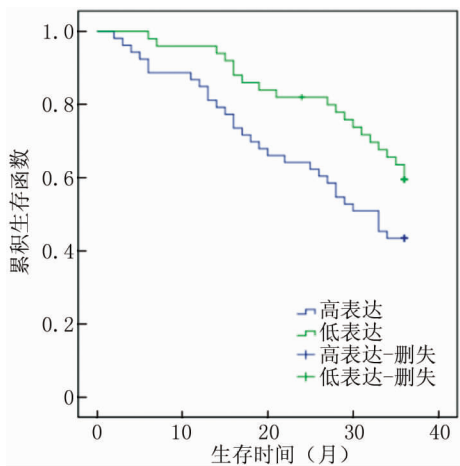


图 1 不同 miR-452-5p 表达食管癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线
Fig. 1 Kaplan Meier survival curve of patients with esophageal cancer with different miR-452-5p expressions

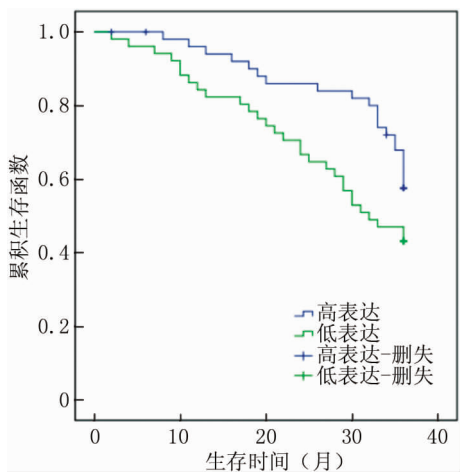


图 2 不同 SOX7 mRNA 表达食管癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线
Fig. 2 Kaplan-Meier survival curve of esophageal cancer patients with different SOX7 mRNA expressions

2.5 食管癌临床预后的影响因素分析 以食管癌患者的生存预后为因变量(1 = 死亡, 0 = 存活, t = 生存时间), 纳入年龄(1 = ≥ 60 岁, 0 = < 60 岁)、性别(1 = 男, 0 = 女)、肿瘤大小(1 = > 5 cm, 0 = ≤ 5 cm)、肿瘤位置(1 = 上胸段, 0 = 中下胸段)、肿瘤分期(1 = Ⅲ期, 0 = Ⅰ ~ Ⅱ期)、分化程度(1 = 低分化, 0 = 高中分化)、淋巴结转移(1 = 有, 0 = 无)、miR-452-5p(1 = 高表达, 0 = 低表达)、SOX7 mRNA(1 = 高表达, 0 = 低表达)为自变量纳入单因素 COX 比例风险回归模型, 结果显示

肿瘤 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、miR-452-5p、SOX7 mRNA 是影响食管癌预后的因素。多因素 COX 回归分析结果显示, TNM 分期Ⅲ期、分化程度低、伴淋巴结转移、miR-452-5p 高表达及 SOX7 mRNA 低表达是影响食管癌预后的独立危险因素, 见表 3、4。

表 3 食管癌临床预后的单因素 COX 比例风险回归模型分析
Tab. 3 Single factor COX proportional hazard regression model analysis of clinical prognosis of esophageal cancer

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
性别	0.129	0.109	1.401	0.224	1.378	0.919 ~ 1.409
年龄	0.162	0.144	1.266	0.360	1.176	0.887 ~ 1.559
肿瘤大小	0.136	0.127	1.147	0.479	1.146	0.893 ~ 1.469
肿瘤位置	0.122	0.083	2.161	0.183	1.130	0.960 ~ 1.329
肿瘤分期	0.589	0.193	9.314	< 0.001	1.802	1.235 ~ 2.631
分化程度	0.311	0.112	7.711	< 0.001	1.365	1.096 ~ 1.700
淋巴结转移	0.601	0.196	9.402	< 0.001	1.824	1.242 ~ 2.678
miR-452-5p	0.765	0.293	6.817	< 0.001	2.149	1.210 ~ 3.816
SOX7mRNA	-0.723	0.289	6.259	< 0.001	0.485	0.275 ~ 0.855

表 4 食管癌临床预后的多因素 COX 比例风险回归模型分析
Tab. 4 Multivariate COX proportional hazard regression model analysis of clinical prognosis of esophageal cancer

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
TNM 分期Ⅲ期	0.419	0.131	10.230	< 0.001	1.520	1.176 ~ 1.966
分化程度低	0.340	0.107	10.097	< 0.001	1.405	1.139 ~ 1.733
淋巴结转移	0.657	0.230	8.159	< 0.001	1.929	1.229 ~ 3.028
miR-452-5p 高	0.680	0.233	8.517	< 0.001	1.974	1.250 ~ 3.116
SOX7mRNA 高	-0.554	0.189	8.592	< 0.001	0.575	0.397 ~ 0.832

3 讨 论

我国食管癌每年发病例数达 24.6 万, 死亡达 18.8 万例, 占全世界发病和死亡人数的 50% 以上, 严重威胁我国人民健康^[7]。目前食管癌的临床治疗是以外科治疗为主的综合治疗, 但对于中晚期患者, 丧失最佳手术治疗时机, 术后复发转移率较高, 远期生存预后较差^[8]。因此, 深入研究食管癌的病因和发病机制, 寻找预后相关分子标志物, 有助于食管癌的临床诊治及预后判断。

miR-452-5p 属于非编码 RNA, 参与构成 RNA 诱导的沉默复合物, 通过不完全碱基配对来识别靶基因 mRNA, 导致靶基因 mRNA 的稳定性降低及翻译抑制^[9]。近年来发现, miR-452-5p 在前列腺癌^[10]、结直肠癌^[11]等肿瘤中表达上调或下调, 其通过调节转化生长因子 β 信号通路, 促进肿瘤的恶性进展。本研究中, 食管癌组织中 miR-452-5p 表达上调, 提示 miR-452-5p 可能参与食管癌的发生过程。研究发现, 环状 RNA CCDC66 能够作为分子海绵结合并抑制 miR-452-

5p 的表达,环状 RNA CCDC66 的表达下调促进 miR-452-5p 的表达,进而导致肿瘤进展^[11-13]。本研究中,miR-452-5p 表达与肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移有关,提示 miR-452-5p 的表达升高参与促进食管癌恶性进展。研究报道,miR-452-5p 表达上调通过磷酸化 Rho 相关的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,激活细胞外调节 MAP 激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进肿瘤细胞周期的进行,导致肿瘤的过度增殖^[3]。此外,尚有研究发现,miR-452-5p 的表达能够激活转化生长因子 β 通路,促进肌动蛋白细胞骨架组装进而促进肿瘤细胞的侵袭、迁移和黏附能力,导致肿瘤的局部侵犯和远处转移的发生^[10]。因此,食管癌中 miR-452-5p 可能作为一种促癌因子,促进食管癌的肿瘤进展。本研究中,miR-452-5p 高表达患者生存预后较差,其原因可能与 miR-452-5p 能够促进肿瘤细胞耐药性的形成有关。有学者发现,miR-452-5p 表达升高能够过度激活 SMAD 家族蛋白 4/7,增强肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼的治疗抵抗,降低患者对治疗的反应性,导致患者不良预后^[14-16]。

SOX7 结构上包含 DNA 结合的高迁移率基团结构域,其在胚胎干细胞分化、血管形成及个体发育过程的调控中发挥重要作用^[17]。近年来发现,SOX7 在宫颈癌、肾癌等恶性肿瘤中表达明显下调^[18-19],其作为一种肿瘤抑制基因,能够负调控 Wnt/ β -连环蛋白信号传导,抑制癌细胞中的细胞增殖。本研究中,食管癌组织中 SOX7 表达降低,可能与 miRNA 的表达调控有关。有研究报道,miR-492 能够结合 SOX7 mRNA 的 3 端非编码区,降低 SOX7 mRNA 的稳定性,抑制 SOX7 的蛋白表达,进而促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,导致肿瘤细胞的迁移和侵袭^[20-21]。本研究中,癌组织中 SOX7 mRNA 的表达与肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移有关,表明 SOX7 mRNA 表达降低促进食管癌的肿瘤发展。其机制可能与 SOX7 对下游多种靶基因的表达调控有关。研究发现,SOX7 能够与 β -连环蛋白相互作用,促进 β -连环蛋白的降解,抑制 β -连环蛋白介导的转录共激活因子 BCL9 的表达,而 SOX7 的表达下调激活 β -连环蛋白/BCL-9 通路,导致肿瘤细胞的过度增殖及转移^[22]。此外,尚有研究发现,SOX7 能够转录激活层粘连蛋白 $\alpha 1$ 的表达,增强细胞之间的黏附性,而肿瘤中 SOX7 的表达降低导致肿瘤细胞的侵袭和转移能力增强,促进肿瘤的恶性进展^[23]。本研究进一步分析发现,食管癌中 SOX7 mRNA 低表达患者预后较差,并且是患者不良预后的独立危险因素。有学者发现,SOX7 的表达下调能够促进 B 细胞淋巴瘤-2

和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶磷酸化,增强肿瘤细胞对紫杉醇类化疗药物抵抗性,导致患者不良预后^[24]。

本研究还发现,食管癌组织中 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达呈显著负相关,提示两者可能存在相互调控的关系。实验研究表明,食管癌细胞 KYSE-150 中 miR-452-5p 表达显著上调,其通过结合 SOX7 mRNA 3' 非编码区,降低 SOX7 mRNA 稳定性,抑制 SOX7 mRNA 的表达,并激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及上皮间质转换^[25]。因此,食管癌中 miR-452-5p 可能通过抑制 SOX7 mRNA 的表达,发挥促进肿瘤恶性进展的功能。

综上所述,食管癌组织中 miR-452-5p 表达升高,SOX7 mRNA 表达降低,二者与肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移有关,可能是新的食管癌预后相关肿瘤标志物。但本研究样本量有限,有待今后扩大样本含量,并设计前瞻性临床试验进一步研究 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达在食管癌中的临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

范华:研究构思、数据获取、论文撰写、统计分析、论文修改;易亭伍:选择课题、论文修改;马闻、杨茜:数据获取;田静:数据获取、统计分析、论文终审

参考文献

- [1] Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer; update in global trends, etiology and risk factors[J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6): 1010-1021. DOI: 10.1007/s12328-020-01237-x.
- [2] Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer[J]. Surg Today, 2020, 50(1): 12-20. DOI: 10.1007/s00595-019-01878-7.
- [3] Lin X, Han L, Gu C, et al. MiR-452-5p promotes colorectal cancer progression by regulating an ERK/MAPK positive feedback loop[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(5): 7608-7626. DOI: 10.18632/aging.202657.
- [4] Zheng J, Cheng D, Wu D, et al. MiR-452-5p mediates the proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via targeting COLEC10[J]. Per Med, 2021, 18(2): 97-106. DOI: 10.2217/pme-2020-0027.
- [5] Ge J, Zheng Q, Qu H, et al. SOX7 modulates the progression of hepatoblastoma through the regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. J Cancer Res Ther, 2022, 18(2): 370-377. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt-1780-21.
- [6] Hong K, Oh K, Yoon H, et al. SOX7 blocks vasculogenic mimicry in oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Pathol Med, 2021, 50(8): 766-775. DOI: 10.1111/jop.13176.
- [7] 毛友生, 高树庚, 王群, 等. 中国食管癌临床流行特征及外科治疗概况大数据分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(3): 228-233. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20191112-00729.

- Mao YS, Gao SG, Wang Q, et al. Big data analysis of clinical epidemiological characteristics and surgical treatment of esophageal cancer in China[J]. Chinese Journal of Oncology, 2020, 42 (3): 228-233. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20191112-00729.
- [8] 丁瑜,李伟,李彬,等. 光动力疗法与食管支架置入术改善中晚期食管癌所致吞咽困难的对比分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (5): 378-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.012.
- Ding Y, Li W, Li B, et al. Comparative analysis of photodynamic therapy and esophageal stent placement in improving dysphagia caused by middle and advanced esophageal cancer [J]. Chinese Journal of Medicine, 2020, 100 (5): 378-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.012.
- [9] Xie C, Wu W, Tang A, et al. lncRNA GAS5/miR-452-5p reduces oxidative stress and pyroptosis of high-glucose-stimulated renal tubular cells[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12 (7): 2609-2617. DOI:10.2147/DMSO.S228654.
- [10] Gao L, Zhang L, Li S, et al. Role of miR-452-5p in the tumorigenesis of prostate cancer: A study based on the Cancer Genome Atl (TCGA), Gene Expression Omnibus (GEO), and bioinformatics analysis[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214 (5): 732-749. DOI: 10.1016/j.prp.2018.03.002.
- [11] Yan J, Wei R, Li H, et al. miR-452-5p and miR-215-5p expression levels in colorectal cancer tissues and their relationship with clinicopathological features [J]. Oncol Lett, 2020, 20 (3): 2955-2961. DOI:10.3892/ol.2020.11845.
- [12] 陈晔,蒋冬先,刘玉凤,等. 食管鳞状细胞癌中 ZNF24 蛋白的表达及其预后价值[J]. 中国临床医学, 2022, 29 (2): 184 - 189. DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212210.
- Chen Y, Jiang DX, Liu YF, et al. Protein expression of ZNF24 and its prognostic value in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29 (2): 184 - 189. DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212210.
- [13] 殷胜松, 鄢文, 吴小敏, 等. 不同放疗方案对颈胸上段食管癌患者临床预后影响研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49 (7): 820 - 821, 823. DOI:10.16680/j.1671-3826.2021.07.41.
- [14] Zhai W, Li S, Zhang J, et al. Sunitinib-suppressed miR-452-5p facilitates renal cancer cell invasion and metastasis through modulating SMAD4/SMAD7 signals[J]. Mol Cancer, 2018, 17 (1): 157. DOI: 10.1186/s12943-018-0906-x.
- [15] 张鹏, 周静, 杨睿. 直线加速器放疗联合介入化疗治疗中晚期食管癌临床效果观察[J]. 临床军医杂志, 2021, 49 (2): 174 - 175. DOI:10.16680/j.1671-3826.2021.02.20.
- [16] 王道军, 赵山虎, 夏平, 等. 肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 8 样分子 1 在食管癌中的表达及其作用机制研究[J]. 疑难病杂志, 2019, 18 (12): 1258 - 1262. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.016.
- Wang DJ, Zhao SH, Xia P, et al. Expression of tumor necrosis factor α - inducible protein 8 - like molecule 1 in esophageal cancer and its mechanism[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2019, 18 (12): 1258 - 1262. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.016.
- [17] Doyle MJ, Magli A, Estharabadi N, et al. SOX7 regulates lineage decisions in cardiovascular progenitor cells[J]. Stem Cells Dev, 2019, 28 (16): 1089-1103. DOI: 10.1089/scd.2019.0040.
- [18] 纪荣芝. miR-24-3p 和 SOX7 在宫颈癌患者组织中的表达水平及与患者预后的关系[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (21): 4105-4109. DOI:10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.21.065.
- Ji RZ. Expression levels of miR-24-3p and SOX7 in cervical cancer patient tissues and their relationship with patient prognosis[J]. China Maternal and Child Health, 2020, 35 (21): 4105-4109. DOI:10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.21.065.
- [19] 张晓宇, 苏建志, 任宗涛, 等. SOX7 在肾细胞癌中的表达及其对肾癌细胞生物学行为的影响[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2022, 32 (2): 124-130, 135. DOI:10.13312/j.issn.1671-7783.y210163.
- Zhang XY, Su JZ, Ren ZT, et al. Expression of SOX7 in renal cell carcinoma and its effect on the biological behavior of renal cell carcinoma[J]. Journal of Jiangsu University: Medical Edition, 2022, 32 (2): 124-130, 135. DOI:10.13312/j.issn.1671-7783.y210163.
- [20] Sulidankazha C, Han W, He T, et al. mir-146a inhibited pancreatic cancer cell proliferation by targeting SOX7[J]. J Healthc Eng, 2022, 20 (22): 2240-2255. DOI: 10.1155/2022/2240605. DOI: 10.1155/2022/2240605.
- [21] 魏鹏飞, 黄辉, 陈明霞, 等. 不同部位食管癌患者放疗联合化疗的干预效果以及 3 年内发生转移的影响因素分析[J]. 中国医药, 2020, 15 (6): 898 - 902. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.06.023.
- Wei PF, Huang H, Chen MX, et al. Influence of tumor location on the prognosis of metastasis of esophageal cancer after radiotherapy combined with chemotherapy and risk factors of the transfer occurring within 3 years[J]. China Medicine, 2020, 15 (6): 898 - 902. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.06.023.
- [22] Fan R, He H, Yao W, et al. SOX7 suppresses Wnt signaling by disrupting β -catenin/BCL9 interaction [J]. DNA Cell Biol, 2018, 37 (2): 126-132. DOI:10.1089/dna.2017.3866.
- [23] Hong N, Zhang E, Xie H, et al. The transcription factor SOX7 modulates endocardial cushion formation contributed to atrioventricular septal defect through Wnt4/Bmp2 signaling [J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (4): 393. DOI:10.1038/s41419-021-03658-z.
- [24] Peng B, Li C, Cai P, et al. Knockdown of miR-935 increases paclitaxel sensitivity via regulation of SOX7 in non-small-cell lung cancer[J]. Mol Med Rep, 2018, 18 (3): 3397-3402. DOI: 10.3892/mmr.2018.9330.
- [25] 尹倩, 韩俊淑, 董稚明, 等. miR-452-5p 靶向 SOX7 促进食管癌 KYSE-150 细胞增殖、侵袭及 EMT[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29 (4): 294-300. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.04.004.
- Yin Q, Han JS, Dong ZM, et al. miR-452-5p targets SOX7 to promote the proliferation, invasion and EMT of esophageal cancer KYSE-150 cells[J]. China Journal of Oncology Biotherapy, 2022, 29 (4): 294-300. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.04.004.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.010

论著·临床

肝细胞癌组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达及与病理参数和预后的关系

李品青, 徐春阳, 薛晨祺, 丁凯, 姚煜, 邱洁

基金项目: 江苏省级重点研发计划专项资金项目(BF2019691)

作者单位: 210003 南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院肿瘤和血管疾病介入一科(李品青、薛晨祺、丁凯、姚煜、邱洁), 肿瘤和血管疾病介入二科(徐春阳)

通信作者: 邱洁, E-mail: 13851507229@163.com

【摘要】目的 分析肝细胞癌(HCC)组织中长链非编码 RNA-SRY 盒转录因子 2 重叠转录本(lncRNA-SOX2OT)、微小 RNA-122-5p(miR-122-5p)的表达及与病理参数和预后的关系。**方法** 选取 2017 年 9 月—2018 年 12 月南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院肿瘤和血管疾病介入一科收治 HCC 患者 112 例,采用 RT-qPCR 检测 HCC 组织与癌旁组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达。Pearson 相关性分析 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达的相关性,并分析二者在不同临床/病理参数中的差异,Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达患者预后情况。**结果** HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 表达高于癌旁组织,miR-122-5p 表达低于癌旁组织($t=21.258, 20.475, P$ 均 <0.001)。HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达呈负相关($r=-0.771, P<0.001$)。在 Child-Pugh 分级 B~C 级、巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期晚期、有淋巴结转移者 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 表达高于 Child-Pugh 分级 A 级、BCLC 分期极早期~中期、无淋巴结转移者($t/P=2.482/0.015, 2.728/0.007, 3.408/0.001$),而 miR-122-5p 表达则低于 Child-Pugh 分级 A 级、BCLC 分期极早期~中期、无淋巴结转移者[$t(U)/P=2.514/0.013, 2.621/0.009, 3.078/0.002$]。随访 3 年,112 例 HCC 患者总生存率为 67.86%(76/112)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,lncRNA-SOX2OT 高表达组总生存率低于 lncRNA-SOX2OT 低表达组($\chi^2=11.176, P<0.001$),miR-122-5p 高表达组总生存率高于 miR-122-5p 低表达组($\chi^2=10.744, P<0.001$)。**结论** HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 高表达、miR-122-5p 低表达,二者与 Child-Pugh 分级、BCLC 分期、淋巴结转移和预后有关,可能成为 HCC 预后评估指标。

【关键词】 肝细胞癌;长链非编码 RNA-SRY 盒转录因子 2 重叠转录本;微小 RNA-122-5p;病理参数;预后**【中图分类号】** R735.7**【文献标识码】** A

Expression of lncRNA-SOX2OT and miR-122-5p in hepatocellular carcinoma and their relationship with pathological parameters and prognosis Li Pingqing*, Xu Chunyang, Xue Chenqi, Ding Kai, Yao Yu, Qiu Jie. * Department of Tumor and Vascular Disease Intervention, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine /The Second Hospital of Nanjing, Jiangsu Province, Nanjing 210003, China

Corresponding author: Qiu Jie, E-mail: 13851507229@163.com

Funding program: Jiangsu Provincial Key R&D Plan Special Fund Project (BF2019691)

【Abstract】 Objective To analyze the expression of long chain non coding RNA-SRY box transcription factor 2 overlapping transcripts (lncRNA-SOX2OT) and microRNA-122-5p (miR-122-5p) in hepatocellular carcinoma (HCC) and their relationship with pathological parameters and prognosis. **Methods** From September 2017 to December 2018, 112 HCC patients were selected from Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine/Nanjing Second Hospital Cancer and Vascular Disease Intervention Department. RT-qPCR was used to detect the expression of lncRNA-SOX2OT and miR-122-5p in HCC and adjacent tissues. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the expression of lncRNA SOX2OT and miR-122-5p in HCC tissues, and to analyze the differences between them in different clinical/pathological parameters. Kaplan Meier survival curve was used to analyze the prognosis of patients with different expression of lncRNA SOX2OT and miR-122-5p. **Results** The expression of lncRNA-SOX2OT in HCC was higher than that in adjacent tissues, and the expression of miR-122-5p was lower than that in adjacent tissues ($t=21.258, 20.475, P<0.001$).

There was a negative correlation between lncRNA-SOX2OT and miR-122-5p expression in HCC tissues ($r = -0.771, P < 0.001$). The expression of lncRNA-SOX2OT in HCC tissues of patients with Child Pugh grade B-C, Barcelona clinical liver cancer (BCLC) stage late, and lymph node metastasis was higher than that of patients with Child Pugh grade A, BCLC stage very early to middle, and no lymph node metastasis ($t/P = 2.482/0.015, 2.728/0.007, 3.408/0.001$), while the expression of miR-122-5p was lower than that of patients with Child Pugh grade A, BCLC stage very early to middle No lymph node metastasis [$t(U)/P = 2.514/0.013, 2.621/0.009, 3.078/0.002$]. After 3 years of follow-up, the overall survival rate of 112 HCC patients was 67.86% (76/112). Kaplan Meier survival curve analysis showed that the overall survival rate of the high expression group of lncRNA SOX2OT was lower than that of the low expression group of lncRNA SOX2OT ($\chi^2 = 11.176, P < 0.001$), the overall survival rate of miR-122-5p high expression group was higher than that of miR-122-5p low expression group ($\chi^2 = 10.744, P < 0.001$). **Conclusion** The high expression of lncRNA-SOX2OT and the low expression of miR-122-5p in HCC tissues are related to Child Pugh grade, BCLC stage, lymph node metastasis and prognosis, which may become prognostic indicators of HCC.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Long non-coding RNA-SRY box transcription factor 2 overlapping transcript; MicroRNA-122-5p; Pathological parameters; Prognosis

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是肝癌最常见类型, 2020 年我国肝癌新发和死亡病例分别为 41.0 万例、39.1 万例, 占全球肝癌新发和死亡病例的 45.3%、47.1%^[1-2]。近年来早期 HCC 的检出率虽有所提升, 但大多数患者预后仍然较差^[3], 亟需进一步了解 HCC 发生发展的驱动因素。研究表明, 非编码 RNA 参与肿瘤发生发展^[4-5]。SRY 盒转录因子 2 重叠转录本 (SRY-box transcription factor 2 overlapping transcript, SOX2OT) 是新近发现的一种长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 研究报道 lncRNA-SOX2OT 参与鼻咽癌、胰腺癌等恶性肿瘤进展^[6-7]。微小 RNA-122-5p (microRNA-122-5p, miR-122-5p) 是 miRNA 家族的一种高度保守成员, 研究报道 miR-122-5p 参与卵巢癌、食管癌等恶性肿瘤进展^[8-9]。目前关于 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达与病理参数和预后的关系报道较少, 基于此进行研究, 以期评估 HCC 患者进展和预后提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 9 月—2018 年 12 月南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院肿瘤和血管疾病介入一科收治 HCC 患者 112 例, 男 68 例, 女 44 例, 年龄 36 ~ 82 (60.68 ± 6.54) 岁; 肿瘤直径: ≥ 3 cm 64 例、 < 3 cm 48 例; Child-Pugh 分级: A 级 38 例, B 级 42 例, C 级 32 例; 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV): 阳性 68 例, 阴性 44 例; AFP: ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 30 例、 < 400 $\mu\text{g/L}$ 82 例; 分化程度: 低分化 22 例, 中分化 90 例; 巴塞罗那临床肝癌 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) 分期: 极早期 29 例, 早期 27 例, 中期 18 例, 晚期 38 例; 淋巴结转移 24 例。本研究经医院伦理委员会批准 (2017-02-45), 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 (1) 纳入标准: ①经术后病理确诊为 HCC, 符合“原发性肝癌规范化病理诊断指南 (2015 年版)”^[10] 诊断标准; ②初诊, 入院前未接受抗肿瘤治疗; ③接受姑息性或根治性手术; ④病理参数和随访资料完整; ⑤年龄 ≥ 18 岁。(2) 排除标准: ①合并其他部位肿瘤; ②全身感染性疾病; ③既往肝部手术史; ④合并严重心、肾功能损害。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达: 收集术中切除部分癌组织和距离 > 5 cm 的癌旁组织, 液氮冷冻中研磨成末, Trizol 试剂盒 (上海冠泰生物科技有限公司) 提取组织总 RNA, Nano-300 微量分光光度计 (杭州奥盛仪器有限公司) 验证纯度、浓度合格, 使用反转录试剂盒 (日本 TaKaRa Bio 公司) 逆转录合成 cDNA, 反转录体积 10 μl ; 5 $\times$ PrimeScript RT Master Mix 2.0 μl 、RNA 2.0 μl 、RNase Free H_2O 6.0 μl ; 反应条件: 37 $^{\circ}\text{C}$ 15 min、85 $^{\circ}\text{C}$ 5 s、4 $^{\circ}\text{C}$ 反应至结束后保存于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中。以 cDNA 为模板按照 SYBR[®] Premix Ex Taq[™] 试剂盒 (日本 TaKaRa Bio 公司) 进行 PCR 扩增, 引物序列由上海新贝生物科技有限公司设计和合成: lncRNA-SOX2OT 上游 5'-GTTCATGGCCTGGACTCTCC-3'、下游 5'-ATTGCTAGCCCTCACACCTC-3', 内参 GAPDH 上游 5'-GGTGGTCTCTCTGACTTCAACA-3'、下游 5'-CCAAATTCGTTGTCATACCAGGAAATG-3'; miR-122-5p 上游 5'-CCATGATTCCTTCATATTTGC-3'、下游 5'-GCAAATATGAAGGAATCATGG-3', 内参 U6 上游 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3'、下游 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。PCR 反应体积 20 μl ; SYBR[®] Premix Ex Taq 10 μl 、正反向引物各 0.8 μl 、cDNA 模板 2.0 μl 、ROX Reference Dye (50 $\times$) 0.4 μl 、RNase Free H_2O 6.0 μl ; 反应条件: 95 $^{\circ}\text{C}$ 90 s、95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s、63 $^{\circ}\text{C}$

30 s,72℃ 15 s,循环 40 次后收集 Ct 值,2^{-ΔΔCt}法计算组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达。

1.3.2 随访:患者出院后通过门诊或电话方式随访 3 年,随访截至 2022 年 1 月,根据 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达的均值分为 lncRNA-SOX2OT 高表达组(≥3.53,n=59)、低表达组(<3.53,n=53),miR-122-5p 高表达组(≥1.71,n=62)、低表达组(<1.71,n=50),统计不同组别 HCC 患者总生存率。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件分析处理数据。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;偏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;Pearson 相关性分析 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达的相关性;Kaplan-Meier 法绘制 HCC 患者生存曲线,组间生存率以 Log-rank 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HCC 组织与癌旁组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达比较 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 表达量为(3.53±0.82),高于癌旁组织的(1.72±0.36)(*t*=21.258,*P*<0.001);miR-122-5p 表达量为(1.71±0.50),低于癌旁组织的(2.98±0.43),差异有统计学意义(*t*=20.475,*P*<0.001)。

2.2 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达的相关性 Pearson 相关性分析显示,HCC 组织中

lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达呈负相关(*r*=-0.771,*P*<0.001)。

2.3 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达在不同临床/病理参数中比较 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 表达在 Child-Pugh 分级 B~C 级、BCLC 分期晚期、有淋巴结转移者中高于 Child-Pugh 分级 A 级、BCLC 分期极早期~中期、无淋巴结转移者,而 miR-122-5p 表达低于 Child-Pugh 分级 A 级、BCLC 分期极早期~中期、无淋巴结转移者(*P*均<0.05),见表 1。

2.4 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达与预后的关系 随访 3 年,112 例 HCC 患者死亡 36 例,总生存率为 67.86%(76/112),无病例失访。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,lncRNA-SOX2OT 高表达组总生存率 54.24%(32/59),低于 lncRNA-SOX2OT 低表达组的 83.02%(44/53),差异有统计学意义($\chi^2=11.176$,*P*<0.001);miR-122-5p 高表达组总生存率 80.65%(50/62)高于 miR-122-5p 低表达组的 52.00%(26/50),差异均有统计学意义($\chi^2=10.744$,*P*<0.001)。见图 1、2。

3 讨 论

HCC 是起源于肝细胞的恶性肿瘤,我国超过 80% 的 HCC 患者合并有 HBV 感染,由于 HCC 起病隐匿,39.0%~53.6% 的 HCC 患者初诊处于晚期,中位生存期仅 3.0~5.7 个月,1 年生存率仅 12.0%~38.3%^[11]。尽管近年来免疫检查点抑制剂为中晚期 HCC 提供了

表 1 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达在不同临床/病理参数中比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the expression of lncRNA-SOX2OT and miR-122-5p in HCC tissues in different clinical/pathological parameters								
项 目		例数	lncRNA-SOX2OT	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	miR-122-5p	<i>t</i> / <i>U</i> 值	<i>P</i> 值
性别	男	68	3.51±0.89	0.246	0.807	1.71±0.51	0.093	0.926
	女	44	3.55±0.71			1.70±0.49		
年龄	≥60 岁	70	3.54±0.85	0.193	0.848	1.70±0.48	0.263	0.793
	<60 岁	42	3.51±0.79			1.72±0.53		
肿瘤直径	≥3 cm	64	3.55±0.88	0.379	0.705	1.70±0.51	0.685	0.495
	<3 cm	48	3.49±0.75			1.74±0.48		
Child-Pugh 分级	A 级	38	3.26±0.92	2.482	0.015	1.87±0.44	2.514	0.013
	B~C 级	74	3.66±0.74			1.62±0.51		
HBV	阳性	68	3.62±0.79	1.466	0.146	1.65±0.49	1.514	0.133
	阴性	44	3.39±0.87			1.80±0.50		
AFP	≥400 μg/L	30	3.68±0.90	1.191	0.236	1.78(1.30,1.97)*	1.068	0.286
	<400 μg/L	82	3.47±0.79			1.78(1.41,2.11)*		
分化程度	低分化	22	3.82±0.97	1.890	0.061	1.55±0.61	1.689	0.094
	中高分化	90	3.45±0.77			1.75±0.46		
BCLC 分期	极早期~中期	74	3.38±0.84	2.728	0.007	1.82(1.50,2.10)*	2.621	0.009
	晚期	38	3.82±0.72			1.57(0.95,2.01)*		
淋巴结转移	有	43	3.85±0.80	3.408	0.001	1.70(1.13,1.88)*	3.078	0.002
	无	69	3.33±0.78			1.84(1.48,2.14)*		

注: * 为 *M*(*Q*₁,*Q*₃)

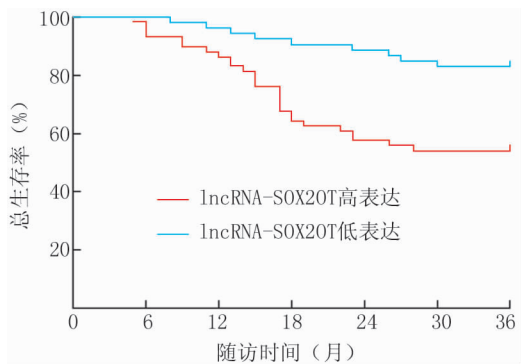


图 1 不同 lncRNA-SOX2OT 表达 HCC 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 1 Kaplan Meier survival curve of HCC patients with different lncRNA-SOX2OT expressions

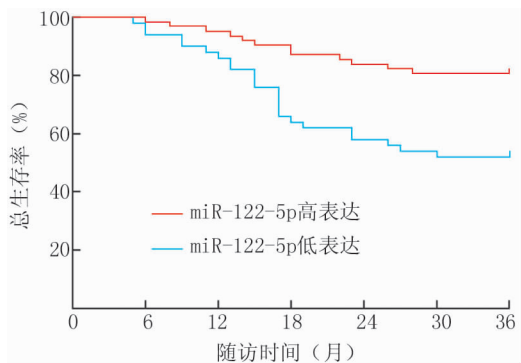


图 2 不同 miR-122-5p 表达 HCC 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 2 Kaplan Meier survival curve of HCC patients with different miR-122-5p expressions

新的方向,但目前基于免疫检查点抑制剂的 HCC 免疫联合多学科治疗对晚期 HCC 的疗效仍然较差^[12]。还需进一步研究 HCC 的分子机制,对判断 HCC 进展、评估预后、延长生存期具有重要意义。

HCC 是多因素和多步骤的复杂过程,表观遗传学涉及的非编码 RNA 在肿瘤发生发展中发挥重要作用^[13-15]。lncRNA 是一类新兴的表观遗传学调控分子,能通过竞争性占有胞内 miRNA 海绵样干涉 miRNA 活性,间接调控靶 mRNA 表达参与肿瘤发生发展^[5]。lncRNA-SOX2OT 位于人 3 号染色体 26.33,由 10 个外显子和 2 个以上的转录起始位点组成,这些位点表现出复杂的转录特征,与癌症和干细胞相关途径密切相关^[16-17]。基于 lncRNA-SOX2OT 与癌症和干细胞的复杂关系,多项研究也指出 lncRNA-SOX2OT 与恶性肿瘤的关系,如 lncRNA-SOX2OT 能海绵 miR-194-5p 降低 SRY 盒转录因子 5 抑制结直肠癌细胞增殖、迁移和侵

袭^[18-19],lncRNA-SOX2OT 能海绵 miR-942-5p 上调纤溶酶原激活物抑制剂-1 促进三阴性乳腺癌细胞转移^[20]。这些研究提示 lncRNA-SOX2OT 在不同肿瘤中发挥不同作用。本研究结果显示,HCC 中 lncRNA-SOX2OT 表达上调,提示 lncRNA-SOX2OT 可能在 HCC 发生发展中发挥作用,其表达上调可能与 lncRNA-SOX2OT 被癌基因激活有关。进一步分析显示,HCC 中 lncRNA-SOX2OT 表达上调与 Child-Pugh 分级、BCLC 分期增加和淋巴结转移有关,提示 lncRNA-SOX2OT 在 HCC 中发挥促癌基因作用,其高表达能促进 HCC 进展,其机制可能与 lncRNA-SOX2OT 能促进 HCC 上皮-间质转化有关。上皮-间质转化能赋予 HCC 细胞更强的运动性和侵袭性,促进 HCC 细胞从原发部位逃逸,进而促进 HCC 侵袭和转移^[21]。Sun 等^[22]通过细胞侵袭试验证实,小干扰 RNA 敲低 lncRNA-SOX2OT 能抑制 HCC 上皮-间质转化,进而抑制 HCC 侵袭。

miRNA 也是一类新兴的表观遗传学调控分子,能通过降解或抑制蛋白质翻译调控 mRNA 表达与肿瘤发生发展^[6]。miR-122-5p 位于人 18 号染色体 26.31,是一个与肝损伤密切相关的 miRNA,在非酒精性脂肪性肝病中,miR-122-5p 能靶向叉头框 O3 抑制非酒精性脂肪性肝病炎症反应和氧化应激损伤^[23]。在 HBV 相关肝纤维化中,miR-122-5p 能靶向白介素-17 受体抑制 HBV 相关肝纤维化进展^[24]。近年研究发现,miR-122-5p 也参与恶性肿瘤进展,如 miR-122-5p 能靶向原癌基因 c-Fos 抑制胃癌血管生成^[25]。另有研究指出,miR-122-5p DNA 甲基化与结直肠癌肝转移有关^[26]。本研究结果显示,HCC 中 miR-122-5p 表达下调,提示 miR-122-5p 可能在 HCC 发生发展中发挥作用,其表达下调可能与 miR-122-5p DNA 甲基化有关。进一步分析显示,HCC 中 miR-122-5p 表达下调与 Child-Pugh 分级、BCLC 分期增加和淋巴结转移有关,提示 miR-122-5p 在 HCC 中发挥抑癌基因作用,miR-122-5p 低表达能促进 HCC 进展,其机制可能与 miR-122-5p 抑制叉头框 K2 (forkhead box K2, FOXK2) 有关。FOXK2 是一种翼-螺旋 DNA 结合域的转录因子,能在转录水平上调细胞周期进程和凋亡程序促进 HCC 发生发展^[27]。Zhao 等^[28]研究证实,miR-122-5p 能靶向下调 FOXK2 抑制 HCC 细胞增殖、转移。本研究通过绘制不同 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达 HCC 患者生存曲线发现,lncRNA-SOX2OT 高表达 HCC 患者总生存率低于 lncRNA-SOX2OT 低表达患者,miR-122-5p 高表达 HCC 患者总生存率高于 miR-

122-5p 低表达患者,说明 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 可能成为 HCC 患者预后评估指标。通过相关性分析发现,HCC 中 lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达呈负相关,提示二者可能共同参与 HCC 发生发展。近期 Liang 等^[29]通过双荧光素酶实验也证实,上调 lncRNA-SOX2OT 能靶向下调 miR-122-5p 表达,促进 HCC 侵袭和转移,进一步佐证了本研究结果。

综上所述,HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 表达上调和 miR-122-5p 表达下调,二者可能共同参与 HCC 进展,与 Child-Pugh 分级、BCLC 分期、淋巴结转移和预后有关。但本研究样本量较少,随访时间较短,关于 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 参与 HCC 的机制有待进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李品青:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;徐春阳:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;薛晨祺:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;丁凯:进行统计学分析;姚煜:课题设计,论文撰写;邱洁:论文审核

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(2):288-303. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition)[J]. J Clin Hepatol,2022,38(2):288-303. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [3] 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤分会,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院消化肿瘤多学科协作组.肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识[J/OL]. 肝癌电子杂志,2022,9(1):23-28. DOI:10.3969/j.issn.2095-7815.2022.01.002.
Liver Tumor Branch of China Association for the Promotion of International Exchange of Health Care, Multidisciplinary Collaborative Group of Digestive Tract Tumors, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College. Chinese expert consensus on neoadjuvant and translational therapy for hepatocellular carcinoma[J/OL]. Liver Cancer Electronic Journal,2022,9(1):23-28. DOI:10.3969/j.issn.2095-7815.2022.01.002.
- [4] Tan YT, Lin JF, Li T, et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer[J]. Cancer Commun (Lond),2021,41(2):109-120. DOI:10.1002/cac2.12108.
- [5] Nooh M, Hakemi-Vala M, Nowroozi J, et al. Prediction of blood miRNA-mRNA regulatory network in gastric cancer[J]. Rep Biochem Mol Biol,2021,10(2):243-256. DOI:10.52547/rbmb.10.2.

- 243.
- [6] 朱佳丽,曾艳,何娟,等.长链非编码 RNA SOX2-OT 通过靶基因 miR-143-3 p 调控鼻咽癌增殖、迁移、侵袭及细胞周期的分子机制[J]. 中国老年学杂志,2022,42(13):3295-3300. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.13.051.
Zhu JL, Zeng Y, He X, et al. Molecular mechanism of long non-coding RNA SOX2-OT regulating the proliferation, migration, invasion and cell cycle of nasopharyngeal carcinoma through the target gene miR-143-3p[J]. China Gerontology Journal,2022,42(13):3295-3300. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.13.051.
- [7] 汪冬艳,张静静. YY1 通过下调长链非编码 RNA SOX2OT 抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2021,41(2):187-192. DOI:10.7655/NYDXBNS20210206.
Wang DY, Zhang JJ. YY1 suppresses migration and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma cells by downregulating lncRNA SOX2OT[J]. J Nanjing Med Univ,2021,41(2):187-192. DOI:10.7655/NYDXBNS20210206.
- [8] 李根林,刘杰,谢晶,等. miR-122-5p 靶向 ADAM10 调控 Notch 信号通路对人卵巢癌细胞 SKOV-3 的上皮-间质转化的抑制作用[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(1):54-59. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.01.011.
Li GL, Liu J, Xie J, et al. Inhibitory effect of miR-122-5p targeting ADAM10 to regulate Notch signaling pathway on epithelial-mesenchymal transition of human ovarian cancer cell SKOV-3[J]. Acta University Medical Anhui,2021,56(1):54-59. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.01.011.
- [9] 陈昉赓,何荣琦,张万飞,等. miR-122-5p 通过靶向 CREB1 抑制食管癌细胞及移植瘤的生长[J]. 中国癌症杂志,2021,31(1):35-44. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.01.005.
Chen SG, He RQ, Zhang WF, et al. miR-122-5p inhibits the growth of esophageal cancer cells and transplanted tumors by targeting CREB1[J]. China Oncology,2021,31(1):35-44. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.01.005.
- [10] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学分会肝癌学组,中国抗癌协会病理专业委员会,等.原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)[J]. 解放军医学杂志,2015,40(11):865-872. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2015.11.03.
Chinese Anti-Cancer Association Liver Cancer Professional Committee, Liver Cancer Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Societies of Pathology, Chinese Anti-Cancer Association, et al. Evidence-based practice guidelines for the standardized pathological diagnosis of primary liver cancer (2015 edition)[J]. Chin J Hepatobiliary Surg,2015,40(11):865-872. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2015.11.03.
- [11] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会,中国抗癌协会肝癌专业委员会,北京医学会外科学分会肝脏学组,等.基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021 版)[J]. 中华肝胆外科杂志,2021,27(4):241-251. DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20210415-00138.
Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association, Chinese Society of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association,

- Liver Study Group of Surgery Committee of Beijing Medical Association, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy of immune checkpoint inhibitors combined antiangiogenic targeted drugs for advanced hepatocellular carcinoma (2021 edition) [J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2021, 27(4): 241-251. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20210415-00138.
- [12] 国际肝胆胰协会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组, 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肝癌专家委员会. 基于免疫节点抑制剂的肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识 (2021 版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(7): 636-647. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210604-00261.
- The Chinese Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Group of Liver Surgery, Surgical Society of Chinese Medical Association, Expert Committee on Liver Cancer, Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese multidisciplinary expert consensus on combined immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma (2021 version) [J]. Chin J Hepatol, 2021, 29(7): 636-647. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210604-00261.
- [13] 李亚东, 张红霞, 张亚霞. 肝癌的表观遗传学研究进展 [J]. 生命的化学, 2021, 41(8): 1763-1769. DOI: 10.13488/j.smhx.20210109.
- Li YD, Zhang HX, Zhang YX. Advances in epigenetics of hepatocellular carcinoma [J]. Chemistry of Life, 2021, 41(8): 1763-1769. DOI: 10.13488/j.smhx.20210109.
- [14] 杨志霞, 丁方回, 张伟, 等. 循环肿瘤 DNA 与原发肝癌的临床相关性分析 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1): 37-39. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.010.
- Yang ZX, Ding FH, Zhang W, et al. Clinical correlation between circulating tumor DNA and hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2021, 38(1): 37-39. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.010.
- [15] 赵琛, 张尤历, 徐岷. 外泌体源性的微小 RNA 在肝癌中的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1): 70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.022.
- [16] Saghaeian Jazi M, Samaei NM, Ghanei M, et al. Identification of new SOX2OT transcript variants highly expressed in human cancer cell lines and down regulated in stem cell differentiation [J]. Mol Biol Rep, 2016, 43(2): 65-72. DOI: 10.1007/s11033-015-3939-x.
- [17] 李婷婷, 刘兆喆, 韩涛, 等. 泛素样蛋白 D 在肝细胞肝癌中表达及其临床意义 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48(4): 369-372. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.04.03.
- Li TT, Liu ZZ, Han T, et al. The expression and clinical significance of Ubiquitin protein D in hepatocellular carcinoma [J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2020, 48(4): 369-372. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.04.03.
- [18] Feng Y, Xu Y, Gao Y, et al. A novel lncRNA SOX2OT promotes the malignancy of human colorectal cancer by interacting with miR-194-5p/SOX5 axis [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 499. DOI: 10.1038/s41419-021-03756-y.
- [19] 张娟, 陈茂培, 董良庆, 等. 肿瘤-睾丸抗原联蛋白 $\alpha 2$ 在肝细胞癌中的表达及临床意义的多组学研究 [J]. 中国临床医学, 2021, 28(1): 27-35. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202336.
- Zhang J, Chen MP, Dong QL, et al. Multi-omics study on the expression of cancer-testis antigen catenin alpha 2 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(1): 27-35. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202336.
- [20] Zhang W, Yang S, Chen D, et al. SOX2-OT induced by PAI-1 promotes triple-negative breast cancer cells metastasis by sponging miR-942-5p and activating PI3K/Akt signaling [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(1): 59. DOI: 10.1007/s00018-021-04120-1.
- [21] 王声善, 林宇宁, 吕贝贝, 等. 肝癌细胞上皮-间质转化及其信号通路研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 173-180. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.07.041.
- Wang SS, Lin YN, Lyu BB, et al. Epithelial-mesenchymal transition and signaling pathways in hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Archives Of Traditional Chinese Medicine, 2020, 38(7): 173-180. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.07.041.
- [22] Sun J, Wei X, Xu L. Upregulation of lncRNA SOX2OT indicates a poor prognosis for patients with hepatocellular carcinoma and promotes cell invasion [J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 1189-1195. DOI: 10.3892/ol.2018.8725.
- [23] Hu Y, Peng X, Du G, et al. MicroRNA-122-5p inhibition improves inflammation and oxidative stress damage in dietary-induced non-alcoholic fatty liver disease through targeting FOXO3 [J]. Front Physiol, 2022, 13: 803445. DOI: 10.3389/fphys.2022.803445.
- [24] Li B, Li Y, Li S, et al. Circ_MTM1 knockdown inhibits the progression of HBV-related liver fibrosis via regulating IL7R expression through targeting miR-122-5p [J]. Am J Transl Res, 2022, 14(4): 2199-2211.
- [25] Zhang J, Pang X, Lei L, et al. lncRNA CRART16/miR-122-5p/FOS axis promotes angiogenesis of gastric cancer by upregulating VEGFD expression [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(9): 4137-4157. DOI: 10.18632/aging.204078.
- [26] Liu J, Li H, Sun L, et al. Epigenetic alternations of microRNAs and DNA methylation contribute to liver metastasis of colorectal cancer [J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(6): 1523-1534. DOI: 10.1007/s10620-018-5424-6.
- [27] 李营歌, 姚颀, 董熠, 等. 转录因子 FOXK1 和 FOXK2 在肿瘤中的研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(5): 395-399. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.05.B013.
- Li YG, Yao Y, Dong Y, et al. Research progress on transcription factors FOXK1 and FOXK2 in cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2021, 27(5): 395-399. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.05.B013.
- [28] Zhao Z, Gao J, Huang S. lncRNA SNHG7 promotes the HCC progression through miR-122-5p/FOXK2 axis [J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(3): 925-935. DOI: 10.1007/s10620-021-06918-2.
- [29] Liang Y, Zhang D, Zheng T, et al. lncRNA-SOX2OT promotes hepatocellular carcinoma invasion and metastasis through miR-122-5p-mediated activation of PKM2 [J]. Oncogenesis, 2020, 9(5): 54. DOI: 10.1038/s41389-020-0242-z.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.011

论著·临床

带状疱疹患者血清 CX3CR1、CCR2 表达与带状疱疹后遗神经痛的相关性

魏冉, 卢懿, 彭丽, 石振峰, 李素荣

基金项目: 河北省重点研发计划自筹项目(172777168)

作者单位: 054000 河北省邢台市人民医院内分泌科(魏冉、卢懿、彭丽、石振峰), 疼痛科(李素荣)

通信作者: 李素荣, E-mail: 68627912@qq.com

【摘要】目的 分析带状疱疹(HZ)患者血清 CX3C 趋化因子受体 1(CX3CR1)、CC 趋化因子受体 2(CCR2)水平与带状疱疹后遗神经痛(PHN)的关系。**方法** 选取 2020 年 7 月—2022 年 2 月邢台市人民医院内分泌科和疼痛科诊治 HZ 患者 93 例为 HZ 组, 治疗后随访 3 个月, 以是否出现 PHN 将患者分为 PHN 亚组($n=32$)和非 PHN 亚组($n=61$)。选择同期医院健康体检者 40 例为健康对照组。比较受试者临床资料、视觉模拟评分(VAS)及血清 CX3CR1、CCR2 水平; Pearson 法分析 HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 的相关性; 受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 CX3CR1、CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 的临床价值; Logistic 回归分析 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素。**结果** PHN 亚组患者年龄 ≥ 50 岁比例、病程、发热比例、HZ 分型出血型或坏疽型比例高于非 PHN 亚组, 应用糖皮质激素治疗比例低于非 PHN 亚组 [$\chi^2(t)/P=6.077/0.014, 14.888/<0.001, 6.129/0.013, 13.391/0.001, 12.560/<0.001$]; PHN 亚组 VAS 评分显著高于非 PHN 亚组 ($t/P=6.001/<0.001$); HZ 组血清 CX3CR1、CCR2 水平均显著高于健康对照组 ($t/P=20.566/<0.001, 18.263/<0.001$); PHN 亚组血清 CX3CR1、CCR2 水平均高于非 PHN 亚组 ($t/P=11.624/<0.001, 13.519/<0.001$); HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 呈正相关 ($r/P=0.442/<0.001$); ROC 曲线结果显示, 血清 CX3CR1、CCR2 及二者联合预测 HZ 患者发生 PHN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.859、0.863、0.908, 但二者联合预测与单项预测 AUC 比较差异无统计学意义 ($Z/P=1.117/0.264, 0.974/0.330$); Logistic 回归分析显示, VAS 评分高、血清 CX3CR1 水平高、CCR2 水平高均是影响 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素 [$OR(95\% CI)=4.301(1.540 \sim 12.012), 5.316(2.284 \sim 12.373), 7.245(2.175 \sim 24.137)$]。**结论** HZ 患者血清 CX3CR1、CCR2 异常升高, 并对患者发生 PHN 有一定的预测作用。

【关键词】 带状疱疹; 带状疱疹后遗神经痛; CX3C 趋化因子受体 1; CC 趋化因子受体 2

【中图分类号】 R752.1⁺2

【文献标识码】 A

Correlation between the expression of CX3CR1 and CCR2 in serum of patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia Wei Ran, Lu Yi, Peng Li, Shi Zhenfeng, Li Surong. Department of Endocrinology, Xingtai People's Hospital, Hebei Province, Xingtai 054000, China

Corresponding author: Li Surong, E-mail: 68627912@qq.com

Funding program: Self Financing Project of Key R&D Plan of Hebei Province (172777168)

【Abstract】Objective To analyze the relationship between the levels of serum CX3C chemokine receptor 1 (CX3CR1), CC chemokine receptor 2 (CCR2) and postherpetic neuralgia (PHN) in patients with herpes zoster (HZ). **Methods** From July 2020 to February 2022, 93 patients with HZ diagnosed and treated by the Department of Endocrinology and the Department of Pain of Xingtai People's Hospital were selected as the HZ group. After treatment, they were followed up for 3 months. The patients were divided into PHN subgroups ($n=32$) and non-PHN subgroups ($n=61$) according to whether PHN occurred. At the same time, 40 health examinees were selected as the healthy control group. The clinical data, visual analogue score (VAS) and serum CX3CR1 and CCR2 levels were compared. Pearson method was used to analyze the correlation between serum CX3CR1 and CCR2 in HZ patients. The clinical value of serum CX3CR1 and CCR2 in predicting PHN in patients with HZ was evaluated by the receiver operating characteristic curve (ROC). Logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors of PHN in HZ patients. **Results** The proportion of patients with age ≥ 50 years, course of disease, fever, HZ type bleeding type or gangrene type in PHN subgroup was higher than that in non PHN subgroup, and the proportion of patients

treated with glucocorticoid was lower than that in non PHN subgroup [$\chi^2(t)/P=6.077/0.014, 14.888/ <0.001, 6.129/0.013, 13.391/0.001, 12.560/ <0.001$]. The VAS score of PHN subgroup was higher than that of non-PHN subgroup ($t/P=6.001/ <0.001$). Serum CX3CR1 and CCR2 levels in HZ group were higher than those in healthy control group ($t/P=20.566/ <0.001, 18.263/ <0.001$). Serum CX3CR1 and CCR2 levels in PHN subgroups were higher than those in non-PHN subgroups ($t/P=11.624/ <0.001, 13.519/ <0.001$). There was a positive correlation between serum CX3CR1 and CCR2 in HZ patients ($r/P=0.442/ <0.001$). ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum CX3CR1, CCR2 and their combined prediction of PHN in HZ patients were 0.859, 0.863 and 0.908, respectively, but there was no significant difference between their combined prediction and single prediction of AUC ($Z/P=1.117/0.264, 0.974/0.330$). Logistic regression analysis showed that high VAS score, high serum CX3CR1 level and high CCR2 level were independent risk factors for PHN in HZ patients [$OR(95\% CI)=4.301 (1.540 - 12.012), 5.316 (2.284 - 12.373), 7.245 (2.175 - 24.137)$].**Conclusion** The serum CX3CR1 and CCR2 in HZ patients were abnormally elevated, and had a certain predictive effect on the occurrence of PHN in patients.

【Key words】 Herpes zoster; Postherpetic neuralgia; CX3C chemokine receptor 1; CC chemokine receptor 2

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是由水痘一带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 感染所致, 主要通过药物治疗, 但治疗后有 5% ~ 30% 会并发 HZ 后遗神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN)^[1]。PHN 呈刀割样、电击样长时间的持续性疼痛, 对患者食欲、睡眠质量造成了严重的影响^[2]。因此, 寻找有效预测 PHN 的生物标志物是目前的重难点。研究显示, 趋化因子及其受体在神经病理性疼痛、炎性疼痛等慢性疼痛中有重要作用^[3-4]。其中, CX3C 趋化因子受体 1 (CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1) 属于 G 蛋白偶联受体超家族, 其基因定位于 3p21-3pter。CC 趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, CCR2) 通过与其高亲和配体结合后引起靶细胞效应, 参与机体的多种生理过程^[5]。目前尚未见血清 CX3CR1 和 CCR2 水平与 HZ 患者并发 PHN 关系的报道。因此, 现分析 HZ 患者血清 CX3CR1、CCR2 表达及与并发 PHN 的关系, 为预测 PHN 的发生提供新的思路, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 7 月—2022 年 2 月在邢台市人民医院内分泌科和疼痛科就诊的 HZ 患者 93 例作为研究对象 (HZ 组), 其中男 44 例, 女 49 例, 年龄 23 ~ 77 (50.39 ± 9.94) 岁。选择同期医院健康体检者 40 例为健康对照组, 男 21 例, 女 19 例, 年龄 22 ~ 74 (50.53 ± 9.92) 岁。HZ 组和健康对照组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后通过电话、微信或门诊进行 3 个月随访, 以患者是否出现 PHN 分为 PHN 亚组 32 例 (出现 PHN) 和非 PHN 亚组 (未出现 PHN) 61 例。PHN 亚组和非 PHN 亚组患者性别、发病部位、吸烟史、糖尿病、高血压、家族史比例比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), PHN 亚组患者年龄 ≥ 50 岁比例、病程、发热比例、HZ 分型出血型或坏疽型比例高于非 PHN 组, 应用糖皮质激素治疗比例低于非 PHN

组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准 (2020-LX-034), 受试者及家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1 非 PHN 亚组 and PHN 亚组临床资料比较
Tab. 1 Comparison of clinical data between non PHN subgroups and PHN subgroups

项 目	非 PHN 亚组 (<i>n</i> = 61)	PHN 亚组 (<i>n</i> = 32)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.078	0.780
男	30(49.18)	14(43.75)		
女	31(50.82)	18(56.25)		
年龄[例(%)]			6.077	0.014
<50 岁	33(54.10)	8(25.00)		
≥50 岁	28(45.90)	24(75.00)		
病程($\bar{x} \pm s, d$)	2.03 ± 0.34	5.14 ± 1.57	14.888	<0.001
发热[例(%)]	30(49.18)	25(78.13)	6.129	0.013
发病部位[例(%)]			0.328	0.955
面部	26(42.62)	13(40.63)		
躯干	11(18.03)	5(15.62)		
四肢	20(32.79)	11(34.38)		
混合型	4(6.56)	3(9.37)		
HZ 分型[例(%)]			13.391	0.001
顿挫型或普通型	40(65.57)	12(37.50)		
大疱型	18(29.51)	10(31.25)		
出血型或坏疽型	3(4.92)	10(31.25)		
吸烟史[例(%)]	37(60.66)	20(62.50)	0.030	0.862
糖尿病[例(%)]	11(18.03)	9(28.13)	1.266	0.260
高血压[例(%)]	15(24.59)	14(43.75)	3.591	0.058
糖皮质激素治疗[例(%)]	50(81.97)	14(43.75)	12.560	<0.001
家族史[例(%)]	7(11.48)	7(21.88)	1.775	0.183

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①患者符合 HZ 的诊断标准^[6]; ②PHN 亚组患者符合 PHN 的诊断标准^[7]; ③HZ 患者发病时间 ≤ 7 d; ④病例资料齐全者。(2) 排除标准: ①患有自身免疫疾病者; ②妊娠期及哺乳期患者; ③合并心、肝、肾等器官严重疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 视觉模拟评分 (VAS)^[7]:采用 VAS 评分评估 HZ 患者的疼痛程度,评分范围 0~10 分,分数越高代表疼痛程度越强。

1.3.2 血清 CX3CR1、CCR2 水平检测:HZ 患者入院后治疗前、健康体检者体检当日采集空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清于新的 EP 管中,于 -70℃ 低温保存待测。利用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清 CX3CR1、CCR2 水平,严格遵守试剂盒 (均购自泉州市九邦生物科技有限公司) 说明书操作,于酶标仪 (型号 Feyond-A700,购自北京龙跃科技发展有限公司) 450 nm 处读取吸光值,并绘制标准曲线。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析处理。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;计数资料以频数或率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 法分析 HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 的相关性;受试者工作特征曲线 (ROC) 评价血清 CX3CR1、CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 的临床价值,曲线下面积 (AUC) 比较行 Z 检验;Logistic 回归分析 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组和 HZ 组血清 CX3CR1、CCR2 水平比较 HZ 组血清 CX3CR1、CCR2 水平均高于健康对照组 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 健康对照组和 HZ 组血清 CX3CR1、CCR2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum CX3CR1 and CCR2 levels between HZ group and healthy control group

组 别	例数	CX3CR1	CCR2
健康对照组	40	12.87 ± 3.06	21.63 ± 5.66
HZ 组	93	43.26 ± 9.11	52.96 ± 10.18
t 值		20.566	18.263
P 值		<0.001	<0.001

2.2 PHN 亚组与非 PHN 亚组 VAS 评分比较 PHN 亚组 VAS 评分为 (8.27 ± 2.86) 分,高于非 PHN 亚组的 (5.66 ± 1.34) 分,差异有统计学意义 ($t = 6.001, P < 0.001$)。

2.3 PHN 亚组与非 PHN 亚组血清 CX3CR1、CCR2 水平比较 PHN 亚组血清 CX3CR1、CCR2 水平均高于非 PHN 亚组 ($P < 0.01$),见表 3。

2.4 HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 呈正相关 ($r = 0.442, P < 0.001$)。

表 3 PHN 亚组与非 PHN 亚组血清 CX3CR1、CCR2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.3 Comparison of serum CX3CR1 and CCR2 levels between PHN subgroups and non PHN subgroups

组 别	例数	CX3CR1	CCR2
非 PHN 亚组	61	35.18 ± 7.89	42.48 ± 8.87
PHN 亚组	32	58.67 ± 11.45	72.94 ± 12.67
t 值		11.624	13.519
P 值		<0.001	<0.001

2.5 血清 CX3CR1、CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 的临床价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 CX3CR1、CCR2 及二者联合预测 HZ 患者发生 PHN 的 AUC 分别为 0.859、0.863、0.908,但二者联合预测与血清 CX3CR1、CCR2 各自预测 AUC 比较差异无统计学意义 ($Z/P = 1.117/0.264, 0.974/0.330$),见表 4、图 1。

表 4 ROC 曲线分析血清 CX3CR1、CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 的临床价值

Tab.4 ROC curve analysis of serum CX3CR1 and CCR2 to predict the clinical value of PHN in HZ patients

项 目	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
血清 CX3CR1	52.72 $\mu\text{g/L}$	0.859	0.780 ~ 0.937	0.719	0.885	0.604
血清 CCR2	57.37 $\mu\text{g/L}$	0.863	0.790 ~ 0.937	0.813	0.803	0.616
二者联合	-	0.908	0.850 ~ 0.966	0.969	0.787	0.756

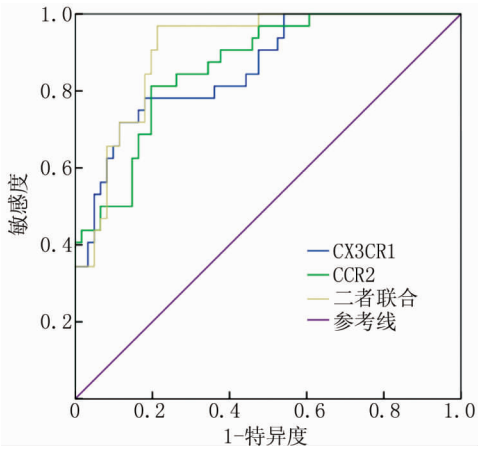


图 1 血清 CX3CR1、CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 的 ROC 曲线 Fig.1 ROC curve of serum CX3CR1 and CCR2 predicting PHN in HZ patients

2.6 多因素 Logistic 回归分析 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素 以年龄 (≥ 50 岁 = 1、 < 50 岁 = 0)、病程 (连续变量)、发热 (发热 = 1、未发热 = 0)、HZ 分型 (出血型或坏疽型 = 2、大疱型 = 1、顿挫型或普通型 =

0)、应用糖皮质激素治疗(否=1,是=0)、VAS 评分(连续变量)、CX3CR1(连续变量)、CCR2(连续变量)为自变量,以 HZ 患者是否发生 PHN 为因变量(发生=1,未发生=0),经 Logistic 回归分析显示,VAS 评分高及血清 CX3CR1 水平高、CCR2 水平高均是影响 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素($P < 0.01$),见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素

Tab.5 Multivariate Logistic Regression Analysis of Independent Risk Factors for PHN in HZ Patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄大	0.169	0.107	2.492	0.114	1.184	0.960 ~ 1.460
病程长	0.423	0.240	3.101	0.078	1.526	0.953 ~ 2.443
发热	0.708	0.392	3.258	0.071	2.029	0.941 ~ 4.375
HZ 分型	0.305	0.264	1.337	0.248	1.357	0.809 ~ 2.277
糖皮质激素治疗	0.539	0.346	2.425	0.119	1.714	0.870 ~ 3.377
VAS 评分高	1.459	0.524	7.751	0.005	4.301	1.540 ~ 12.012
血清 CX3CR1 高	1.671	0.431	15.026	<0.001	5.316	2.284 ~ 12.373
血清 CCR2 高	1.980	0.614	10.420	0.001	7.245	2.175 ~ 24.137

3 讨 论

VZV 具有嗜神经特性,可长期潜伏在人体中,当机体受到外界刺激后病毒会重新激活,从而感染造成 HZ 皮肤病^[8]。临床上主要表现为聚集性红斑水泡,治疗主要以抗病毒、营养神经为主,大部分患者经过治疗会在 1 个月内痊愈,但也有一部分患者并不能得到完全有效的治疗,继而并发 PHN。目前 PHN 的发病机制尚不清楚,但有研究认为与周围神经炎性反应、中枢神经系统传导异常有关^[9]。临床上 PHN 患者数月甚至常年伴有疼痛,身体健康和生活质量受到影响^[10]。因此,探究 PHN 的危险因素,早期预测 PHN 的发生,并制定有效方案对该疾病的治疗有重大意义。

趋化因子及其受体在调节神经可塑性、炎性反应等方面发挥着重要作用^[11]。CX3CR1 是趋化因子受体中一员,由 1 065 个核苷酸、355 个氨基酸组成的功能蛋白,其主要在单核细胞、NK 细胞和 T 细胞上表达^[12-13]。CX3CR1 配体是 CX3C 趋化因子家族唯一成员,CX3CR1 可以通过脊髓中的神经元—神经胶质信号调节神经性疼痛中的神经炎性反应,直接参与免疫炎性反应和病理性疼痛发生发展^[14]。临床研究证实,牙周炎患者血清 CX3CR1 水平显著高于健康人,且与牙周参数和炎性因子呈正相关,并发现 CX3CR1 可能通过调节炎性反应或牙周病的发病机制发挥作用^[15]。本研究结果显示,HZ 患者血清 CX3CR1 水平高于健康

者,且 HZ 后 PHN 患者血清 CX3CR1 水平高于非 PHN 患者,说明血清 CX3CR1 水平升高与 HZ 后 PHN 发生发展密切相关,可能是由于 CX3CR1 参与调控神经性炎性反应,随着 CX3CR1 表达上调能够激活炎性相关通路,导致更多炎性细胞因子分泌增加,加重神经炎性反应。本研究结果还显示,CX3CR1 水平高是 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素,证实 CX3CR1 在 HZ 疾病向 PHN 病变过程中有重要作用,考虑 CX3CR1 水平越高 HZ 患者的神经炎性反应越严重,加重病情,导致预后不良,并发 PHN,故临床监测 CX3CR1 水平变化能够诊断 PHN。已有报道称,单核细胞 CX3CR1 可能是潜在的对经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄的辅助诊断指标和远期再狭窄的阴性预测指标^[16]。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 CX3CR1 预测 HZ 患者发生 PHN 效能较好,表明其可作为 HZ 患者治疗后发生 PHN 的预测标志物,但其敏感度较低,容易导致漏诊,需要与其他指标联合以提高诊断准确率。

CCR2 作为一种参与单核细胞动员的趋化因子受体,在炎性细胞趋化过程中有重要作用,是具有 7 个跨膜结构的 G 蛋白偶联受体,具有 5 种配体,包括 CC 趋化因子配体(CCL)2、CCL7、CCL8、CCL12、CCL13,其中 CCL2 是 CCR2 的最主要配体^[17-18]。CCL2 与急、慢性神经炎性反应密切相关,但 CCL2 生物学功能需要通过受体 CCR2 结合,二者相互作用,才能将免疫细胞迁移至损伤部位引发神经炎性反应^[19]。动物实验发现,治疗后脑缺血再灌注损伤大鼠模型的神经炎性反应降低,其机制可能与脑组织 CCR2 及 CCL2 表达水平降低有关^[20]。陈永昌等^[21]研究指出,CX3CR1 和 CCR2 通过对单核细胞进行介导作用而参与免疫反应及人类免疫缺陷病毒-1 相关疾病的发生、发展。本研究结果显示,HZ 患者血清 CCR2 水平高于健康者,且 PHN 患者血清 CCR2 水平高于非 PHN 患者,提示血清 CCR2 参与 HZ 的发生发展,随病情加重,CCR2 水平升高,其通过与 CCL2 结合导致神经炎性反应加重,从而引发 PHN,应对该指标异常的患者加强监测。本研究发现,血清 CCR2 水平高是 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素之一,提示 CCR2 参与 HZ 后 PHN 发生发展过程,是 PHN 的潜在生物学标志物,检测其血清水平变化能够为临床诊断提供参考。ROC 曲线分析结果显示,血清 CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 具有一定价值,表明血清 CCR2 可作为临床上 HZ 患者发生 PHN 的潜在标志物。将 CCR2 与 CX3CR1 联合检测能够提高 AUC 及敏感度,可准确反映 HZ 病情进展,为临床 HZ 预后分析提供可靠支持。此外,本研究相关性分析结果显示,

HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 呈正相关,表明血清 CX3CR1 与 CCR2 可能共同参与 PHN 发生过程。

综上所述,血清 CX3CR1、CCR2 在 HZ 患者中异常升高,并对患者发生 PHN 有一定的预测价值。但是仍需要大量样本来证实本研究结论。且 CX3CR1、CCR2 参与 PHN 的具体调控机制尚不清楚,仍需后续细胞实验等证实,从而为探究 PHN 的发病机制和治疗提供可靠的理论依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

魏冉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;卢懿:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;彭丽:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;石振峰、李素荣:进行统计学分析,课题设计

参考文献

- [1] Tao JC, Huang B, Luo G, et al. Trigeminal extracranial thermocoagulation along with patient-controlled analgesia with esketamine for refractory postherpetic neuralgia after herpes zoster ophthalmicus: A case report [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10 (13): 4220-4225. DOI:10.12998/wjcc.v10.i13.4220.
- [2] Bagaphou TC, Santonastaso DP, Fusco P, et al. Repeated ultrasound-guided interscalene brachial plexus nerve block for persistent postherpetic neuralgia [J]. *Minerva Anestesiol*, 2022, 88 (5): 411-412. DOI:10.23736/S0375-9393.22.16102-X.
- [3] Lau S, Feitzinger A, Venkiteswaran G, et al. A negative-feedback loop maintains optimal chemokine concentrations for directional cell migration [J]. *Nature Cell Biol*, 2020, 22 (3): 266-273. DOI:10.1038/s41556-020-0465-4.
- [4] Kubícková L, Klusáková I, Dubový P. Bilateral activation of glial cells and cellular distribution of the chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the trigeminal subnucleus caudalis of trigeminal neuropathic pain model [J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 153 (4): 239-255. DOI:10.1007/s00418-020-01850-4.
- [5] Lehmann ML, Samuels JD, Kigar SL, et al. CCR2 monocytes repair cerebrovascular damage caused by chronic social defeat stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 101 (1): 346-358. DOI:10.1016/j.bbi.2022.01.011.
- [6] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组. 带状疱疹中国专家共识 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51 (6): 403-408. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.06.001. Chinese Medical Doctor Association Dermatologist Branch Shingles Expert Consensus Working Group. Chinese expert consensus on herpes zoster [J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2018, 51 (6): 403-408. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.06.001.
- [7] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22 (3): 161-167. DOI:10.3969/j.issn.1006-9852.2016.03.001. Expert group on the preparation of consensus on the diagnosis and treatment of post-shingles neuralgia. The diagnosis and treatment of post-shingles neuralgia is the consensus of Chinese experts [J]. *Chi-*

- nese Journal of Pain Medicine*, 2016, 22 (3): 161-167. DOI:10.3969/j.issn.1006-9852.2016.03.001.
- [8] Harbecke R, Jensen NJ, Depledge DP, et al. Recurrent herpes zoster in the Shingles Prevention Study: Are second episodes caused by the same varicella-zoster virus strain [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (2): 150-157. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.10.038.
- [9] Kinouchi M, Igawa S, Ohtsubo S, et al. Easy-to-use prediction model for postherpetic neuralgia [J]. *J Dermatol*, 2021, 48 (10): 1622-1623. DOI:10.1111/1346-8138.16091.
- [10] Gross GE, Eisert L, Doerr HW, et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2020, 18 (1): 55-78. DOI:10.1111/ddg.14013.
- [11] Xin J, Wang C, Cheng X, et al. CX3C-chemokine receptor 1 modulates cognitive dysfunction induced by sleep deprivation [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 135 (2): 205-215. DOI:10.1097/CM9.0000000000001769.
- [12] Faridvand Y, Haddadi P, Nejabati HR, et al. Sulforaphane modulates CX3CL1/CX3CR1 axis and inflammation in palmitic acid-induced cell injury in C2C12 skeletal muscle cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47 (10): 7971-7977. DOI:10.1007/s11033-020-05875-9.
- [13] Ooto S, Hisamoto T, Miyagaki T, et al. CX3CR1 deficiency attenuates DNFB-induced contact hypersensitivity through skewed polarization towards M2 phenotype in macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (19): 7401. DOI:10.3390/ijms21197401.
- [14] 杨茜茜, 崔吉正. 趋化因子 CX3CL1 和受体 CX3CR1 在中枢神经系统疾病中的进展 [J]. *医学研究生学报*, 2020, 33 (4): 416-421. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.04.015. Yang QQ, Cui JZ. Progress of CX3CL1 (Fractalkine) and its receptor CX3CR1 in regulating central nervous system disease [J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2020, 33 (4): 416-421. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.04.015.
- [15] Balci N, Cekici A, Kurgan S, et al. Potential biomarkers reflecting inflammation in patients with severe periodontitis: Fractalkine (CX3CL1) and its receptor (CX3CR1) [J]. *J Periodontol Res*, 2021, 56 (3): 589-596. DOI:10.1111/jre.12859.
- [16] 戴楠楠, 张强, 刘军锋, 等. 单核细胞 CX3C 趋化因子受体 1 表达联合 PLT 对经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄的应用 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 37 (11): 871-875. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2019.11.15. Dai NN, Zhang Q, Liu JF, et al. Application of CX3C chemokine receptor 1 expression in monocytes in combination with PLT for intrastent restenosis after percutaneous coronary intervention therapy [J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2019, 37 (11): 871-875. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2019.11.15.
- [17] Toy L, Huber ME, Schmidt MF, et al. Fluorescent ligands targeting the intracellular allosteric binding site of the chemokine receptor CCR2 [J]. *ACS Chem Biol*, 2022, 17 (8): 2142-2152. DOI:10.1021/acscmbio.2c00263.
- [18] Ding L, Zhou W, Zhang J, et al. Calming egress of inflammatory monocytes and related septic shock by therapeutic CCR2 silencing using macrophage-derived extracellular vesicles [J]. *Nanoscale*, 2022, 14 (13): 4935-4945. DOI:10.1039/d1nr06922e. (下转 1292 页)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.012

论著·临床

类风湿关节炎患者肠道菌群分布及与血清炎性指标、免疫指标水平的关系

蒋磊, 方兴刚, 兰培敏, 陈汉玉

基金项目: 2021 年度湖北省卫健委科研指导项目 (WJ2021F032)

作者单位: 442000 湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院中西医结合科

通信作者: 方兴刚, E-mail: 957336859@qq.com

【摘要】目的 研究类风湿关节炎患者肠道菌群分布特征及与血清炎性指标、免疫指标水平的相关性。**方法** 选取 2019 年 2 月—2022 年 5 月湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院中西医结合科收治的类风湿关节炎患者 86 例为观察组,另选取医院同期肠道功能正常的健康体检者 78 例为健康对照组。对各研究对象肠道菌群进行 16s rDNA 测序并比较肠道菌群多样性 (Chao1 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数),选择性培养基培养并检测肠道菌群数量,采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测白介素-6 (IL-6)、IL-8 水平,采用化学发光法检测 C 反应蛋白 (CRP)、免疫球蛋白 A (IgA)、IgE、IgM、IgG,采用红外线障碍法检测红细胞沉降率 (ESR); Pearson 相关分析类风湿关节炎患者肠道菌群与炎性指标、免疫指标水平的相关性。**结果** 观察组 Chao1 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数、乳杆菌数量、双歧杆菌数量均显著低于健康对照组 ($t/P = 5.498 / < 0.001, 2.551 / 0.012, 3.312 / 0.001, 3.611 / < 0.001, 8.949 / < 0.001, 16.558 / < 0.001$), 肠球菌数量、真杆菌数量均高于健康对照组 ($t/P = 19.353 / < 0.001, 13.887 / < 0.001$); 观察组血清 CRP、ESR、IL-6、IL-8、IgA、IgE、IgM、IgG 水平均高于健康对照组 ($t/P = 34.883 / < 0.001, 31.579 / < 0.001, 48.417 / < 0.001, 47.260 / < 0.001, 23.365 / < 0.001, 5.786 / < 0.001, 9.176 / < 0.001, 8.855 / < 0.001$)。类风湿关节炎患者乳杆菌、双歧杆菌与炎性指标 CRP、ESR、IL-6、IL-8 及免疫指标 IgA、IgE、IgM、IgG 水平均呈负相关 (乳杆菌: $r = -0.492, -0.504, -0.489, -0.482, -0.497, -0.510, -0.509, -0.479, P$ 均 < 0.001 ; 双歧杆菌: $r = -0.487, -0.485, -0.493, -0.503, -0.501, -0.510, -0.498, -0.482, P$ 均 < 0.001), 肠球菌、真杆菌与上述指标水平均呈正相关 (肠球菌: $r = 0.484, 0.495, 0.506, 0.508, 0.487, 0.493, 0.496, 0.504, P$ 均 < 0.001 ; 真杆菌 $r = 0.490, 0.492, 0.479, 0.485, 0.491, 0.501, 0.514, 0.487, P$ 均 < 0.001)。**结论** 类风湿关节炎患者肠道菌群与血清炎性指标 CRP、ESR、IL-6、IL-8 及免疫指标 IgA、IgE、IgM、IgG 水平均具有显著相关性,可作为类风湿关节炎患者治疗的依据。

【关键词】 类风湿关节炎; 肠道菌群; 炎性指标; 免疫指标; 相关性

【中图分类号】 R593.22 **【文献标识码】** A

Distribution of intestinal flora in patients with rheumatoid arthritis and its relationship with serum inflammatory and immune indexes Jiang Lei, Fang Xinggang, Lan Peimin, Chen Hanyu. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Taihe Hospital/Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Hubei Province, Shiyan 442000, China
Corresponding author: Fang Xinggang, E-mail: 957336859@qq.com

Funding program: Scientific Research Guidance Project of Hubei Health Commission in 2021 (WJ2021F032)

【Abstract】 Objective To study the distribution of intestinal flora in patients with rheumatoid arthritis and its correlation with serum inflammatory and immune indexes. **Methods** Eighty-six patients with rheumatoid arthritis admitted to Taihe Hospital/Affiliated Hospital of Hubei Medical College from February 2019 to May 2022 in the Department of Integrated Traditional and Western Medicine in Shiyan City, Hubei Province were selected as the observation group, and 78 healthy people with normal intestinal function in the same period were selected as the healthy control group. 16s rDNA sequencing and comparison of intestinal flora diversity (Chao1 index, ACE index, Shannon index, Simpson index) were conducted for the intestinal flora of all subjects. The number of intestinal flora was cultured in selective medium and detected. The levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and C-reactive protein (CRP), immunoglobulin A (IgA), IgE, IgM, and IgG were detected by chemiluminescence. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was detected by infrared barrier method. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between intestinal flora, inflammatory indicators and immune indicators in patients with rheumatoid arthritis. **Results** The Chao1 index,

ACE index, Shannon index, Simpson index, the number of lactobacilli and bifidobacteria in the observation group were lower than those in the healthy control group ($t/P=5.498/ < 0.001$, $2.551/0.012$, $3.312/0.001$, $3.611/ < 0.001$, $8.949/ < 0.001$, $16.558/ < 0.001$), and the number of enterococci and true bacilli were higher than those in the healthy control group ($t/P=19.353/ < 0.001$, $13.887/ < 0.001$). The levels of serum CRP, ESR, IL-6, IL-8, IgA, IgE, IgM and IgG in the observation group were higher than those in the healthy control group ($t/P=34.883/ < 0.001$, $31.579/ < 0.001$, $48.417/ < 0.001$, $47.260/ < 0.001$, $23.365/ < 0.001$, $5.786/ < 0.001$, $9.176/ < 0.001$, $8.855/ < 0.001$). Lactobacillus and bifidobacteria in rheumatoid arthritis patients were negatively correlated with the inflammatory indicators CRP, ESR, IL-6, IL-8 and immune indicators IgA, IgE, IgM, IgG (Lactobacillus: $r= -0.492$, -0.504 , -0.489 , -0.482 , -0.497 , -0.510 , -0.509 , -0.479 , $P<0.001$; Bifidobacterium: $r= -0.487$, -0.485 , -0.493 , -0.503 , -0.501 , -0.510 , -0.498 , -0.482 , $P<0.001$), enterococcus Eubacteria were positively correlated with the above indicators (Enterococcus: $r=0.484$, 0.495 , 0.506 , 0.508 , 0.487 , 0.493 , 0.496 , 0.504 , $P<0.001$; Eubacteria: $r=0.490$, 0.492 , 0.479 , 0.485 , 0.491 , 0.501 , 0.514 , 0.487 , $P<0.001$). **Conclusion** The intestinal flora of patients with rheumatoid arthritis is significantly correlated with the levels of serum inflammatory indicators CRP, ESR, IL-6, IL-8 and immune indicators IgA, IgE, IgM, IgG, which can be used as a basis for treatment of patients with rheumatoid arthritis.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Gut flora; Inflammatory markers; Immune markers; Correlation

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性自身免疫性疾病,其特征是肿胀、神经痛、僵硬、功能减退和软骨退化,这些改变均会导致功能障碍^[1-2]。类风湿关节炎的发病机制尚不完全清楚,可能是由于遗传环境和免疫因素之间的复杂相互作用,导致免疫系统失调和缺乏自身免疫耐受^[3]。已有研究显示,由于胃肠道炎症反应,类风湿关节炎患者的肠道渗透性增强,导致食物抗原和高度危险的微生物通过血液传播^[4]。胃肠道微生物的多样性和密度较高,微生物群参与许多生理过程,包括消化和代谢,以及免疫系统的发育和调节^[5]。因此,现研究类风湿关节炎患者肠道菌群多样性、分布特征及其与炎性指标、免疫指标的相关性,以期为类风湿关节炎的临床治疗提供新的思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 2 月—2022 年 5 月湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院中西医结合科收治的类风湿关节炎患者 86 例为观察组,男 20 例,女 66 例,年龄 20 ~ 55 (39.78 ± 9.30) 岁;病程 1 ~ 6 (3.12 ± 0.94) 年;关节功能:I 级 39 例,II 级 37 例,III 级 10 例;合并高血压 10 例,合并高脂血症 4 例;有家族遗传史 2 例;受累关节数 1 ~ 12 (6.74 ± 1.13) 个。另选取医院同期肠道功能正常的健康体检者 78 例为健康对照组,男 18 例,女 60 例,年龄 21 ~ 56 (40.02 ± 8.96) 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批准 (2019-0127),受试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类风湿关节炎诊断符合“2018 中国类风湿关节炎诊疗指南”^[6];②各研究对象临床资料完整,且自愿参加本研究;③无节食、偏食等不良饮食习惯者;④6 个月内未进行胃肠道

手术或灌肠者。(2) 排除标准:①近 1 个月内有益生元、益生菌、抗生素或其他微生态调节剂服用史者;②有恶性肿瘤、急慢性感染或免疫相关疾病者;③处于妊娠期或哺乳期者;④合并骨关节炎、痛风、强直性脊柱炎等其他关节疾病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 16s rDNA 测序:采集各研究对象粪便,对粪便 DNA 的 16s rDNA 基因 V3 ~ V4 可变区行 PCR 扩增,扩增程序:95℃ 1 min;95℃ 30 s,58℃ 15 s,72℃ 15 s,25 个循环。上游引物序列:5'-ACTCCTACGGGAG-GCAGCA-3',下游引物序列:5'-GGACTACCGG-TACGAGACTC-3'。对 PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳,检测其扩增效率及产物大小。定量后采用美国 Illumina 公司生产的 Illumina HiSeq 4000pair-end2 × 150 bp 上机进行测序,采用 UPARSE 软件进行可执行的分

类操作单位 (operational taxonomic units, OTUs) 聚类,采用 Mothur 软件计算 Chao1 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数进行多样性分析。

1.3.2 肠道菌群数量检测:采集研究对象新鲜粪便 1 g,采用厌氧菌稀释液将其溶解,振荡器充分摇匀后使用生理盐水采用 10 倍连续法稀释为梯度浓度 (10^{-8} ~ 10^{-1}),将不同稀释度下的标本各取 50 μl 置于乳杆菌、肠球菌、双歧杆菌、真杆菌选择性培养基平板中,厌氧菌 37℃ 厌氧箱培养 48 h,需氧菌 37℃ 一般恒温箱中培养 24 h,将选定的各细菌进行定量检测 (讯数科技公司生产的 icount20 型菌落计数器),结果采用每克粪便中菌落形成单位对数 (lgCFU/g) 表示。

1.3.3 血清炎性指标、免疫指标水平检测:患者入组 24 h 内、健康对照组体检当日采集其空腹静脉血,3 000 r/min 离心 15 min 后收集血清,于 -80℃ 冻存。

采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测白介素-6 (interleukin-6, IL-6, 试剂盒购自江西艾博因生物科技有限公司)、IL-8 (试剂盒购自上海富雨生物科技有限公司) 水平, 检测仪器为美国 Molecular Devices 公司生产的 TY10SpectraMax M5 酶标仪。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)、IgE、IgM、IgG 采用化学发光法检测, 仪器及试剂盒由美国 Beckman-Coulter 公司生产。红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 采用红外线障碍法检测, 以意大利 Vital 公司生产的 MONITOR-20 自动血沉仪检测, 均严格按仪器及配套试剂盒使用说明进行操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据统计分析。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; 肠道菌群与炎性指标、免疫指标水平的相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组肠道菌群多样性比较 观察组 Chao1 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数均显著低于健康对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 2 组肠道菌群数量比较 观察组乳杆菌、双歧杆菌数量均低于健康对照组, 肠球菌、真杆菌数量均高于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 2 组血清炎性指标比较 观察组血清 CRP、ESR、IL-6、IL-8 水平均高于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 2 组血清免疫指标比较 观察组血清 IgA、IgE、IgM、IgG 水平均高于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 类风湿关节炎患者肠道菌群与炎性指标、免疫指标水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示, 类风湿关节炎患者乳杆菌、双歧杆菌与炎性指标 CRP、ESR、IL-6、IL-8 及免疫指标 IgA、IgE、IgM、IgG 水平均呈负相关, 肠球菌、真杆菌与上述指标均呈正相关 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 1 健康对照组和观察组肠道菌群多样性分析比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Analysis and comparison of intestinal flora diversity between healthy control group and observation group

组 别	例数	Chao1 指数	ACE 指数	Shannon 指数	Simpson 指数
健康对照组	78	306.78 $\pm$ 56.24	292.74 $\pm$ 63.82	3.32 $\pm$ 0.56	0.97 $\pm$ 0.20
观察组	86	264.12 $\pm$ 42.75	270.15 $\pm$ 49.24	3.07 $\pm$ 0.40	0.86 $\pm$ 0.19
t 值		5.498	2.551	3.312	3.611
P 值		<0.001	0.012	0.001	<0.001

表 2 健康对照组和观察组肠道菌群数量比较 ($\bar{x} \pm s$, lgCFU/g)

Tab. 2 Comparison of intestinal flora between healthy control group and observation group

组 别	例数	乳杆菌	肠球菌	双歧杆菌	真杆菌
健康对照组	78	8.94 $\pm$ 0.26	9.01 $\pm$ 0.64	10.73 $\pm$ 0.65	8.98 $\pm$ 0.64
观察组	86	8.53 $\pm$ 0.32	11.32 $\pm$ 0.86	9.25 $\pm$ 0.49	10.25 $\pm$ 0.53
t 值		8.949	19.353	16.558	13.887
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 健康对照组和观察组血清炎性指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum inflammatory indicators between the healthy control group and the observation group

组 别	例数	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)
健康对照组	78	3.12 $\pm$ 0.75	11.24 $\pm$ 3.01	7.26 $\pm$ 2.07	10.09 $\pm$ 2.36
观察组	86	29.78 $\pm$ 6.71	68.32 $\pm$ 15.70	64.12 $\pm$ 10.18	54.31 $\pm$ 7.95
t 值		34.883	31.579	48.417	47.260
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 健康对照组和观察组血清免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of serum immune indexes between healthy control group and observation group

组 别	例数	IgA (mg/L)	IgE (mg/L)	IgM (mg/L)	IgG (g/L)
健康对照组	78	1.69 $\pm$ 0.35	164.34 $\pm$ 20.79	1.42 $\pm$ 0.26	12.27 $\pm$ 1.62
观察组	86	3.46 $\pm$ 0.58	185.74 $\pm$ 25.98	1.90 $\pm$ 0.39	16.06 $\pm$ 3.45
t 值		23.365	5.786	9.176	8.855
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 类风湿关节炎患者肠道菌群与炎性指标、免疫指标水平的相关性

Tab. 5 Correlation of intestinal flora with inflammatory and immune indicators in patients with rheumatoid arthritis

指 标	乳杆菌		肠球菌		双歧杆菌		真杆菌	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
CRP	-0.492	<0.001	0.484	<0.001	-0.487	<0.001	0.490	<0.001
ESR	-0.504	<0.001	0.495	<0.001	-0.485	<0.001	0.492	<0.001
IL-6	-0.489	<0.001	0.506	<0.001	-0.493	<0.001	0.479	<0.001
IL-8	-0.482	<0.001	0.508	<0.001	-0.503	<0.001	0.485	<0.001
IgA	-0.497	<0.001	0.487	<0.001	-0.501	<0.001	0.491	<0.001
IgE	-0.510	<0.001	0.493	<0.001	-0.510	<0.001	0.501	<0.001
IgM	-0.509	<0.001	0.496	<0.001	-0.498	<0.001	0.514	<0.001
IgG	-0.479	<0.001	0.504	<0.001	-0.482	<0.001	0.487	<0.001

3 讨 论

类风湿关节炎是一种在世界范围内流行的炎性疾病,严重威胁人类健康,虽然传统药物治疗可以缓解类风湿关节炎症状并减缓进展,但高剂量药物和频繁给药会导致不良反应,因此探究类风湿关节炎治疗新方法势在必行^[7-8]。微生物组与宿主免疫系统的相互作用通过微生物抗原和代谢物发生,这些相互作用的变化可能破坏微生物组和宿主免疫系统之间的平衡,进而可能导致类风湿关节炎免疫发病^[9-10]。目前已有越来越多的临床研究人员认识到肠道微生物群在类风湿关节炎进展及预后中的关键作用。

16s rDNA 是用于表征生物物种的特征序列,其包含的 9 个高变区可有效提供物种特异性的特征核酸序列,是研究细菌分类鉴定和系统发育的有效指标^[11-12]。本研究采用 16s rDNA 测序技术,结果显示类风湿关节炎患者中表征物种丰富度及表征物种多样性的各指数均低于健康人群,与康海英等^[13]研究结果部分一致。初步提示类风湿关节炎患者体内肠道菌群失调,肠道菌群的组成可能通过改变微生物功能参与类风湿关节炎疾病进展。益生菌被描述为“当以适当的数量提供时,能够赋予健康益处的活微生物”,虽然目前尚不清楚益生菌的作用如何,但公布的数据表明,益生菌可以降低肠道通透性,减轻肠道内皮细胞损伤,并影响机体免疫系统^[14-15]。本研究结果中类风湿关节炎患者肠道菌群数量与健康人群差异有统计学意义。分析其可能原因为:类风湿关节炎患者体内出现肠道菌群失调,而肠道菌群组成的改变可能通过影响微生物对肠道通透性的调节功能来促进类风湿关节炎的发生及发展。推测乳杆菌作为益生菌与机体免疫应答相关,其组成及数量变化可能影响机体特异性及非特异性免疫应答,在类风湿关节炎的病情发展中起关键作用。

此外,本研究结果显示,类风湿关节炎患者血清炎

性指标 CRP、ESR、IL-6、IL-8 及免疫指标 IgA、IgE、IgM、IgG 水平显著升高,与刘素芳等^[16]研究结果部分一致,表明类风湿关节炎的发生发展与炎性反应水平及体液免疫调节作用增加有关,在类风湿关节炎病情的演变过程中可能会促使关节炎性反应及免疫作用的长期持续和加重,但其在类风湿关节炎中相互作用的具体机制尚不明确,有待进一步探讨。结合本研究中肠道菌群与炎性指标、免疫指标的相关性结果,分析认为其可能作用机制为:在类风湿关节炎患者肠道炎性反应的发生发展中,肠道菌群失调使细菌毒素无序分泌,造成 CRP、ESR、IL-6、IL-8 等炎性因子水平显著上升进而出现炎性反应级联增长,肠道内皮细胞损伤加重,肠道通透性增加,患者体液免疫异常增加,免疫指标 IgA、IgE、IgM、IgG 水平升高。然而本研究为单中心的小样本研究,研究的菌群种类有限,且可能会存在不同类风湿关节炎患者个体间差异较大的情况,因此后续将增大样本量进一步考证和研究。

与健康人群相比,类风湿关节炎患者肠道乳杆菌、双歧杆菌数量显著降低,肠球菌、真杆菌数量显著增加,物种丰富度和多样性相对较低。类风湿关节炎患者肠道菌群与炎性指标、免疫指标水平显著相关,早期改善肠道菌群紊乱可能有利于降低 RA 发病率。临床靶向调节肠道菌群失调可能对治疗类风湿关节炎有关键作用,有可能成为传统方法的补充,但其具体临床作用有待进一步探究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

蒋磊:负责研究方案的设计,论文审核;方兴刚:负责提出思路、文章撰写;兰培敏:负责理资料收集、统计学分析;陈汉玉:负责资料整理、论文修改

参考文献

[1] Chopra A, Lin HY, Navarra SV, et al. Rheumatoid arthritis management in the APLAR region: Perspectives from an expert panel of rheumatologists, patients and community oriented program for control

- of rheumatic diseases [J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24 (9): 1106-1111. DOI:10.1111/1756-185X.14185.
- [2] Rahimizadeh P, Rezaieyazdi Z, Behzadi F, et al. Nanotechnology as a promising platform for rheumatoid arthritis management: Diagnosis, treatment, and treatment monitoring [J]. *Int J Pharm*, 2021, 609 (1): 121137. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.121137.
- [3] Zhou S, Lu H, Xiong M. Identifying immune cell infiltration and effective diagnostic biomarkers in rheumatoid arthritis by bioinformatics analysis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12 (1): 726747. DOI:10.3389/fimmu.2021.726747.
- [4] Bungau SG, Behl T, Singh A, et al. Targeting probiotics in rheumatoid arthritis [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (10): 3376-3395. DOI: 10.3390/nu13103376.
- [5] 牛红青, 徐梦华, 王彩虹, 等. 饮食对肠道菌群和免疫功能的调节及在类风湿关节炎中作用的研究进展 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2022, 26 (4): 262-266. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20210406-00127.
- Niu HQ, Xu MH, Wang CH, et al. Research progress in the regulation of diet on intestinal flora and immune function and its role in rheumatoid arthritis [J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2022, 26 (4): 262-266. DOI:10.3760/cma.j.cn141217-20210406-00127.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57 (4): 242-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- Chinese Medical Association Rheumatology branch. 2018 Chinese guideline for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2018, 57 (4): 242-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- [7] Dong Y, Cao W, Cao J. Treatment of rheumatoid arthritis by phototherapy: advances and perspectives [J]. *Nanoscale*, 2021, 13 (35): 14591-14608. DOI:10.1039/d1nr03623h.
- [8] Li H, Feng Y, Zheng X, et al. M2-type exosomes nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy via macrophage re-polarization [J]. *J Control Release*, 2022, 341 (1): 16-30. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.11.019.
- [9] Lu H, Yao Y, Yang J, et al. Microbiome-miRNA interactions in the progress from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: evidence, hypotheses, and opportunities [J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41 (9): 1567-1575. DOI:10.1007/s00296-021-04798-3.
- [10] Kitamura K, Shionoya H, Suzuki S, et al. Oral and intestinal bacterial substances associated with disease activities in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional clinical study [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 6839356. DOI:10.1155/2022/6839356.
- [11] Zhang M, Mo F, Xu Z, et al. 16S rDNA sequencing analyzes differences in intestinal flora of human immunodeficiency virus (HIV) patients and association with immune activation [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (2): 4085-4099. DOI: 10.1080/21655979.2021.2019174.
- [12] An N, Wang C, Dou X, et al. Comparison of 16S rDNA amplicon sequencing with the culture method for diagnosing causative pathogens in bacterial corneal infections [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2022, 11 (2): 29-37. DOI:10.1167/tvst.11.2.29.
- [13] 康海英, 吴君平, 张马军, 等. 类风湿关节炎患者肠道菌群的分布及其临床意义 [J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19 (4): 305-308. DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.004.006.
- Kang HY, Wu JP, Zhang MJ, et al. The distribution and clinical significance of intestinal flora in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Clinical Education of General Practice*, 2021, 19 (4): 305-308. DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.004.006.
- [14] Li HY, Zhou DD, Gan RY, et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (9): 3211-3233. DOI:10.3390/nu13093211.
- [15] Snigdha S, Ha K, Tsai P, et al. Probiotics: Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231 (1): 107978. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107978.
- [16] 刘素芳, 赵阳, 贾彬, 等. 类风湿关节炎患者血清 DKK-1, CCL21 水平与体液免疫指标的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37 (3): 33-36. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.007.
- Liu SF, Zhao Y, Jia B, et al. Study on the correlation between serum DKK-1, CCL21 and humoral immune indexes in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37 (3): 33-36. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.007.
- (收稿日期: 2022-08-05)
- (上接 1287 页)
- [19] 曹鑫意. 趋化因子 CCL2 在颅脑损伤后炎症反应中的作用 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27 (3): 224-226. DOI:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.024.
- Cao XY. Role of chemokine CCL2 in inflammatory response after head injury [J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosurgery*, 2022, 27 (3): 224-226. DOI:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.024.
- [20] 张双双, 潘茜, 高原, 等. 眼针对脑缺血再灌注损伤 (CIRI) 大鼠脑组织趋化因子 CCR2/CCL2 表达的影响 [J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35 (7): 1-3. DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20201499.
- Zhang SS, Pan Q, Gao Y, et al. The effect of eye acupuncture on the expression of CCR2/CCL2 in brain tissue of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine*, 2021, 35 (7): 1-3. DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20201499.
- [21] 陈永昌, 刘利锋, 栗斌, 等. HIV-1 感染中单核细胞亚群表达 CCR2 和 CX3CR1 的研究进展 [J]. *北京医学*, 2019, 41 (6): 491-493. DOI:10.15932/j.0253-9713.2019.06.014.
- Chen YC, Liu LF, Su B, et al. Research advances in the expression of CCR2 and CX3CR1 in monocyte subsets in HIV-1 infection [J]. *Beijing Medical Journal*, 2019, 41 (6): 491-493. DOI:10.15932/j.0253-9713.2019.06.014.
- (收稿日期: 2022-09-14)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 12. 013

论著 · 临床

利多卡因联合达克罗宁胶浆用于鼻内镜手术的 临床观察

吴振宇, 戚小航, 张建刚, 王现雷, 杨晓春, 张丽伟

基金项目: 秦皇岛市科技计划资助项目 (202101A045)

作者单位: 066000 河北省秦皇岛市第一医院麻醉科

通信作者: 吴振宇, E-mail: wzy2930@126.com

【摘 要】 **目的** 观察利多卡因雾化吸入表面麻醉联合达克罗宁胶浆涂抹气管插管下端用于鼻内镜下鼻窦手术患者的临床效果。**方法** 选择 2018 年 12 月—2020 年 11 月于秦皇岛市第一医院行鼻内镜手术的患者 100 例, 按随机数字表法分为 2 组, 每组各 50 例。2 组患者均采用小剂量咪唑安定、芬太尼、右美托咪啶镇静镇痛 (MAC) 下完成经纤支镜引导经口气管插管。A 组采用利多卡因雾化吸入联合达克罗宁胶浆涂抹气管插管下端, B 组采用利多卡因咽喉联合环甲膜穿刺。分别于患者入室后 1 分钟 (T_0), 插管即刻 (T_1), 插管后 5 min (T_2), 拔管即刻 (T_3), 拔管后 5 min (T_4) 记录平均动脉压 (MAP)、脉搏氧饱和度 (SpO_2)、心率 (HR)。记录插管时间, 记录插管期间是否发生呛咳、喉痉挛, 术后 2 h 随访患者有无声音嘶哑、咽喉疼痛及有无术中知晓发生。记录并整理数据, 对研究结果进行统计学分析, 比较 2 组的麻醉效果。**结果** 与 B 组比较, A 组 MAP、HR 于 T_3 、 T_4 时明显降低, 差异有统计学意义 (T_3 时: $t/P = 8.403 / <0.001$, $19.981 / <0.001$; T_4 时: $10.668 / <0.001$, $17.678 / <0.001$); A 组 SpO_2 在 T_1 时明显高于 B 组, 差异有统计学意义 ($t/P = 40.018 / <0.001$)。A 组患者插管期间发生呛咳、喉痉挛的比例明显低于 B 组, 差异有统计学意义 ($\chi^2/P = 5.263 / 0.022$, $6.383 / 0.012$); 拔管期间躁动评分及术后 VAS 明显低于 B 组, 差异有统计学意义 ($t/P = 41.110 / <0.001$, $14.709 / <0.001$)。**结论** MAC 下利多卡因雾化吸入法表麻联合达克罗宁胶浆涂抹气管插管下端, 对患者无创伤, 插管期间氧供充分, 围术期血流动力学更稳定, 镇痛更完善, 患者感觉舒适, 整体满意度更高。

【关键词】 利多卡因; 雾化吸入; 气管插管; 盐酸达克罗宁胶浆; 监测下麻醉管理技术

【中图分类号】 R614.2 【文献标识码】 A

Clinical observation of lidocaine atomization inhalation combined with dactronin glue application under MAC in patients undergoing endoscopic sinus surgery Wu Zhenyu, Qi Xiaohang, Zhang Jiangang, Wang Xianlei, Yang Xiaochun, Zhang Liwei. Department of Anesthesiology, the First Hospital of Qinhuangdao City, Hebei Province, Qinhuangdao 066000, China

Corresponding author: Wu Zhenyu, E-mail: wzy2930@126.com

Funding program: Qinhuangdao Science and Technology Plan (202101A045)

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effect of aerosol inhalation of lidocaine combined with topical anesthesia and dactronin glue applied to the lower end of endotracheal intubation in patients undergoing endoscopic sinus surgery. **Methods** One hundred patients who underwent endoscopic sinus surgery in Qinhuangdao First Hospital from December 2018 to November 2020 were randomly divided into two groups with 50 cases in each group. Both patients were treated with low-dose midazolam, fentanyl and dexmedetomidine sedation and analgesia (MAC) to complete transoral endotracheal intubation guided by fiberoptic bronchoscope. Group A was treated with lidocaine atomization inhalation combined with dactronin glue to smear the lower end of endotracheal intubation, and group B was treated with lidocaine laryngeal spray combined with cricothyroid membrane puncture. The intubation was immediately (T_1) 1 minute after the patient entered the room (T_0), 5 min after intubation (T_2), immediately after extubation (T_3), and 5 min after extubation (T_4), record the mean arterial pressure (MAP), pulse oxygen saturation (SpO_2) and heart rate (HR). Record the intubation time, record whether there was choking cough and laryngeal spasm during intubation, and follow up the patients for hoarseness, throat pain and intraoperative awareness 2 hours after operation. Record and sort out the data, statistically analyze the research results, and compare the anesthetic effects of the two groups. **Results** Compared with group B, MAP and HR in group A were significantly

cantly lower than those in group B at T_3 and T_4 , and the difference was statistically significant ($T_3: t/P = 8.403 / < 0.001$, $19.981 / < 0.001$; $T_4: 10.668 / < 0.001$, $17.678 / < 0.001$). The SpO_2 in group A was significantly higher than that in group B at T_1 ($t/P = 40.018 / < 0.001$). The proportion of choking cough and laryngeal spasm in group A was significantly lower than that in group B ($\chi^2/P = 5.263/0.022$, $6.383/0.012$); the restlessness score and postoperative vas during extubation were significantly lower than those in group B ($t/P = 41.110 / < 0.001$, $14.709 / < 0.001$). **Conclusion** Both groups of surface anesthesia can be used for endotracheal intubation guided by fiberoptic bronchoscope under Mac, and the anesthetic effect of group A is better than that of group B. Under Mac, lidocaine atomization inhalation combined with dactronin glue is applied to the lower end of endotracheal intubation, which has no trauma to patients, sufficient oxygen supply during intubation, more stable perioperative hemodynamics, more perfect analgesia, comfortable feeling and higher overall satisfaction.

【Key words】 Lidocaine; Atomization inhalation; Endotracheal intubation; Dactronin hydrochloride slurry; Anesthesia management technology under monitoring

慢性鼻—鼻窦炎是耳鼻喉科常见病,是涉及鼻腔和一个或多个鼻窦黏膜的慢性炎性病变。因反复发作,严重影响患者生活,严重者甚至有可能引起颅内、眼部及下呼吸道疾病,导致视力受损,甚至感染加重致患者死亡^[1]。慢性鼻—鼻窦炎症状严重患者经保守治疗无效者多采用鼻内镜下手术治疗。鼻内镜下鼻窦手术由于鼻咽部的感觉神经非常丰富,痛觉敏感,术后大多需要填塞鼻腔,患者只能经口呼吸,有的患者因术后因疼痛难忍导致烦躁、睡眠障碍^[2]。因此,如何选择合适的麻醉方法以减少患者的痛苦是亟待解决的问题。

监测下麻醉管理技术(monitored anesthesia care, MAC)是指麻醉医生应用镇静、镇痛药物,使接受有创诊断或治疗性医学操作的患者缓解疼痛、焦虑等负面情绪的技术,可以有效降低患者的不适感。当然,多年的临床实践也表明,MAC期间如果管理不当同样可以引起患者死亡和永久性脑损害,给患者造成的损伤不亚于其他麻醉方式。对MAC所需的麻醉安全管理一直是研究的热点。本研究以MAC辅助下行纤支镜引导气管插管,于插管前行利多卡因雾化吸入,并用达克罗宁胶浆涂抹气管导管下端,取得了很好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2018年6月—2019年11月于河北省秦皇岛市第一医院行鼻窦开放术的患者100例。纳入标准:年龄22~76岁, Mallampati 分级Ⅱ~Ⅳ级。美国麻醉师协会(ASA)分级Ⅰ~Ⅲ级,排除标准:重要器官功能不全失代偿期;严重哮喘,高血压冠心病;未经系统治疗的糖尿病;无酒精滥用史;无阿片类药物滥用史;无精神疾病。所有患者均因鼻塞、流脓涕、头痛等症状保守治疗无缓解,经鼻腔检查异常,鼻窦CT明确病变范围,具备手术指征,所有患者均采用MAC下纤支镜引导经口气管插管。据随机数字表法

分为A组和B组,每组50例。A组采用利多卡因雾化吸入法表麻联合达克罗宁胶浆涂抹气管插管下端。B组采用利多卡因喷喉联合环甲膜穿刺法表面麻醉。本研究通过医院医学伦理委员会审批,全部患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 A组术前15 min以2%利多卡因5 ml行雾化吸入,所用气管导管下1/3以达克罗宁胶浆3 ml涂抹。B组患者术前15 min以2%利多卡因5 ml喷喉,之后以2%利多卡因3 ml行环甲膜穿刺。2组患者入手术室后均使用 mindray-BeneVisionN17 监护仪监测、心率(HR)、心电图(ECG)、脉搏氧饱和度(SPO_2)、无创袖带血压(NIBP)、ETCO₂,连接 Medlinket 脑电传感器监测 BIS。所有患者均于MAC下完成气管插管,MAC的实施:2组均静脉泵入负荷剂量右美托咪啶(扬子江药业)1 $\mu\text{g}/\text{kg}$,于10 min内泵注完毕,静注咪达唑仑0.04 mg/kg (江苏恩华药业),舒芬太尼(宜昌人福药业)0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。待患者入睡,即行纤支镜引导气管插管。插管成功即静脉推注顺式阿曲库铵(浙江仙琚公司)0.15 mg/kg ,丙泊酚(阿斯利康公司)2 mg/kg ,连接麻醉机,行静吸复合麻醉维持,术中维持 BIS 值40~60。2组患者均于手术结束前约10 min 静脉注射舒芬太尼5 μg ,并连接静脉镇痛泵行术后镇痛。

1.3 观察指标与方法 分别于患者入室后1 min (T_0),插管即刻(T_1),插管后5 min (T_2),拔管即刻(T_3),拔管后5 min (T_4)记录 MAP、 SPO_2 、HR 及 BIS 值的变化。记录插管时间(从纤支镜刚刚进入口腔的时间到插管完成退出纤支镜),记录插管期间是否发生屏气、呛咳、喉痉挛,记录拔管期间患者躁动评分。术后2 h 随访患者有无声音嘶哑、咽喉疼痛及有无术中知晓。为减小误差,麻醉实施过程均由同一组经验丰富的高年资麻醉医师完成,数据采集及术后随访均由对此研究不知情的麻醉医生完成。拔管期间躁动评分

采用 RS 评分(1 分:安静、合作;2 分:吸痰等刺激时肢体有躁动;3 分:无刺激时也有挣扎,但不需要医务人员的制动;4 分:挣扎强烈,需要多人按住)。(3) 术后 2 h 的疼痛评分采用视觉模拟评分(VAS 评分)采用 10 cm 长的 VAS 评分尺(无痛为 0 分,无法忍受的疼痛为 10 分)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验,多组间比较采用重复测量方差分析(F 检验)。计数资料以频数或率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者一般情况比较 2 组患者性别、年龄、体质质量指数(BMI)及手术术式等各项指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 2 组患者平均动脉压、心率、血氧饱和度比较与 T_0 比较,A 组 MAP、HR 在 T_1 、 T_2 时均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),在 T_3 、 T_4 时,差异无统计学意义($P > 0.05$)。SPO₂ 在 T_1 、 T_2 、 T_3 时与 T_0 比较,均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 T_0 比较,B 组 MAP、HR 在 T_1 、 T_2 时均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),在 T_3 、 T_4 时均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。SPO₂ 在 T_1 时明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),在 T_2 、 T_3 、 T_4 时均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 B 组比较,A 组

MAP、HR 于 T_3 、 T_4 时明显低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);A 组 SPO₂ 在 T_1 时明显高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 2 组插管情况,苏醒期躁动评分及术后 VAS 比较

A 组患者插管期间发生呛咳、喉痉挛的比例明显低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);拔管期间躁动评分及术后 VAS 明显低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。2 组患者插管情况及苏醒期躁动评分、术后 VAS 比较,见表 3。

表 3 2 组插管情况及苏醒期间躁动评分、术后 VAS 比较
Tab.3 Comparison of intubation, restlessness score and postoperative VAS score between the two groups

组 别	例数	呛咳 [例(%)]	喉痉挛 [例(%)]	躁动评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	VAS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
A 组	50	0	0	0.3 ± 0.1	1.4 ± 0.4
B 组	50	5(10.0)	6(12.0)	1.6 ± 0.2	2.9 ± 0.6
t/χ^2 值		5.263	6.383	41.110	14.709
P 值		0.022	0.012	<0.001	<0.001

2.4 随访情况 术后 2 h 随访,患者均无声音嘶哑,所有患者未发生术中知晓,A 组患者因未接受有创的环甲膜穿刺,满意度较高。

3 讨 论

目前,无痛舒适医疗越来越受重视,无痛舒适医疗是指医务人员通过使用药物和技术方法使患者在安全且无痛苦的状态下接受检查 and 治疗的医学行为。为减轻患者痛苦,本研究以监测下麻醉管理技术(MAC)辅

表 1 2 组患者一般情况及手术情况比较

Tab.1 Comparison of general condition and operation condition between two groups

组 别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	鼻窦开放术	鼻息肉切除术	鼻中隔矫正术	鼻窦开放加鼻中隔矫正术
A 组	50	36/14	45.2 ± 22.6	22.4 ± 0.6	26(52.0)	7(14.0)	11(22.0)	6(12.0)
B 组	50	34/16	47.8 ± 11.2	22.3 ± 3.2	23(46.0)	9(18.0)	10(20.0)	8(16.0)
t/χ^2 值		0.190	0.729	0.217	0.360	0.298	0.060	0.332
P 值		0.663	0.468	0.829	0.548	0.585	0.806	0.564

表 2 2 组平均动脉压、心率、血氧饱和度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of mean arterial pressure, heart rate and blood oxygen saturation between the two groups

组 别	指标	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	F/P 值
A 组 ($n=50$)	MAP(mmHg)	71.2 ± 2.3	59.2 ± 3.4	55.2 ± 2.6	72.3 ± 5.6	70.5 ± 4.2	214.630/ <0.001
	HR(次/min)	71.2 ± 1.2	60.3 ± 2.7	52.2 ± 2.1	72.3 ± 2.1	72.2 ± 3.2	736.443/ <0.001
	SPO ₂ (%)	98.3 ± 0.3	99.5 ± 0.5	99.9 ± 0.1	99.8 ± 0.2	98.6 ± 0.4	239.545/ <0.001
B 组 ($n=50$)	MAP(mmHg)	71.3 ± 3.1	60.2 ± 4.6	62.2 ± 4.6	85.2 ± 9.3	83.6 ± 7.6	173.094/ <0.001
	HR(次/min)	71.5 ± 2.1	60.6 ± 3.6	65.6 ± 3.7	89.2 ± 5.6	85.6 ± 4.3	479.483/ <0.001
	SPO ₂ (%)	98.2 ± 0.4	96.2 ± 0.3	99.7 ± 0.1	99.6 ± 0.4	98.2 ± 0.3	986.275/ <0.001
t/P 2 组 MAP 比较		0.183/0.855	1.236/ 0.219	9.368/ <0.001	8.403/ <0.001	10.668/ <0.001	
t/P 2 组 HR 比较		0.877/0.383	0.471/ 0.639	22.272/ <0.001	19.981/ <0.001	17.678/ <0.001	
t/P 2 组 SPO ₂ 比较		1.414/0.160	40.018/ <0.001	10.000/ <0.001	3.162/ 0.002	5.657/ <0.001	

助下行纤支镜引导气管插管,所有患者均未发生术中知晓,因 2 组患者均于手术结束前约 10 min 静脉注射舒芬太尼 5 μg 实施苏醒前优化镇痛,并连接静脉镇痛泵行术后镇痛,达到了患者围术期的无痛及舒适。

利多卡因是常用的局部神经阻滞药,可以非选择性抑制神经细胞电压门控钠离子通道,从而阻滞了神经兴奋和传导^[3]。传统的利多卡因喷喉加用注射针头行环甲膜穿刺推注利多卡因的表面麻醉方法,因药物分布不均一,弥散不充分使得表麻效果差。本研究采用超声雾化,将利多卡因变成极微小颗粒,经口吸入后,在口腔及咽喉表面黏膜均匀分布,从而充分阻滞感受器,达到完善的表面麻醉效果。文献报道证实,雾化吸入利多卡因的表麻方法应用于清醒纤支镜检查及纤支镜引导气管插管中,取得了很好的效果^[4-8]。

盐酸达克罗宁,化学名 4-丁氧基-3-哌啶基苯丙酮盐酸盐,是一种毒性小、起效快、安全性高的局麻药,对皮肤、黏膜的穿透力强,作用迅速且持久。盐酸达克罗宁胶浆是由盐酸达克罗宁加上医用祛泡剂、增稠剂和稳定剂等辅料调配而成的,具有很好的局部麻醉、祛泡和润滑及黏附作用。近几年来广泛用于各种内镜检查及手术、人体各种插管等临床领域,取得了很好的效果^[9-11]。达克罗宁持续作用于咽喉壁和气管黏膜,减少局部刺激,减轻了患者痛苦,明显降低躁动及术后咽喉痛等不良反应的发生率,且不影响苏醒过程,使麻醉过程更加平稳、安全。朱玉梅^[12]研究发现达克罗宁胶浆能有效降低躁动的发生率,减轻躁动程度,所用研究方法即是将达克罗宁胶浆涂抹于气管导管表面以减少导管插入过程对气管壁的刺激,且因其具有表麻作用,减少了患者术后咽喉部不适,减轻了全麻术后咽喉的疼痛程度。李杨等^[13]研究发现达克罗宁胶浆对于手术时间在 2 h 左右的患者,术后血流动力学更稳定,可能是由于达克罗宁胶浆的维持时间在 2~4 h,且达克罗宁胶浆含有一定量的羧甲基纤维素钠为增稠剂,使制剂具有一定的附着性和黏稠度,从而使药物能均匀分布,达到很好麻醉的效果。刘圆等^[14]研究发现,气管插管前端和套囊插管前涂抹达克罗宁胶浆,可在气管黏膜处直接发挥局部麻醉和润滑作用,减少插管对气管黏膜的损伤,降低气管黏膜内壁感受器受到的刺激。

本研究结果显示:与 B 组比较,A 组 MAP、HR 于 T₃、T₄ 时明显低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 A 组插管期间患者的循环比 B 组更稳定;A 组 SPO₂ 在 T₁ 时明显高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 A 组麻醉方法插管期间患者供氧更

充分,能更好地保障患者安全。A 组患者拔管期间躁动评分及术后 VAS 明显低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 A 组麻醉方法能够有效防止患者苏醒期躁动,围术期镇痛完善,患者感觉更舒适。术后 2 h 随访,患者均无声音嘶哑。因所有患者插管期间均未使用肌松剂,插管期间保留患者的自主呼吸,这样既保障了患者的生命安全,又有效防止了环状关节脱位导致的术后声音嘶哑。所有患者未发生术中知晓,A 组患者因未接受有创的环甲膜穿刺,并采用利多卡因雾化吸入法表麻联合达克罗宁胶浆涂抹气管插管下端,这种联合应用药物及操作技术的麻醉方法对患者无创伤,整体满意度高于 B 组。多家文献报道也证实,达克罗宁胶浆涂抹气管插管下端用于各类全麻手术患者,可以有效降低全麻气管插管患者的咽喉应激反应,减少全身麻醉苏醒后的咽喉痛程度,能够避免血流动力学的剧烈波动^[15-20]。

A 组患者插管期间发生呛咳、喉痉挛的比例明显低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);A 组患者拔管期间躁动评分及术后 VAS 明显低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步说明 A 组麻醉方法在插管期间及拔管期间更好地抑制了患者的咽喉及气管内的神经反射,对患者刺激小,麻醉效果明显优于 B 组。

综上所述,MAC 下利多卡因雾化吸入法表麻联合达克罗宁胶浆涂抹气管插管下端,对患者无创伤,插管期间氧供充分,血流动力学更稳定且围术期镇痛完善,患者感觉舒适,整体满意度高,可以在临床推广应用。本研究总体样本量较少,研究过程中应进一步增加观察指标,以更好地验证本研究结论,这也为继续开展新一轮的研究指明方向。

利益冲突:所有作者均声明无利益冲突

作者贡献声明

吴振宇、戚小航:设计研究方案,实施研究过程,数据资料搜集整理,论文撰写;张建刚、王现雷:课题设计,分析实验数据,论文审稿;杨晓春、张丽伟:课题设计,论文审核,进行统计学数据分析

参考文献

- [1] 朱旭利,高静. 慢性鼻-鼻窦炎与下呼吸道疾病的相关性[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,40(2):100-103. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2016.02.009.
Zhu XL,Gao J. Research advances of the correlation between chronic rhinosinusitis and lower respiratory tract diseases[J]. International Journal of Otolaryngology – Head and Neck Surgery,2016,40(2):100-103. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2016.02.009.
- [2] 蒋迅. 超声雾化吸入利多卡因复合传统局麻在鼻窦手术中的运用[J]. 中国当代医药,2010,17(18):73-74. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2010.18.044.

- [3] 高飞. 观察利多卡因雾化吸入复合全身麻醉下行无痛纤支镜检查和治疗麻醉效果及安全性[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5 (22): 41. DOI: 10. 16282/j. cnki. cn11-9336/r. 2017. 22. 027.
- [4] 郗丽琴. 盐酸达克罗宁胶浆联合利多卡因雾化吸入对老年气管镜检查患者麻醉效果及总体满意度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40 (6): 1231-1233. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 06. 037.
- [5] 雷祖宝, 王晓琼, 杨万春, 等. 盐酸达克罗宁胶浆联合利多卡因雾化吸入在气管镜检查中麻醉效果评价[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37 (22): 1732-1734. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2017. 22. 011.
Lei ZB, Wang XQ, Yang WC, et al. Value of anesthetic effect of dyclonine hydrochloride mucilage combined with lidocaine aerosol inhalation in tracheoscopy[J]. International Journal of Respiration, 2017, 37 (22): 1732-1734. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2017. 22. 011.
- [6] 王燕. 经纤支镜行表面麻醉在困难气道中的应用[J]. 继续医学教育, 2020, 34 (11): 149-151. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-6763. 2020. 11. 082.
- [7] 张伟伟, 董文泽, 戚小航, 等. 利多卡因雾化吸入在口腔及咽喉部肿物患者纤维支气管镜插管中的应用[J]. 疑难病杂志, 2020, 19 (10): 1023-1027. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 10. 013.
Zhang LW, Dong WZ, Qi XH, et al. Application of lidocaine atomization inhalation in fiberoptic bronchoscopy intubation of patients with oral and throat tumor[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2020, 19 (10): 1023-1027. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 10. 013.
- [8] 韦珊珊, 覃宝赞. 气管导管前端涂抹达克罗宁胶浆在气管插管全身麻醉中的应用效果[J]. 广西医学, 2016, 38 (10): 1392-1394. DOI: 10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2016. 10. 15.
Wei SS, Qin BZ. Application efficacy of smear with dyclonine mucilage on front end of tracheal tube during tracheal intubation and general anesthesia[J]. Guangxi Medical Journal, 2016, 38 (10): 1392-1394. DOI: 10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2016. 10. 15.
- [9] Jichao S, Cuida M, Mingxing C, et al. Oral dyclonine hydrochloride mucilage versus tetracaine spray in electronic flexible laryngoscopy: A prospective, randomized controlled trial[J]. Am J Otolaryngol, 2016, 37 (2): 169-171.
- [10] 易雯婧, 邓小明. 达克罗宁药代药效学与临床应用研究进展[J]. 广东医学, 2016, 37 (12): 1752.
- [11] 林文铭. 盐酸达克罗宁胶浆的临床应用研究进展[J]. 海峡药学, 2020, 32 (11): 135-137. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-3765. 2020. 11. 046.
- [12] 朱玉梅. 盐酸达克罗宁胶浆对鼻内镜手术患者全麻苏醒期躁动的预防作用[J]. 中国医学创新, 2019, 16 (28): 47-51. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2019. 28. 012.
Zhu YM. Effect of Dyclonine Hydrochloride Mucilage on Preventing the Restlessness in Patients with Endoscopic Nasal Surgery after General Anesthesia[J]. Medical Innovation of China, 2019, 16 (28): 47-51. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2019. 28. 012.
- [13] 李杨, 王德伟, 刘国强. 利多卡因与达克罗宁胶浆在气管插管中的应用效果比较[J]. 潍坊医学院学报, 2020, 42 (05): 375-377. DOI: 10. 16846/j. issn. 1004-3101. 2020. 05. 017.
Li Y, Wang DW, Liu GQ, et al. Comparison of application effect of lidocaine and dyclonine in endotracheal intubation[J]. Acta Academiae Medicinae Weifang, 2020, 42 (05): 375-377. DOI: 10. 16846/j. issn. 1004-3101. 2020. 05. 017.
- [14] 刘圆, 曾彦茹, 许立新, 余守章. 达克罗宁胶浆对老年高血压患者全麻诱导气管插管期间应激反应的影响[J]. 广东医学, 2016, 37 (12): 1770-1774.
Liu Y, Zeng YR, Xu LX, et al. The effects of dyclonine hydrochloride mucilage on stress reaction during induction and tracheal intubation in elders with general anesthesia[J]. Guangdong Medical Journal, 2016, 37 (12): 1770-1774.
- [15] 王志高, 刘勇, 黄霖, 郑佩琪. 盐酸达克罗宁胶浆联合丁卡因表面麻醉在喉镜手术中的应用效果[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11 (27): 93-94. DOI: 10. 15887/j. cnki. 13-1389/r. 2018. 27. 047.
- [16] 曲海霞, 李洁. 利多卡因联合布地奈德雾化吸入对双腔支气管插管患者术后咽喉痛的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20 (22): 3777-3779. DOI: 10. 11655/zgwyylc2020. 22. 028.
- [17] 张令晖, 于旭红, 房宇宁, 等. 盐酸达克罗宁胶浆用于支气管镜检查术前局部麻醉患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38 (3): 211 - 214. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2022. 03. 005.
Zhang LH, Yu XH, Fang NN, et al. Clinical trial of dyclonine hydrochloride mucilage in the treatment of patients with local anesthesia before bronchoscopy[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 38 (3): 211 - 214. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2022. 03. 005.
- [18] 曾彦茹, 许立新, 董庆龙, 等. 达克罗宁胶浆对气管插管全麻患者围拔管期循环状况和咽喉部疼痛影响的多中心临床观察[J]. 广东医学, 2016, 37 (12): 1764-1769. DOI: 10. 13820/j. cnki. gdx. 20160706. 004.
Zeng YR, Xu LX, Dong QL, et al. The effects of dyclonine on circulation and throat pain during endotracheal extubation from general anesthesia: a multicenter clinical trial[J]. Guangdong Medical Journal, 2016, 37 (12): 1764-1769. DOI: 10. 13820/j. cnki. gdx. 20160706. 004.
- [19] 夏勇, 宋健, 吴浩. 达克罗宁对全身麻醉诱导气管插管期间应激反应及术后咽喉疼痛的影响[J]. 中国药业, 2019, 28 (6): 42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4931. 2019. 06. 015.
Xia Y, Song J, Wu H. Effect of Dyclonine on Stress Response During Tracheal Intubation of General Anesthesia Induction and Postoperative Sore Throat[J]. China Pharmaceuticals, 2019, 28 (6): 42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4931. 2019. 06. 015.
- [20] Predmore Z, Nie X, Main R, et al. Anesthesia service use during outpatient gastroenterology procedures continued to increase from 2010 to 2013 and potentially discretionary spending remained high[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112 (2): 297-302.

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 12. 014

论著 · 临床

克罗恩病合并再生障碍性贫血 8 例分析

刘晓雷, 方洒, 时永全, 吴开春, 陈敏

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81600443)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院消化内科(刘晓雷、方洒、时永全、吴开春、陈敏), 医保科(刘晓雷)

通信作者: 陈敏, E-mail: yongheng_19860803@163.com

【摘要】 回顾性分析 2008 年 1 月—2022 年 5 月就诊于空军军医大学第一附属医院消化内科的克罗恩病(CD)合并再生障碍性贫血(AA)患者的临床特征及治疗情况。在 775 例 CD 患者中, 合并 AA 患者 8 例(1.03%), 7 例为原发性 AA, 1 例为继发性 AA。男性 7 例, 中位确诊年龄 34(25~74)岁。最常见的临床症状依次为腹痛 7 例, 发热 5 例, 便血 3 例, 腹泻 2 例。CD 患者均处于活动期, AA 患者均为非重型。4 例 CD 患者进行了择期或急诊外科手术。治疗药物主要包括美沙拉嗪 7 例, 糖皮质激素 6 例, 环孢素 5 例, 司坦唑醇 3 例, 英夫利西单抗 2 例和乌司奴单抗 1 例。截止随访期, 患者死亡 4 例, 中位生存时间为 86 个月。CD 合并 AA 临床较为罕见, 传统治疗药物效果差, 预后差, 造血干细胞移植可能是潜在有效的治疗方法。

【关键词】 克罗恩病; 再生障碍性贫血; 临床特征

【中图分类号】 R556.5; R574

【文献标识码】 A

Analysis of 8 cases of Crohn's disease complicated with aplastic anemia Liu Xiaolei*, Fang Sa, Shi Yongquan, Wu Kaichun, Chen Min. * Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Shaanxi Province, Xi'an 710032, China

Fund Program: National Natural Science Foundation of China(81600443)

Corresponding author: Chen Min, Email: yongheng_19860803@163.com

【Abstract】 The clinical characteristics and treatment of Crohn's disease (CD) patients with aplastic anemia (AA) who were admitted to the Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Air Force Military Medical University from January 2008 to May 2022 were analyzed retrospectively. Among 775 CD patients, 8 patients (1.03%) were associated with AA, 7 patients were primary AA, and 1 patient was secondary AA. There were 7 males, the median age of diagnosis was 34 (25 – 74) years. The most common clinical symptoms were abdominal pain in 7 cases, fever in 5 cases, hematochezia in 3 cases, and diarrhea in 2 cases. All patients with CD were in active stage, while all patients with AA were non severe. Four patients with CD underwent elective or emergency surgery. The treatment drugs mainly included 7 cases of mesalazine, 6 cases of glucocorticoid, 5 cases of cyclosporine, 3 cases of stanzolol, 2 cases of infliximab and 1 case of ulinumab. As of the follow-up period, 4 patients died and the median survival time was 86 months. CD combined with AA is rare in clinical practice. Traditional treatment drugs have poor effect and poor prognosis. Hematopoietic stem cell transplantation may be a potentially effective treatment.

【Key words】 Crohn's disease; Aplastic anemia; Clinical features

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一种骨髓造血衰竭综合征。AA 可分为先天性和获得性, 绝大多数 AA 属于获得性, 先天性 AA 罕见。目前认为 T 淋巴细胞异常活化、功能亢进造成骨髓损伤在 AA 发病机制中占主要地位^[1]。克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种慢性、非特异性、胃肠道炎性疾病, 属于炎性肠病(IBD)的一种类型, 可发生于口腔至肛门的任何部位, 主要病变部位为末端回肠和右半结肠^[2]。既

往曾有少数病例报道提示 AA 与 IBD 之间存在关联, 但主要与溃疡性结肠炎(UC)有关^[3-5]。CD 合并 AA 的报道则十分罕见, 现分析 CD 合并 AA 患者的临床特征、治疗及生存结局等, 以提高广大医师对这种罕见合并疾病的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料 回顾性收集 2008 年 1 月—2022 年 5 月就诊于空军军医大学第一附属医院消化内科的 CD

患者 775 例的临床资料,其中 CD 同时合并 AA 患者 8 例(10.3%);男 7 例(87.5%),女 1 例(12.5%)。年龄 25~74 岁,中位年龄 34 岁。病程 1~17(9.1±5.7)年。患者均无其他基础疾病史,无吸烟、饮酒等不良嗜好,无家族史及遗传病史。本研究经医院伦理委员会批准(KY20223291-1),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 诱因 1 例 CD 患者使用英夫利西单抗和乌司奴单抗后诱发 AA,其余患者均无明显诱因。

1.3 临床表现 CD 合并 AA 最常见的临床症状依次为腹痛 7 例、发热 5 例、便血 3 例和腹泻 2 例。

1.4 CD 合并 AA 辅助检查

1.4.1 实验室检查:CD 合并 AA 患者血红蛋白(Hb)水平 40~107(77.13±21.78)g/L,中性粒细胞绝对值(ANC)为 0.77~2.19(1.43±0.44)×10⁹/L,血小板计数(PLT)为 6~97(35.25±27.57)×10⁹/L,网织红细胞(RET)计数为 25~53(33.38±8.50)×10⁹/L,红细胞沉降率(ESR)为 14~140(81.99±53.0)mm/h,高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)为 1.16~175(57.85±60.90)mg/L。

1.4.2 影像学检查:肠道双源 CT(CTE)检查提示小肠和/或结肠节段性不同程度的肠壁增厚,部分肠段肠壁黏膜强化明显,局部肠系膜淋巴结肿大。

1.4.3 内镜下表现:8 例患者内镜下 CD 均处于活动期,可见节段性黏膜中一重度炎性反应、明显溃疡形成,溃疡周围黏膜充血水肿,部分黏膜呈增生样改变。病变位于回结肠 6 例,回肠末端 1 例,结肠 1 例。其中,4 例患者存在肠腔不同程度狭窄。

1.5 诊断 CD 诊断缺乏金标准,CD 患者均依据“炎症性肠病诊断与治疗的共识意见”^[2]确诊,AA 患者均依据“再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识”^[1]确诊。

CD 诊断需要结合临床表现、实验室检查、内镜检查、影像学检查和病理组织学检查进行综合分析并密切随访。CD 疾病严重程度采用 Best CDAI 评分法^[2]:<150 分为缓解期,150~220 分为轻度活动期,221~450 分为中度活动期,>450 分为重度活动期。

AA 的诊断需满足以下条件:(1)血常规检查:全血细胞(包括网织红细胞)减少,淋巴细胞比例增高。至少符合以下 3 项中 2 项:Hb<100 g/L,PLT<50×10⁹/L,ANC<1.5×10⁹/L。(2)骨髓穿刺:多部位(不同平面)骨髓增生减低或重度减低;小粒空虚,非造血细胞(淋巴细胞、网状细胞、浆细胞、肥大细胞等)比例增高;巨核细胞明显减少或缺如;红系、粒系细胞均明

显减少。(3)骨髓活检(髂骨):全切片增生减低,造血组织减少,脂肪组织和/或非造血细胞增多,网硬蛋白不增加,无异常细胞。(4)除外检查:必须除外先天性和其他获得性、继发性骨髓造血衰竭性疾病。AA 疾病严重程度根据 Camitta 标准^[1]:重型 AA 需达到以下条件:(1)骨髓细胞增生程度<正常的 25%;如≥正常的 25%但<50%,则残存的造血细胞应<30%。(2)血常规:需具备下列 3 项中的 2 项:ANC<0.5×10⁹/L,网织红细胞绝对值<20×10⁹/L,PLT<20×10⁹/L。(3)AA 患者若 ANC<0.2×10⁹/L 为极重型 AA;未达到重型标准的则为非重型 AA。

1.6 误诊疾病 8 例患者中,1 例疾病初发阶段被误诊为肠白塞病,2 例被误诊为肠结核,其余 5 例诊断为 CD。

1.7 治疗及预后 CD 合并 AA 患者口服美沙拉嗪 7 例,糖皮质激素 6 例,环孢素 5 例,司坦唑醇 3 例,仅 2 例使用英夫利西单抗、1 例使用乌司奴单抗治疗 CD。治疗过程中,4 例患者出现药物相关不良反应或疾病相关并发症:肺部真菌感染继发呼吸衰竭、潜伏结核激活难以控制、股骨头坏死、血栓形成等。至随访结束,仅 4 例患者病情相对平稳:CD 合并原发性 AA 3 例,目前均使用美沙拉嗪及环孢素维持 CD 和 AA 稳定,内镜下表现为 CD 活动期;1 例患者为 CD 合并继发性 AA,使用英夫利西单抗治疗 CD 3 次后达到内镜下黏膜愈合,但出现药物继发性 AA,停药后血细胞水平恢复正常,但 CD 再次复发,更换为乌司奴单抗治疗 CD,输注乌司奴单抗 1 次后再次继发 AA,现停药 2 个月后血细胞水平恢复正常,目前暂时给予美沙拉嗪治疗,下一步拟考虑更换维得利珠单抗治疗 CD。CD 合并 AA 患者的中位生存期约为 86 个月(10~144 个月)。余 4 例患者均出现病情进展或出现严重并发症而死亡。

2 讨论

CD 合并 AA 较为罕见,患者以男性为主,这与 CD 的流行病学相符合,而根据我国流行病学数据显示,AA 的发病率没有显著的性别差异^[1]。患者多于中青年发病,与 CD 的发病年龄段相吻合,而 AA 的流行病学数据显示,AA 可发生于各年龄组,老年人发病率较高^[1]。

CD 合并 AA 的病因及发病机制至今尚不清楚。目前认为可能与以下几个因素有关:(1)CD 和 AA 可能存在共同的免疫损伤,这是 2 种疾病并存的基础。既往研究发现,部分造血干细胞移植的 AA 患者,CD 也得以治愈^[6]。异体造血干细胞移植除了治疗 AA 外,对 CD 病情的缓解亦有促进作用^[7]。(2)NOD-2

基因突变可导致 CD 发病风险增加。并且 NOD-2 基因突变还可能改变 NF- κ B 介导的造血祖细胞发育调控,这种改变可能导致 CD 和 AA 的发生^[8]。(3)由 CD 或 AA 引起的免疫抑制都可能导致另一种疾病的发生。既往研究表明,AA 引起的中性粒细胞功能受损可能导致慢性肠道感染,从而在 CD 发病中起重要作用。此外,AA 导致的贫血可引起肠壁缺血,对 CD 的发展起促进作用^[8]。同时,一些 CD 的治疗药物可能诱发 AA 的出现,如美沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤等^[9-13]。

CD 合并 AA 的患者临床多表现为腹痛、高热、便血和腹泻,这与我国的个案报道表现相似^[14-15]。其他临床表现还包括乏力、体质量减轻、食欲减退等症状。实验室检查可见血红蛋白、中性粒细胞、血小板、网织红细胞不同程度降低,红细胞沉降率、C 反应蛋白不同程度升高。

CD 合并 AA 患者的病变部位多位于回结肠,大肠小肠均有受累,疾病评估主要依赖于内镜检查与影像学检查。CD 病变内镜下多为非连续改变,病变间黏膜可完全正常。内镜下可见“卵石征”、肠壁增厚伴不同程度狭窄、团簇样息肉增生等^[16]。影像学检查常表现为肠壁明显增厚(>4 mm);肠黏膜明显强化伴有肠壁分层改变,呈“靶征”或“双晕征”;肠系膜血管增多、扩张、扭曲,呈“木梳征”;相应系膜脂肪密度增高、模糊;肠系膜淋巴结肿大等^[2]。

CD 需与以下疾病进行鉴别:(1)肠结核:是与 CD 鉴别最困难的疾病之一。肠结核内镜下多呈环周型溃疡,活检病理提示干酪样肉芽肿较为特异。如 CD 与肠结核确实难以鉴别时,应按肠结核进行诊断性治疗 8~12 周,若症状及内镜下病变明显改善,则支持肠结核,可继续完成正规抗结核疗程。(2)肠白塞病:活检病理主要为伴随溃疡出现的血管炎性改变、非特异性单核细胞浸润,反复口腔溃疡、生殖器溃疡、皮肤针刺试验呈阳性等有助于鉴别诊断。(3)肠道原发性淋巴瘤:临床、内镜及影像学表现缺乏特异性,确诊需依赖组织病理学检测。(4)其他还需要鉴别的疾病包括:感染性肠炎(如 HIV 相关肠炎)、血吸虫病、阿米巴肠炎、耶尔森菌感染、空肠弯曲菌感染、医院获得性艰难梭菌感染、巨细胞病毒感染、缺血性结肠炎、放射性肠炎、药物性(如 NSAIDs)肠炎、嗜酸粒细胞性肠炎、以肠道病变为突出表现的多种风湿性疾病(如系统性红斑狼疮、原发性血管炎等)、憩室炎、转流性肠炎等。

CD 合并 AA 患者的治疗仍存在较大困境。大多数患者对传统治疗药物反应不佳,治疗后 CD 均处于

疾病活动期。目前,对 CD 的治疗主要根据疾病的部位、严重程度和疾病行为确定治疗方案。主要治疗药物包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等;其他治疗,如肠内营养、益生菌、细胞分离术、自体干细胞移植术等也可能对 CD 有效^[2, 17]。对于 AA 的治疗主要包括输血、预防性血小板输注和抗生素等支持治疗,抗胸腺细胞球蛋白(ATG)和环孢素 A(CsA)组成的免疫抑制治疗,以及造血干细胞移植(HSCT)^[18-19]。然而,对于 CD 合并 AA 患者的治疗策略尚无统一标准。既往文献报道,其中 1 例采用泼尼松治疗获得缓解^[20],而另 1 例没有治疗和预后的报道^[8]。本组患者主要根据经验个体化使用了糖皮质激素、美沙拉嗪、英夫利西单抗、乌司奴单抗、环孢素、司坦唑醇等药物。然而,传统治疗药物亦未能取得良好效果,这需进一步加大力度实践研究。

CD 合并 AA 患者的总中位生存期为 86 个月,但由于患者发病年龄较轻,故目前治疗方案的生存期仍存在很大的改进空间。研究发现,造血干细胞移植治疗可能是 CD 合并 AA 患者的一种潜在有效治疗方法。CD 合并肛瘘的患者,传统治疗方案应答不佳时,肛瘘局部注射异体骨髓或脂肪间充质干细胞有助于肛瘘的愈合^[21]。但由于造血干细胞移植治疗的高昂费用、疗效的不确定性、等待匹配供体等因素,患者大多拒绝此方法。

综上所述,CD 合并 AA 在临床十分罕见,患者发病年龄小,预后差,中位生存期约为 7 年左右。CD 和 AA 共同存在的免疫功能障碍,可能是两者并存的机制。传统治疗药物对于 CD 合并 AA 患者的疗效较差,造血干细胞移植可能是潜在的有效治疗手段,但需要进一步大规模的临床研究证实。进一步探索 CD 和 AA 的共同发病机制,寻找新的作用靶点,可能为治疗带来突破性进展。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘晓雷:实施研究过程,资料搜集整理,统计学分析,论文撰写;方涵:资料搜集整理;时永全、吴开春:论文修改;陈敏:课题设计,论文修改与审核

参考文献

- [1] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1):1-5. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2017. 01. 001.
- Fu R. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of aplastic anemia(2017)[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2017, 38(1):1-5. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2017. 01. 001.
- [2] 杨红,钱家鸣. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[J]. 中华炎症

- 肠病杂志,2018,2(3):145-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.001.
- Yang H, Qian JM. Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment in inflammatory bowel disease[J]. Chin J Inflamm Bowel Dis, 2018, 2(3): 145-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.001.
- [3] Kishikawa H, Nishida J, Nakano M, et al. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia[J]. Dig Dis Sci, 2003, 48(7): 1376-1379. DOI: 10.1023/a:1024179730817.
- [4] Shimada T, Maeda T, Ishikawa M, et al. Aplastic anemia complicated with ulcerative colitis[J]. Rinsho Ketsueki, 2012, 53(2): 224-228. DOI: 10.11406/rinketsu.53.224.
- [5] Ghavidel A. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia; a case report[J]. Middle East J Dig Dis, 2013, 5(4): 230-234.
- [6] Tyndall A. Hematopoietic stem cell transplantation in rheumatic diseases other than systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol Suppl, 1997, 48: 94-97.
- [7] Wang R, Yao Q, Chen W, et al. Stem cell therapy for Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 463. DOI: 10.1186/s13287-021-02533-0.
- [8] Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, et al. Aplastic anemia and Crohn's disease - coincidence or association[J]. Indian J Gastroenterol, 2005, 24(4): 183.
- [9] Wiesen A, Wiesen J, Limaye S, et al. Mesalazine-induced aplastic anemia[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(4): 1063. DOI: 10.1038/ajg.2008.164.
- [10] Abboudi ZH, Marsh JC, Smith-Laing G, et al. Fatal aplastic anaemia after mesalazine[J]. Lancet, 1994, 343(8896): 542. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91495-8.
- [11] Bellaiche G, Maisonneuve L, Nouts A, et al. Fatal bone marrow aplasia after the 1st injection of methotrexate in a woman with Crohn's disease[J]. Gastroenterol Clin Biol, 1999, 23(10): 1102-1103. DOI: 10.1016/S0246-0378(22)46440-2.
- [12] Tajiri H, Tomomasa T, Yoden A, et al. Efficacy and safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis: a survey of the Japanese Society for Pediatric Inflammatory Bowel Disease[J]. Digestion, 2008, 77(3-4): 150-154. DOI: 10.1159/000140974.
- [13] Gremse DA, Bancroft J, Moyer MS. Sulfasalazine hypersensitivity with hepatotoxicity, thrombocytopenia, and erythroid hypoplasia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1989, 9(2): 261-263. DOI: 10.1097/00005176-198908000-00021.
- [14] 巫协宁, 汪佩文. 克罗恩病与罕见的慢性纯红细胞再生障碍性贫血并存 1 例报道[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(3): 279-280. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.03.008.
- Wu XN, Wang PW. Crohn's disease coexistent with autoimmune, chronic pure red cell aplasia; one case report[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2021, 30(3): 279-280. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.03.008.
- [15] 张志会, 潘永峰, 李伟伟, 等. 再生障碍性贫血合并小肠克罗恩病 1 例分析[J]. 泰山医学院学报, 2014, 35(3): 232-233. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2014.03.034.
- Zhang ZH, Pan YF, Li WW, et al. Aplastic anemia complicated with Crohn's disease of small intestine: a case report[J]. Journal of Taishan Medical College, 2014, 35(3): 232-233. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2014.03.034.
- [16] Wei SC, Chang TA, Chao TH, et al. Management of Crohn's disease in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease[J]. Intest Res, 2017, 15(3): 285-310. DOI: 10.5217/ir.2017.15.3.285.
- [17] Gomollon F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(1): 3-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- [18] 吴佳颖, 罗文芳, 孟凡凯. 难治性再生障碍性贫血挽救治疗的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1): 68-70. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.021.
- [19] 庞宇慧, 张少飞, 王荣孝, 等. 单倍体造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(6): 428-430. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2019.06.023.
- [20] Mori M, Tanaka T, Akifuji Y, et al. Moderate aplastic anemia associated with Crohn's disease during antithymocyte globulin treatment[J]. Rinsho Ketsueki, 1999, 40(10): 1105-1109.
- [21] Barnhoorn MC, Wasser M, Roelofs H, et al. Long-term evaluation of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy for Crohn's disease perianal fistulas[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(1): 64-70. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz116.

(收稿日期: 2022-07-08)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.015

荟萃分析

血清微小 RNA-133 水平与冠状动脉病变程度相关性的 Meta 分析

陈楚寒, 刘乘光, 徐巧茜, 郑景辉

基金项目: 国家自然科学基金(82160875); 广西中医药大学高层次人才团队培育项目(2021005)

作者单位: 530011 南宁, 广西中医药大学附属瑞康医院

通信作者: 郑景辉, E-mail: jinghuizheng@yeah.net

【摘要】目的 系统评价血清微小 RNA-133 (microRNA-133, miR-133) 水平与冠状动脉病变程度的相关性。方法 计算机检索中国知网、万方医学网数据库、维普数据库、中国生物医学数据库及 Cochrane Library、PubMed、Embase、GEO 数据库, 搜集血清 miR-133 水平与冠状动脉病变程度相关性的研究, 检索时间限制为从建库至 2022 年 8 月, 根据纳入标准筛选文献, 采用纽卡斯尔-渥太华量表 (NOS) 评价纳入研究的文献, 提取文献主要数据, 采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析, 使用 STATA 15.1 软件进行 Egger's 检验评价纳入文献的发表偏倚。结果 最终纳入 11 篇文献, 参与项目的受试者共 1 605 例, 文献质量较高。Meta 分析结果显示, 合并效应量 Summary Fisher's $Z = 0.60$, 95% CI 0.41 ~ 0.79, $P < 0.001$, 换算得出 Summary $r = 0.537$ 。样本量小的研究得到的相关系数要低于样本量大的研究 ($n \leq 100$ 组 Summary $r = 0.300$; $100 < n < 200$ 组 Summary $r = 0.611$; $n \geq 200$ 组 Summary $r = 0.647$), 使用不同评价工具对冠脉病变程度进行评估对相关系数影响不大 (Gensini 评分组 Summary $r = 0.585$; SYNTAX 评分组 Summary $r = 0.438$); 研究 miR-133 与研究 miR-133a 的文献相关系数差别不大 (miR-133 组 Summary $r = 0.414$; miR-133a 组 Summary $r = 0.551$)。Egger's 检验结果 $P = 0.246$, 纳入文献不存在发表偏倚。结论 血清 microRNA-133 水平与冠状动脉病变程度呈中等强度正相关, 血清 miR-133 水平越高, 冠状动脉病变程度越重。

【关键词】 冠状动脉病变; 微小 RNA-133; Meta 分析; 系统评价; 相关系数

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

Meta analysis of the correlation between serum microRNA-133 level and the severity of coronary artery disease Chen Chuhan, Liu Chengguang, Xu Qiaoqian, Zheng Jinghui. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Guangxi Province, Nanning 530011, China

Correspondence author: Zheng Jinghui, E-mail: jinghuizheng@yeah.net

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82160875); High Level Talent Team Cultivation Project of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine (2021005)

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the correlation between serum microRNA-133 and the degree of horizontal coronary artery disease. Methods Computer searches were conducted on CNKI, Wanfang Medical Network, Vip, China Biomedical Database, Cochrane Library, PubMed, Embase, and GEO databases to collect research on the correlation between serum microRNA-133 level and coronary artery disease degree. The retrieval time is limited to August 2022. According to the inclusion criteria, the literature included in the study was screened, and the Newcastle Ottawa Scale (NOS) was used to evaluate the literature included in the study, and the main data of the literature was extracted. RevMan 5.4.1 software was used for Meta analysis, and STATA 15.1 software was used for Egger's test to evaluate the publication bias of included literature. Results Finally, 11 articles were included, and 1605 subjects participated in the project, with high literature quality. Meta analysis results showed that the combined effect amount Summary Fisher's $Z = 0.60$, 95% CI 0.41 ~ 0.79, $P < 0.00001$, and the converted summary $r = 0.537$. The correlation coefficient obtained from the study with small sample size is lower than that of the study with large sample size ($n \leq 100$ group Summary $r = 0.300$; $100 < n < 200$ group Summary $r = 0.611$; $n \geq 200$ group Summary $r = 0.647$). Using different evaluation tools to evaluate the degree of coronary artery disease has little influence on the correlation coefficient (Gensini scoring group Summary $r = 0.585$; SYNTAX scoring group Summary $r = 0.438$). There was no significant difference between the literature correlation coefficients of miR-133 and miR-133a (Sum-

mary $r=0.414$ in miR-133 group; Summary $r=0.551$ in miR-133a group). Egger's test result $P=0.246$, there was no publication bias in the included literature. **Conclusion** The level of serum microRNA-133 was positively correlated with the severity of coronary artery disease in moderate intensity. The higher the level of serum microRNA-133, the more severe the severity of coronary artery disease.

【Key words】 Coronary artery disease; MicrorRNA-133; Meta-analysis; Systematic evaluation; Correlation coefficient

目前心血管疾病死亡占我国居民总死亡原因的首位^[1],近年心血管急重症的发病率和病死率呈显著上升趋势且日益年轻化,冠状动脉粥样硬化引起功能、结构出现异常是导致心血管急重症发病的主要因素之一^[2],早期对患者进行病情判断并及时治疗,可明显改善患者预后,因此,尽早评估冠状动脉病变程度、及时诊断治疗是改善预后的关键,但现有的筛查手段敏感度和特异度已备受质疑^[3-5]。随着基因组学的迅速发展,微小核糖核酸(microRNA)吸引了学者们的目光。人类的 microRNA 几乎参与所有病理和生物过程,在人体细胞的生长发育、增殖分化、维持体内平衡方面发挥着重要的作用^[6-7],且 microRNA 具有稳定的组织和细胞特异性,这为冠状动脉病变的早期预测提供了新的思路。在心血管疾病的研究中,血清 microRNA-133(miR-133)是研究者们着重关注的对象,血清 miR-133 具有调节抑制心肌肥大、抑制心肌纤维化、抗心肌凋亡、调控血管内皮细胞等作用^[8-9],且与心血管疾病进展过程存在一定的相关性^[10],但不同研究对于两者相关性强弱的结果差异较大,且缺乏相关的系统回顾和总结,因此本研究对目前所能收集到的所有关于血清 miR-133 水平与冠状动脉病变程度相关性的临床研究文献进行系统评价和 Meta 分析,以求为临床提供高级别的循证医学证据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 使用计算机检索中国知网、万方医学网数据库、维普数据库、中国生物医学数据库及 PubMed、Embase、Cochrane Library、EGO 数据库。检索研究文献时间限制为数据库建库到 2022 年 8 月,以“microRNA-133”“miRNA-133”“miR-133”“冠状动脉”“冠脉”为中文检索词。以“miR-133”“miRNA-133”“microRNA-133”“Coronary Vessels”“Coronary Arteries”“Coronary Veins”等为英文检索词。其中 PubMed 数据库的检索策略为((“mir-133”[Title/Abstract]) OR (“miRNA-133”[Title/Abstract]) OR (“microRNA-133”[Title/Abstract])) AND (“Coronary Vessels”[Mesh])。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究的类型为观察性研究;(2)研究对象明确为冠心病诊断(性别、

年龄、国籍等均不限);(3)必要数据未缺失。排除标准:(1)重复发表文章;(2)文献类型为综述、Meta 分析、学位论文;(3)研究设计与本研究不符。

1.3 资料提取与文献质量评价 利用 Excel 2007 提取文献主要数据,由 2 名研究者独立进行提取,内容包括:研究作者、发表年份、地区、RNA 编码、主要研究对象、样本例数、年龄、评价冠状动脉狭窄程度工具、相关系数。如遇到意见分歧,则通过讨论或由第 3 名研究者分析后决定。纳入的研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS 量表)进行质量评价^[11],评价量表涉及干预对象的选择、可比性和结果测量三方面,满分为 9 分。

1.4 统计学方法 运用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析, χ^2 检验进行异质性检验,当异质性检验结果提示 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 时,选择固定效应模型进行 Meta 分析;当异质性检验结果提示 $P<0.1$, $I^2\geq 50\%$ 时,选择随机效应模型进行 Meta 分析。最后运用 STATA 15.1 软件进行 Egger's 检验进一步判断纳入文献是否存在发表偏倚,若 Egger's 检验提示 $P>0.05$,则说明原始文献不存在发表偏移。为保证本研究结果的准确性,将纳入文献中不同相关系数均换算为 Summary r 值来综合评价血清 miR-133 与冠状动脉病变程度之间的相关关系及相关程度^[12]。Summary r 绝对值的取值范围在 0~0.2 表示相关性极弱,0.2~0.4 表示相关性弱,0.4~0.6 表示中等程度相关,0.6~0.8 表示强相关,0.8~1.0 表示极强相关。

2 结果

2.1 纳入文献基本特征及质量评分 共检索出 526 篇文献,根据文献纳入与排除标准阅读文献后,本研究最终纳入 11 篇文献,其中包括中文文献 9 篇,英文文献 2 篇,合计共有 1 605 例受试者。纳入文献的基本特征及 NOS 量表评价得分见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 血清 miR-133 与冠状动脉病变程度的相关性: 纳入的 11 项研究采用随机效应模型 Meta 分析,结果显示,Summary Fisher's $Z=0.60$ (95% CI 0.41~0.79)。逐一剔除各研究后 Summary Fisher's Z 值未见明显改变,提示 Meta 分析结果比较稳健。将 Summary Fisher's Z 值运用公式换算为 Summary r 值,计算得出

Summary $r = 0.537$, 说明血清 miR-133 与冠状动脉病变程度呈中等强度正相关, 见表 2。

2.2.2 不同亚组分析对相关系数的影响: 亚组分析结果显示, 当研究的样本量小于 100 时, 相关系数要低于样本量大于 100 例数的研究; 使用不同评价工具对冠状动脉病变程度进行评估对 Meta 分析结果和相关系数影响不大; 编码 miR-133a 与编码 miR-133 的相关系数差别不大。见表 2。

2.3 发表偏倚检验 使用 STATA 15.1 软件进行

Egger's 检验评价纳入文献的发表偏倚并绘制漏斗图, 见图 1。检验结果提示 $P = 0.246$, 各项研究在漏斗图中的分布大致对称, 可以认为所纳入分析的文献存在发表偏倚可能性不大。

3 讨论

本研究结果显示, 血清 miR-133 与冠状动脉病变程度的相关系数为 0.537, 说明血清 miR-133 与冠状动脉病变程度呈中等强度正相关, 血清 miR-133 表达水平越高, 冠状动脉病变程度越重。这可能是由于 miR-

表 1 纳入文献的基本特征及质量评分
Tab.1 Basic Characteristics and Quality Scores of Included Documents

作者	年份	研究对象	总例数	样本例数	年龄	microRNA 编码	评价冠状动脉病变程度工具	相关系数	NOS 评分
管笑丹 ^[13]	2017	CHD 患者	48	ACS 组:32 SAP 组:16	57.14 ± 21.95 58.04 ± 21.36	miR-133	冠状动脉 3D-CT 成像	0.547	7
何亚磊 ^[14]	2021	ACS 患者	106	UAP 组:51 AMI 组:55	52.02 ± 4.89 52.32 ± 5.98	miR-133a	Gensini 评分	0.647	7
李治君 ^[15]	2021	CAD 患者	124	124	55.43 ± 12.17	miR-133b	Gensini 评分	0.738	8
唐冬娟 ^[16]	2020	胸痛患者	76	AMI 组:63 UAP 组:13	64.22 ± 10.71 63.54 ± 10.91	miR-133a	Gensini 评分	0.263	7
张敏 ^[17]	2021	AMI 患者	321	321	57.94 ± 7.65	微小 RNA-133a	Gensini 评分	0.772	7
张小坤 ^[18]	2020	CAD 患者	200	AMI 组:120 SAP 组:80	57.52 ± 10.24 58.99 ± 9.53	miR-133a	Gensini 评分	0.729	7
薛睿 ^[19]	2021	CAD 患者	180	SAP 组:60 ACS 组:120	63 ± 11 64 ± 10	微小 RNA-133a	SYNTAX 评分	0.637	7
王猛 ^[20]	2020	CAD 患者	150	150	57.24 ± 11.55	miR-133	Gensini 评分	0.356	7
宁明安 ^[21]	2016	CAD 患者	290	290	58.2 ± 10.9	miRNA-133a	Gensini 评分	0.343	7
Liu ^[22]	2015	CAD 患者	30	30	59.6 ± 6.2	miR-133a-3p	冠状动脉钙化积分	0.207	8
Polyakova ^[23]	2020	CAD 患者	80	1 组:40 2 组:40	65.4 ± 2.1 58.2 ± 1.3	miRNA-133a	SYNTAX 评分	0.163	6

注: CHD. 冠状动脉粥样硬化性心脏病; CAD. 慢性冠状动脉病; ACS. 急性冠状动脉综合征; SAP. 稳定型心绞痛; UAP. 不稳定型心绞痛; AMI. 急性心肌梗死

表 2 Meta 分析结果汇总表
Tab.2 Summary of Meta Analysis Results

项 目	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果		Summary r 值
		P 值	I^2 值		$Z(95\% CI)$	P 值	
总体	9	<0.001	93%	随机效应模型	0.60(0.41 ~ 0.79)	<0.001	0.537
样本量(n)							
$n \leq 100$	4	0.11	50%	随机效应模型	0.31(0.12 ~ 0.50)	0.001	0.300
$100 < n < 200$	4	0.000	87%	随机效应模型	0.71(0.48 ~ 0.94)	<0.001	0.611
$n \geq 200$	3	<0.001	97%	随机效应模型	0.77(0.34 ~ 1.20)	0.000	0.647
评价工具							
Gensini 评分	7	<0.001	95%	随机效应模型	0.67(0.43 ~ 0.92)	<0.001	0.585
SYNTAX 评分	2	<0.001	94%	随机效应模型	0.47(-0.10 ~ 1.04)	0.11	0.438
冠状动脉 3D-CT 成像	1	-	-	-	-	-	-
冠状动脉钙化积分	1	-	-	-	-	-	-
microRNA 编码							
miR-133	2	0.19	43%	固定效应模型	0.44(0.30 ~ 0.58)	<0.001	0.414
miR-133a	7	<0.001	95%	随机效应模型	0.62(0.37 ~ 0.87)	<0.001	0.551
miR-133a-3p	1	-	-	-	-	-	-
miR-133b	1	-	-	-	-	-	-

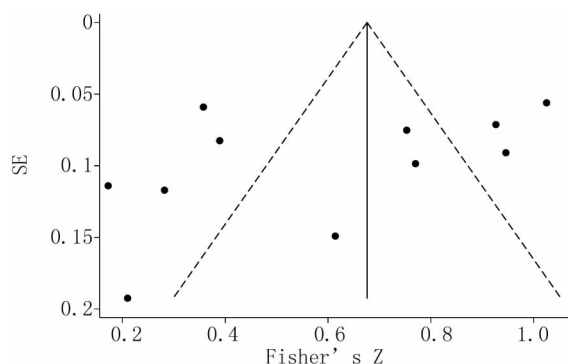


图 1 血清 microRNA-133 与冠状动脉病变程度相关性研究的漏斗图

Fig. 1 Funnel diagram of the correlation between serum miRNA-133 and the severity of coronary artery disease

133 在血清内表达水平上升,有利于炎症因子释放进入血液,机体产生炎症反应,诱发了血栓性静脉炎,进一步促进了血栓形成^[24-25]。提示血清 miR-133 有可能适合作为临床用于辅助判断 ACS 患者冠状动脉病变严重性的一项生化指标,可利于预防和早期干预冠状动脉病变^[26]。本研究进行亚组分析后发现,当研究的样本量小于 100 例时,相关系数要低于样本量大于 100 例的研究,可能是样本例数不足带来的差异。使用不同评价工具对冠状动脉病变程度进行评估对相关系数有一定的影响,本研究纳入的文献中用来评价冠状动脉病变程度的评价工具有 Gensini 评分、SYNTAX 评分、冠状动脉 3D-CT 成像及冠状动脉钙化积分 4 种。Gensini 评分反映的是斑块的负荷情况,SYNTAX 评分则综合考虑了冠状动脉的优势分型、病变所在的部位、冠状动脉狭窄的程度及病变特征,反映的是斑块的类型及经皮冠状动脉介入治疗的复杂程度,冠状动脉 3D-CT 成像可直观地判断冠状动脉是否有管腔发育异常、钙化及管腔堵塞的情况,冠状动脉钙化积分是应用 CT 对冠状动脉整体的钙化程度进行量化评估。4 种评价冠状动脉病变程度的工具均可对冠状动脉粥样硬化程度进行评价,临床中可根据不同的需要选择不同的评价方式。本研究还发现使用 Gensini 评分的研究得到的相关系数要明显大于使用 SYNTAX 评分研究,其余 2 种评价工具纳入文献的数量较少,故研究结果可能受到了一定的影响,这提示在以后的研究中要注意完善研究设计,谨慎选择评价工具。miR-133a、miR-133a-3p、miR-133b 都属于 miR-133 的亚型,本研究显示,miR-133a 水平与冠状动脉病变程度相关性较其他更强,故相较于其他亚型,miR-133a 可能更适合用于对冠状动脉病变程度的预测。

本研究的局限性:(1)本研究纳入的文献均采用 Pearson 相关系数进行分析,方法学单一;(2)纳入文献量较少,结果可能存在一定偏差;(3)虽然进行了广泛的检索,仍不能排除潜在发表偏倚。

综上所述,血清 miR-133 与冠状动脉病变程度呈中等程度正相关,血清 miR-133 表达水平越高,冠状动脉病变程度越重。血清 miR-133 水平有可能作为临床辅助判断冠心病患者冠状动脉病变严重性的一项生化指标,作为预防和早期治疗冠心病的生物标志物之一。但由于冠状动脉粥样硬化是一种由多种基因、多种因素共同参与的疾病,因此 miR 在临床预测冠心病方面的应用仍需不断地研究与探索。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈楚寒:提出研究方向,设计研究方案,分析数据,撰写论文;刘秉光:设计研究方案,资料收集整理,分析数据;徐巧茜:资料收集整理,分析数据;郑景辉:设计研究方案,分析数据,论文审核

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿.中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J].中国循环杂志,2021,36(6):521-545. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001.
- [2] 张运,陈韵岱,傅向华,等.冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识[J].中国循环杂志,2017,32(5):421-430. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.003.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会,中国老年学和老年医学学会心脏专业委员会,等.中国心血管病一级预防指南[J].中华心血管病杂志,2020,48(12):1000-1038. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20201009-00796.
- [4] 中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会.心肌肌钙蛋白实验室检测与临床应用中国专家共识[J].中华医学杂志,2021,101(37):2947-2961. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20210519-01166.
- [5] Christenson RH, Azzazy HME. Biochemical markers of the acute coronary syndromes[J]. Clinical Chemistry, 1998, 44(8):1855-1864.
- [6] Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2018, 39(7):1073-1084. DOI:10.1038/aps.2018.30.
- [7] Tafrihi M, Hasheminasab E. MiRNAs: Biology, biogenesis, their web-based tools, and databases[J]. Microna, 2019, 8(1):4-27. DOI:10.2174/2211536607666180827111633.
- [8] 郭兰兰,邢正,张玉寒,等.肌源性 microRNA-133 的研究进展[J].生命的化学,2022,42(4):727-736. DOI:10.13488/j.smhx.20210659.
- [9] Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2011, 4(4):446-454. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.110.958975.
- [10] 张松林,范粉灵,魏峰,等.急性心肌梗死患者循环血浆中 miR-

133a、miR-133b 表达的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(9): 1058-1061. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2019. 09. 07.

[11] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4): 297-299. DOI: 10. 3969/j. 1674-4055. 2012. 04. 004.

[12] 曾丽, 王佳琳, 左敏, 等. 中国老年人睡眠质量与社会支持相关性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(4): 401-406. DOI: 10. 7507/1672-2531. 202010150.

[13] 管笑丹. 外周血 miR-208 及 miR-133 的表达及与急性冠状动脉综合征的相关性[J]. 中国综合临床, 2017, 33(2): 116-119. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1008-6315. 2017. 02. 006.

[14] 何亚磊, 魏引, 蔡叶锐, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆 miR-133a, miR-208b 表达水平及其与心肌梗伤和冠状动脉病变程度的相关性[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(4): 329-333. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 04. 002.

[15] 李治君, 吴松, 李成. miR-133b, miR-33 对冠状动脉疾病的早期预测价值分析[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(6): 4316-4320. DOI: 10. 16563/j. cnki. 1671-6272. 2021. 12. 010.

[16] 唐冬娟, 薛晓梅, 何斌. miR-133a 对急性心肌梗死的早期诊断及预后评估价值[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2020, 40(3): 339-345. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2020. 03. 010.

[17] 张敏, 李阳春, 雷蓉, 等. 急性心肌梗死患者血清微小 RNA-133a 的表达及临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(7): 795-798. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2021. 07. 07.

[18] 张小坤, 王玉霞, 刘亚宁, 等. 老年急性心肌梗死患者血清微小核糖核酸-133a, 微小核糖核酸-208a 表达水平与冠状动脉病变程度相关性研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(6): 397-402. DOI: 10. 16048/i. issn. 2095-5561. 2020. 06. 02.

[19] 薛睿, 乔雪婷, 任明, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清微小 RNA-133a 和微小 RNA-208a 的表达及与冠状动脉病变程度的关系[J]. 中国医药, 2021, 16(2): 166-170. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 02. 002.

[20] 王猛, 胡芳, 曾莉容, 等. 血浆 miR-133, miR-208 及 miR-499 表达与冠状动脉狭窄程度的关系[J]. 中华全科医学, 2020, 18(2): 252-254, 321. DOI: 10. 16766/j. cnki. issn. 1674-4152. 000000.

[21] 宁明安, 刘立鹏, 陈书影, 等. 外周循环血微小 RNA 表达水平与冠心病发病风险的关联分析[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(2): 108-113. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5410. 2016. 02. 008.

[22] Liu W, Ling S, Sun W, et al. Circulating microRNAs correlated with the level of coronary artery calcification in symptomatic patients[J]. Scientific Reports, 2015, 5: 16099. DOI: 10. 1038/srep16099.

[23] Polyakova EA, Zaraiskii M, Mikhaylov EN, et al. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: A cross-sectional study[J]. International Journal of Cardiology, 2020, 322: 9-15. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2020. 08. 043.

[24] 田丹, 王梓, 夏利民, 等. 冠状动脉旁路移植术后 miR-1, miR-133a, miR-208a, miR-499 与炎症因子和高血压病史的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(4): 364-369. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1439. 2019. 04. 017.

[25] 孙艳玲, 李联社, 武向阳. 冠心病合并高血压患者, 冠心病患者中医证型分布及与冠状动脉病变程度关联性分析[J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 68-72. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-745X. 2020. 01. 018.

[26] Blankenberg S, Zeller T. Circulating microRNAs strongly predict cardiovascular death in patients with coronary artery disease-results from the large AtheroGene study[J]. European Heart Journal the Journal of the European Society of Cardiology, 2017, 38(7): 516-523. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehw250.

(收稿日期: 2022-09-03)

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来,各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化,相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷,对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读,可为国内同行提供相关参考证据,有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践,有利于规范临床诊疗活动,提高医疗服务水平。《疑难病杂志》2022 年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目,邀请相关专家组织了一系列专栏文章,收到良好的效果,文章获得较高的下载率和引用率。2023 年本刊继续面向广大专家学者进行征稿,对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读,其内容包括:指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等,字数 4 000 ~ 6 000 字。稿件一经专家审定,即可在《疑难病杂志》当期发表,稿酬从优,欢迎踊跃赐稿。

投稿邮箱:ynbzz@163.com,联系电话:0311-85901735

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.016

罕见病病例

卵圆孔未闭导致的偏头痛继发可逆性脑血管收缩综合征 1 例并文献复习

葛亚楠, 张惠, 常树艺, 许静, 谢小华, 董艳红

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(H2020307042)

作者单位: 050051 石家庄, 河北省人民医院神经内三科(葛亚楠、张惠、常树艺、许静、谢小华、董艳红);

075000 张家口, 河北北方学院研究生院(葛亚楠、张惠)

通信作者: 董艳红, E-mail: d_yanhongniu@163.com

【关键词】 可逆性脑血管收缩综合征; 偏头痛; 卵圆孔未闭; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R541.1; R747.2

【文献标识码】 B

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome secondary to migraine caused by patent foramen ovale: a case report and literature review Ge Yanan*, Zhang Hui, Chang Shuyi, Xu Jing, Xie Xiaohua, Dong Yanhong. * The Third Department of Neurology, Hebei General Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: Dong Yanhong, E-mail: d_yanhongniu@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Hebei Province(H2020307042)

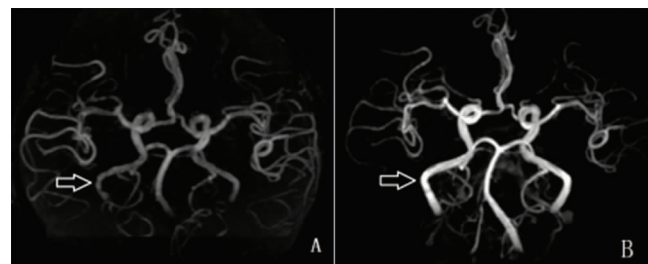
【Abstract】 This paper reported a case of reversible cerebral vasoconstriction syndrome secondary to migraine caused by patent foramen ovale, and reviewed the literature.

【Key words】 Reversible cerebral vasoconstriction syndrome; Migraine; Patent foramen ovale; Diagnosis; Treatment

患者, 女, 56 岁, 主因“间断头痛、头晕 3 d”于 2021 年 10 月 8 日入院。患者 3 d 前无明显诱因突发左侧头痛, 下蹲时症状加重, 表现为“爆裂样”疼痛, 伴恶心、呕吐, 症状持续数小时。2 d 前患者小便时再次出现头痛, 发作时测血压 170/100 mmHg。12 h 前无明显诱因患者头痛症状再次发作, 较前加重, 伴恶心、呕吐, 遂入院。患者既往体健, 偶有偏头痛发作, 无烟酒史, 否认毒物接触史。查体: T 36.5℃, P 89 次/min, R 17 次/min, BP 104/56 mmHg, 神经系统查体未见阳性定位体征。血常规、生化、血管炎筛查未见异常。头颅 CT 未见出血; 头颅 MR 示双额顶叶慢性小缺血灶, DWI 未见异常高信号, SWI 成像未见异常低信号, MRA 提示颅内动脉硬化, 未见明显狭窄或闭塞。颈动脉超声未见明显异常。心脏彩色多普勒超声示: 房水平偶可见双向分流。经食道实时三维心脏超声示: 房间隔中部可见大小为 7.7 mm×6.9 mm 网格状回声区, 提示卵圆孔未闭。眼底检查: 正常。未发作时 24 h 动态血压监测正常。

入院后患者仍间断发生左侧头部的搏动性疼痛, 入院 3 d 时夜间患者如厕后突发剧烈头痛, 症状同前, 疼痛评分 8 分, 血压 208/128 mmHg。急查头颅 MRA 示多发的颅内动脉狭窄, 右侧颈内动脉更明显。结合患者临床表现及头颅 MRA 结果诊断为可逆性脑血管收缩综合征(RCVS), 给予尼莫地平注射液持续静脉泵入以缓解血管痉挛。治疗后患者自觉症状较前明显减轻, 逐渐调整为口服尼莫地平片。7 d 后复查头颅 MRA 示: 与前片相比, 颅内动脉未见明显狭窄(图 1)。患者病情稳定, 遂

转入心内科行卵圆孔封闭术。3 个月后随访患者, 头痛症状未再发作, 无其他不适主诉。



注: A. 患者发作时(2021-10-11)头颅 MRA 表现; B. 患者发病后 1 周(2021-10-18)头痛未发作时的头颅 MRA 表现

图 1 可逆性脑血管收缩综合征患者发作时与未发作时 MRA 影像表现比较

讨论 1970 年可逆性脑血管收缩综合征(reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)的相关症状首次在文献中被记录, 2007 年被正式命名为 RCVS^[1], 好发于中年女性, 单相病程, 超急性发作, 主要表现为“爆裂式、雷击样”头痛。金标准是发作时数字减影血管造影(DSA)可显示为“串珠样”改变。头颅 CTA、MRA 是诊断和监测 RCVS 的首选影像学方式。在产后、接触毒品、交感神经兴奋或血管活性药物的使用(如抗抑郁

药)时,易导致其发作^[2]。其发病机制可能与交感神经兴奋性增加,或降钙素基因相关肽水平升高有关,潜在机制是大脑动脉张力调节的短暂紊乱,即体内的 miRNA-EDN1 反馈环调控被解除,使 miR-130a 水平下降,Let-7 家族水平上升,这与偏头痛的发生机制有着相同之处。对于 RCVS 发作时血压的快速升高则与体内 miR-130a 和 miR-130b 的丰度有关^[3,4]。

卵圆孔未闭在成年人中发病率 20% ~ 35%。Finocchi 团队首次提出卵圆孔未闭与偏头痛具有相关性,后也被多个研究证实^[5]。本例患者既往有偏头痛病史,且发作时主要表现为 2 种性质的头痛:静息状态下左侧枕部搏动性头痛、用力时突发的整个头部“爆裂样”痛。结合患者发作时和未发作时头颅 MRA 结果,可初步诊断为卵圆孔未闭导致的偏头痛继发 RCVS。

卵圆孔存在右向左分流,导致血小板受到挤压而受损释放出 5-羟色胺,在未与肺内的单胺氧化酶结合从而被降解的情况下直接经卵圆孔分流进入体循环,使动脉血中 5-羟色胺水平升高。当患者在下蹲、如厕类似于瓦尔萨尔瓦动作(Valsalva maneuver)时胸腔压力增高回心血量增加,刺激血管痉挛性收缩,引起交感神经兴奋。且脑血管受三叉神经感觉传入神经的支配,最终导致了 RCVS 的发生^[6]。

颈动脉夹层(cervical artery dissection, CAD)是一种以颈内动脉或椎动脉壁血肿为特征的急性动脉疾病。头痛和颈部疼痛是典型的临床特征,通常 67% ~ 77% 的 CAD 与脑和视网膜缺血性表现相关,患者眼底检查未见明显异常,未诉有颈部疼痛不适感,结合颈动脉超声及头颅 MRA 结果可排除此病^[7]。动脉瘤破裂引起的蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)也可表现为剧烈头痛,但头颅 CT、腰椎穿刺可与其鉴别。

RCVS 的临床治疗使用钙通道阻滞剂(尼莫地平、维拉帕米)可有效缓解患者的头痛症状,但当诊断不明确时,对 RCVS 患者应用糖皮质激素(如类固醇激素)、动脉内血管扩张剂治疗可能导致预后不良^[8]。若患者平日血压较低,可选用维拉帕米。RCVS 通常是自限性疾病,3 周后症状消失,3 个月之后血

管收缩消失。整体预后良好,复发率较低。但也可能出现出血或缺血性卒中,严重者甚至死亡。

卵圆孔未闭导致的偏头痛,进而继发 RCVS 的病例临床相对少见。本病例有助于进一步探究偏头痛及 RCVS 的发生机制和关联性,提高认识,减少误诊的发生。

参考文献

- [1] Cappelen-Smith C, Calic Z, Cordato D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Recognition and Treatment[J]. Curr Treat Options Neurol, 2017, 19(6): 21. DOI: 10. 1007/s11940-017-0460-7.
- [2] Mawet J, Debette S, Boussier MG. The link between migraine, reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection[J]. Headache, 2016, 56(4): 645-656. DOI: 10. 1111/head. 12798.
- [3] Lange KS, Forster O, Mawet J. Type of headache at onset and risk for complications in reversible cerebral vasoconstriction syndrome[J]. Eur J Neurol, 2022, 29(1): 130-137. DOI: 10. 1111/ene. 15064.
- [4] Chen SP, Chang YA, Chou CH. Circulating micrornas associated with reversible cerebral vasoconstriction syndrome[J]. Ann Neurol, 2021, 89(3): 459-473. DOI: 10. 1002/ana. 25965.
- [5] 凌演演, 赵洪芹. 卵圆孔未闭与偏头痛关系的研究现状[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(5): 576-580. DOI: 10. 16636/j. cnki. jinn. 2019. 05. 026.
- [6] Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(1): 34-44. DOI: 10. 7326/0003-4819-146-1-200701020-00007.
- [7] Debette S. Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: what have we learnt from large hospital-based cohorts[J]. Curr Opin Neurol, 2014, 27(1): 20-28. DOI: 10. 1097/WCO. 0000000000000056.
- [8] Togha M, Babaei M, Ghelichi PG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS): an interesting case report[J]. J Headache Pain, 2021, 22(1): 20. DOI: 10. 1186/s10194-021-01225-7.

(收稿日期: 2022 - 04 - 08)

作者 · 编者 · 读者

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况,我刊为此郑重声明如下:(1)疑难病杂志社地址设在石家庄,我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动,任何打着我刊名义进行收稿活动的个人或机构均属非法。(2)根据原国家新闻出版广电总局的有关规定,一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部,其他任何冒用本刊名义,在网上进行征稿及组稿的活动,均属非法行为。(3)作者来稿,请直接通过本刊网站或邮箱发至本刊编辑部,禁止发给个人,收稿后本刊将尽快给予处理,谨防上当受骗。

电话: 0311 - 85901735

E-mail: ynbzz@ 163. com

网址: <http://www. ynbzz. com> 或 <https://ynbz. cbpt. cnki. net>

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.017

罕见病病例

HUWE1 基因突变 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征 1 例并文献复习

李勇超, 宋丹丹, 胡晓晶, 刘秀琴

基金项目: 青岛市市立医院临床诊疗技术创新基金(CXJJ-009)

作者单位: 266071 青岛市市立医院儿科(李勇超、宋丹丹、胡晓晶、刘秀琴); 261053 潍坊医学院临床医学院(李勇超)

通信作者: 刘秀琴, E-mail: liuxiuqin2021@163.com

【关键词】 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征; HUWE1 基因; 婴儿; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R596.1 【文献标识码】 B

A case of Turner type X-linked mental retardation syndrome with HUWE1 gene mutation and literature review Li Yongchao*, Song Dandan, Hu Xiaojing, Liu Xiuqin. * Department of Pediatrics, Qingdao Municipal Hospital, Shandong Province, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Liu Xiuqin, E-mail: liuxiuqin2021@163.com

Funding program: Qingdao Municipal Hospital Clinical Diagnosis and Treatment Technology Innovation Fund(CXJJ-009)

【Abstract】 This paper reported a case of Turner type X-linked mental retardation syndrome with HUWE1 gene mutation, and reviewed the literature.

【Key words】 Turner type X-linked mental retardation syndrome; HUWE1 gene; Neonatal; Diagnosis; Treatment

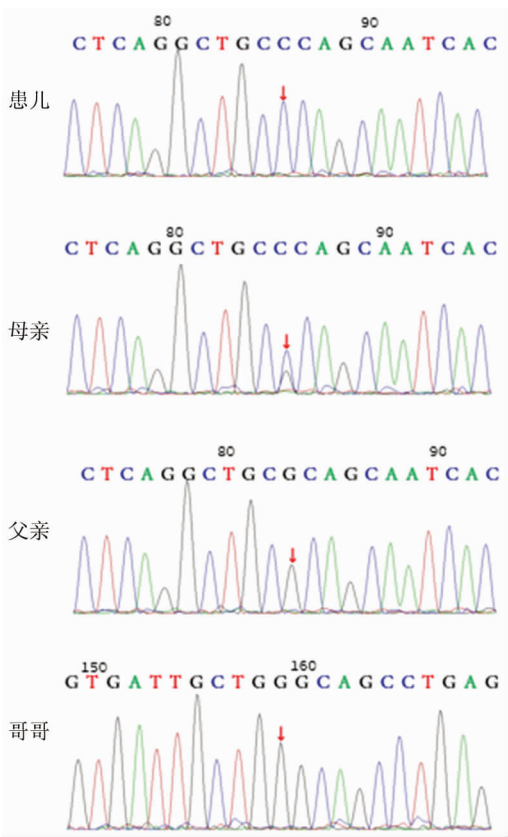
患儿,男,33 d,因“发现生长发育迟缓 1 个月”就诊。患儿系 G2P2,孕 37⁺3 周,剖宫产分娩,出生体质量 2 650 g,出生史无特殊。生后人工喂养婴幼儿配方奶粉,奶量 60~90 ml,每天 10 次。3 d 前因反复腹胀调整为乳蛋白部分水解奶粉喂养,家长诉生后 30 d 体质量增长 500 g,生后听力筛查未通过,为进一步治疗入院。父母非近亲结婚,胞兄体健,否认家族性遗传病史。查体:体质量 3 090 g,身长 48 cm,头围 35 cm,胸围 36 cm。特殊面容,眼裂小,眼裂上斜,额头高,宽尖鼻,下颌小,外耳大,肌张力轻度减低。实验室检查:WBC 23.70 × 10⁹/L,PLT 765 × 10⁹/L,CRP 2.09 mg/L;血钾 6.61 mmol/L,血钠 132.4 mmol/L,血钙 1.33 mmol/L,血磷 3.40 mmol/L,肌酐 121.55 μmol/L;碱性磷酸酶 432 U/L;血气分析:pH 7.17,BE -16.26 mmol/L,HCO₃⁻ 10.8 mmol/L;遗传代谢病筛查、甲状腺功能检测均未见异常。胸部 CT:右肺上叶炎症反应。泌尿系超声:皮质髓质界限欠清,双肾小(左肾 39 mm × 18 mm,右肾 38 mm × 15 mm),实质回声明显增强。颅脑 MR 成像未见异常。抽取患儿及其父母、胞兄外周血行基因检测,结果回报:患儿为 HUWE1 基因 51 号外显子 c.6995G>C 所致错义突变,导致氨基酸改变 p.G2332A,为新发突变。患儿父亲及胞兄未检测到该变异,母亲为杂合变异,正常表型,见图 1。结合患儿临床表现及基因检测结果诊断为 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征。患儿入院后出现反复手足搐搦,予以静脉及口服补钙处理,补充维生素 D、维生素 AD,纠酸、管理液体量,同时哌拉西林钠他唑巴坦抗感染,经治疗患儿复查血钙、血磷、肌酐均正常,酸中毒纠正。1 个月后耳鼻喉科复查听力筛查未通过,复查肾功能正常。随访至 5 月龄,患儿

体质量 6.5 kg,身长 61 cm,可抬头,无法完成翻身、坐等动作,目前口服莱苏纽卡液体钙及伊可新(维生素 AD)治疗,检测血钙、血磷、血钾、肾功能均正常。

讨论 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征(Turner-type X-linked syndromic intellectual developmental disorder, OMIM # 309590)是一种伴 X 染色体遗传疾病,多为伴 X 染色体隐性遗传,而在部分家系中则呈伴 X 染色体显性遗传的特点^[1]。1994 年,Turner 等^[2]最先在 1 例患有不同程度智力发育迟缓患者家系中识别该基因突变。

HUWE1(NM_031407.6)基因位于 X 染色体短臂 11.22 处,参与细胞凋亡调控、基因组 DNA 损伤修复、肿瘤抑制因子调控、胚胎发育和神经细胞分化增殖等重要生理过程。特别是在神经系统的发育过程中,HUWE1 参与多个过程,包括神经干细胞的增殖和分化、细胞迁移、轴突发育及调控 γ 氨基丁酸能神经元功能^[3]。故 HUWE1 突变可影响神经系统发育。

Turner 型 X 连锁智力障碍综合征目前尚无公认的临床诊断标准。主要临床表现包括:(1)智力障碍,男性患者表现为中至重度智力迟缓,杂合子女性患者常表现为轻度智力迟缓;(2)语言发育落后或失语;(3)身材矮小;(4)特殊面容及骨骼受累:长脸、宽鼻尖、深陷眼、内眦赘皮、手脚小、重叠趾、脊柱侧凸、膝关节挛缩等;(5)眼部异常表现:斜视、远视、散光和视网膜病。男性患者可有隐睾^[1]。本例患儿 1 月龄,具有典型的特殊面容:眼裂小,眼裂上斜,额头高,宽尖鼻,下颌小,外耳大,伴电解质代谢紊乱(低钙血症、高磷血症、高钾血症)、代谢性酸中毒、生长发育迟缓、肾功能不全,符合本病临床表现。



注:先证者及其母亲的基因检测显示 c. 6995G > C 错义突变,患儿父亲及胞兄不携带该突变

图1 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征患儿及其父母、哥哥 HUWE1 基因测序

目前,文献已报道的 HUWE1 突变类型包括错义突变、剪接突变及 HUWE1 基因受累 Xp11.22 微重复综合征^[4]。国内仅有 1 例 HUWE1 错义突变患儿的报道,2 例累及 HUWE1 的 Xp11.22 微重复综合征导致智力障碍的患者家系报道,发病率尚不清楚^[5-7]。检索国内外文献,未见有 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征合并肾功能不全的临床病例报道。既往研究表明, HUWE1 在肾脏中广泛表达,通过研究单侧输尿管梗阻(UUO)小鼠中 HUWE1 和表皮生长因子受体(EGFR)的表达指出 HUWE1 参与介导 EGFR 的泛素化与降解,故 HUWE1 的突变则可能会在肾脏早期发育过程中,通过调控 EGFR 的泛素化降解影响表皮生长因子(EGF)调控肾脏发育过程^[8,9]。亦有研究指出, HUWE1 泛素连接酶参与介导集合管主细胞顶端膜上皮 Na⁺ 通道(ENaC)的泛素化,而对 ENaC 数目进行调控,进而影响 Na⁺ 的重吸收, K⁺ 的排泄^[10]。本例患儿表现为高血钾、低钙血症、高磷血症、代谢性酸中毒,提示其电解质紊乱可能与肾脏发育不全及 HUWE1 介导 ENaC 的泛素化相关。

而在治疗方面,Turner 型 X 连锁智力障碍综合征尚无特效

治疗,主要根据出现的病变以对症治疗为主,如纠正酸中毒、电解质代谢紊乱,神经系统需要予以康复治疗;眼部异常必要时需采用手术治疗;该患儿易合并全面发育迟缓,应定期评估发育情况。早期进行干预治疗能够有效促进全面发育迟缓患儿智力和运动能力发育,改善患儿的预后。

综上所述,本研究发现 1 个 HUWE1 基因新发的致病突变位点,扩展了 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征 HUWE1 基因变异谱,对于伴有特殊面容、生长发育迟缓及代谢障碍的婴幼儿,需注意本病的可能,完善分子遗传学检查是非常有必要的。

参考文献

[1] Moortgat S, Berland S, Aukrust I, et al. HUWE1 variants cause dominant X-linked intellectual disability: a clinical study of 21 patients[J]. Eur J Hum Genet, 2018, 26 (1): 64-74. DOI: 10. 1038/s41431-017-0038-6.

[2] Turner G, Gedeon A, Mulley J. X-linked mental retardation with heterozygous expression and macrocephaly: pericentromeric gene localization[J]. Am J Med Genet, 1994, 51 (4): 575-580. DOI: 10. 1002/ajmg. 1320510456.

[3] Giles AC, Grill B. Roles of the HUWE1 ubiquitin ligase in nervous system development, function and disease[J]. Neural Dev, 2020, 15 (1): 6. DOI: 10. 1186/s13064-020-00143-9.

[4] Neri G, Schwartz CE, Lubs HA, et al. X-linked intellectual disability update 2017 [J]. Am J Med Genet A, 2018, 176 (6): 1375-1388. DOI: 10. 1002/ajmg. a. 38710.

[5] Wang Q, Chen P, Liu J, et al. Xp11.22 duplications in four unrelated Chinese families: delineating the genotype-phenotype relationship for HSD17B10 and FGD1[J]. BMC Med Genomics, 2020, 13 (1): 66. DOI: 10. 1186/s12920-020-0728-8.

[6] 邓劼, 方方, 王晓慧, 等. 早发性癫痫脑病伴暴发—抑制脑电图患儿 30 例的病因与临床特点分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35 (24): 1853-1857. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20191213-01243.

[7] 刘军, 刘芳, 焦保权. Xp11.22 微重复致智力障碍一家系报道并文献复习[J]. 中国综合临床, 2020, 36 (6): 557-560. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121361-2020011-00030.

[8] Carev D, Saraga M, Saraga-Babic M. Expression of intermediate filaments, EGF and TGF- α in early human kidney development[J]. J Mol Histol, 2008, 39 (2): 227-235. DOI: 10. 1007/s10735-007-9157-7.

[9] Zhu Q, Dong H, Bukhari AA, et al. HUWE1 promotes EGFR ubiquitination and degradation to protect against renal tubulointerstitial fibrosis[J]. Faseb J, 2020, 34 (3): 4591-4601. DOI: 10. 1096/fj. 201902751R.

[10] You H, Ge Y, Zhang J, et al. Derlin-1 promotes ubiquitylation and degradation of the epithelial Na⁺ channel, ENaC[J]. J Cell Sci, 2017, 130 (6): 1027-1036. DOI: 10. 1242/jcs. 198242.

(收稿日期: 2022 - 04 - 13)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 12. 018

综 述

免疫检查点抑制剂相关心肌炎研究进展

高继先综述 刘小熊,夏豪审校

基金项目: 国家科技支撑计划(2015BAI08B01); 国家自然科学基金(81900364)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院心内科/武汉大学心血管病研究所/心血管病湖北省重点实验室

通信作者: 夏豪, E-mail: xiahao1966@163. com

【摘 要】 免疫检查点抑制剂(ICIs)用于肿瘤患者是肿瘤治疗方法上的一大突破性进展。但随着越来越多的肿瘤患者接受免疫检查点抑制剂的治疗,一系列与免疫检查点抑制剂相关的不良反应也显现出来。其中免疫检查点抑制剂相关性心肌炎虽然发病率低,但致死率极高。因此,现就免疫检查点抑制剂相关心肌炎的发病情况、发病机制、危险因素、诊断及治疗作一综述。

【关键词】 心肌炎;免疫检查点抑制剂;病理机制;干预

【中图分类号】 R542.2⁺1 【文献标识码】 A

Research progress of inhibitor associated myocarditis at immune checkpoint Gao Jixian, Liu Xiaoxiong, Xia Hao. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University; Cardiovascular Research Institute, Wuhan University; Hubei Key Laboratory of Cardiology, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Xia Hao, E-mail: xiahao1966@163. com

Funding program: National Science and Technology Support Project (2015BAI08B01); National Natural Science Foundation of China (81900364)

【Abstract】 The use of immuncheckpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients is a breakthrough in cancer therapy. However, with more and more cancer patients receiving immuncheckpoint inhibitors, a series of adverse reactions related to immuncheckpoint inhibitors have also emerged. Although the incidence of inhibitor associated myocarditis at immune checkpoint is low, the mortality rate is very high. Therefore, this article reviews the pathogenesis, risk factors, diagnosis and treatment of inhibitor related myocarditis at immune checkpoint.

【Key words】 Myocarditis; Immune checkpoint inhibitors; Pathological mechanisms; Intervention

近年来,针对肿瘤患者的免疫治疗越来越受到关注,其中免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)成为了癌症治疗的一大进步^[1]。一项研究表明,自 2011—2018 年,符合 ICIs 治疗的癌症患者的比例从起初的 1.54% 上升到 43.63%^[2]。2011 年, FDA 批准的第一个 ICIs 是细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4) 抑制剂伊匹单抗,用于治疗转移性黑色素瘤。CTLA-4 抑制剂包括伊匹单抗(ipilimumab)等,程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 抑制剂包括纳武利尤单抗(nivolumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)等,PD-L1 抑制剂包括阿特珠单抗(atenzolizumab)、度伐鲁单抗(durvalumab)等^[3]。虽然这些药物对肿瘤患者的疗效较为显著,但它们的使用也会带来独特的免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)^[4-5]。常见的 irAEs 主要涉及患者的皮肤、内分泌系统、肝脏、肺脏、胃肠道、心血管系统等^[3],其中 ICIs 相关性心肌炎值得临床重视。充分了解 ICIs 相关免疫性心肌炎的定义、发病机制、易患因素、诊断和治疗,对正在接受 ICIs 治疗但还未有免疫性心肌炎发生的患者的早期预防,以及对接受 ICIs 治疗后已经爆发免疫性心肌炎的患者正

确治疗具有重大意义。

1 ICIs 概述

正常生理状况下, T 细胞的激活需要 2 个信号, 第一信号通过抗原肽—MHC 分子复合物特异性的与 T 细胞表面的 T 细胞受体(TCR)交联而产生, 这是 T 细胞活化的必要非充分条件; 接着抗原递呈细胞(APC)表面的 B7-1 分子与 T 细胞表面的 CD28 分子结合产生第二信号, 由此 T 细胞活化, 产生后续效能。但是这种活化并非不受限制, 在 T 淋巴细胞活化的同时, 免疫系统利用几种抑制分子和途径来维持 T 淋巴细胞的耐受性和预防自身免疫^[6], 主要包括 PD-1 及其配体 PD-L1、CTLA-4 及其配体 B7 分子的相互作用, 针对 PD-1、PD-L1、CTLA-4 等分子的单克隆抗体称为免疫检查点抑制剂(ICIs), 包括 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂。生理情况下, PD-L1 广泛分布于多种组织, 与 T 淋巴细胞表面的 PD-1 相结合, 细胞毒性 T 细胞活性被下调, 从而避免正常组织受到自身免疫; 此外, 活化后的 T 细胞表面表达 CTLA-4 分子, 与 APC 表面的 B7 结合, 传递抑制信号。在癌症组织中, PD-L1 也表达于癌细胞表面, 一方

面与 T 细胞表面的 PD-1 结合灭活已活化的 T 细胞,另一方面可与 APC 表面的 B7-1 分子结合,抑制 T 细胞的继续活化^[7-8]。癌症作为一种慢性且经常引发炎症反应的疾病,很可能在疾病进展过程中通过上调 PD-L1 表达,利用这种免疫保护途径来逃避宿主免疫反应^[7]。ICIs 可以阻断上述对 T 细胞的负性调控信号,恢复并提高效应 T 淋巴细胞特异性识别和杀伤肿瘤细胞的能力,进而抑制肿瘤生长,达到抗肿瘤的作用。随着第一个 ICIs(伊匹单抗)被批准用于转移性黑色素瘤,越来越多的 ICIs 被批准用于多种类型的晚期肿瘤,包括非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肾细胞癌、尿路上皮癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、宫颈癌、头颈部鳞状细胞癌、默克尔细胞癌、皮肤鳞状细胞癌和三阴性乳腺癌等恶性肿瘤^[9-11]。目前临床常用的 ICIs 包括 PD-1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂 2 类,值得提出的是,我国自主研发的 4 种 PD-1 抑制剂,即特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗也均已在国内批准上市^[12]。

2 ICIs 相关不良反应

免疫介导的毒性作用发生在 70%~90% 使用 ICIs 的肿瘤患者中^[4],包括肝炎、结肠炎、甲状腺炎、肺炎、肌炎、皮炎和垂体炎^[13-14]。2014 年,首例 ICIs 相关心脏毒性病例被报道,紧接着越来越多的 ICIs 相关心脏毒性病例陆续被报道^[11,15-21]。起初,心血管 irAEs 具有极低的发生率,为 0.09%~0.27%^[11]。Ederhy 等^[22]总结分析了 2010—2016 年 ICIs 相关药物的 3 期试验,结果表明在 5 347 例接受 ICIs 治疗的患者中,涉及心脏的免疫相关不良事件仅有 10 例(0.19%),其中暴发性心肌炎最为严重。由于对 ICIs 使用的增加和认识的提高,近几年心血管 irAEs 的发生率也显著上升,在使用 ICIs 治疗的肿瘤患者中,其发病率已经超过 5%^[23]。在 ICIs 引起的心血管 irAEs 中,临床表现各异,包括左心室收缩功能障碍(79%)、心房颤动(30%)、室性心律失常(27%)、传导障碍(17%)、Takotsubo 样心脏病(14%)^[24]。

在 ICIs 引发的相关心血管疾病中,ICIs 相关性心肌炎因其逐年升高的发生率、诊断的困难性及较高的病死率越来越受到关注。综合文献报道来看,ICIs 相关性心肌炎的发病率为 0.27%~1.14%^[11,25-26]。然而有研究显示,在 7 613 例 ICIs 相关的致命药物不良事件中,心肌炎有 625 例(8.21%)^[27]。尽管 ICIs 相关心肌炎的发病率较低,但是其有很高的致死率(35%)^[28]。一项系统综述和荟萃分析显示,ICIs 相关的各种毒性作用中,心肌炎具有最高的致死率,131 例 ICIs 相关心肌炎患者中,52 例(39.7%)死亡^[14]。因此,ICIs 相关心肌炎值得关注。

3 ICIs 相关自发性免疫性心肌炎可能机制

3.1 T 细胞过度活化 ICIs 可以解除肿瘤细胞对 T 细胞的抑制,与此同时也可以解除心肌细胞对 T 细胞的同种抑制^[29],当使用 ICIs 后,PD-1 与 PD-L1、CTLA-4 与 B7 分子的结合被阻断,即 T 细胞活化过程中的抑制信号被阻断,T 细胞活化阈值降低,从而导致 T 细胞过度激活^[23,30]。在一项 ICIs 诱导食蟹猴发生免疫性心肌炎的实验中,结果观察到血液、脾脏和淋巴结中 CD4⁺ 和 CD8⁺ 淋巴细胞增加,活化 T 细胞和中枢记忆 T 细胞也

增加,同时转录组分析也提示 T 细胞迁移和活化增加^[31]。对于临床出现的 ICIs 相关心肌炎患者进行心肌活检提示心肌间有 CD4⁺、CD8⁺、CD20⁺ T 细胞浸润^[11,15,17]。PD-1 基因缺陷(PD-1^{-/-})的 BALB/c 小鼠较 PD-1^{+/+} 小鼠更易出现心肌炎与扩张型心肌病,PD-1^{-/-}小鼠显示心肌炎增加,心肌损伤的血清标志物增加^[32]。这表明 PD-1 缺陷或 CTLA-4 缺陷会降低 T 细胞活化阈值,进而导致 T 细胞过度激活,产生心血管免疫毒性。

3.2 共享抗原理论 肿瘤与心肌之间存在同源共享抗原,运用 ICIs 治疗后导致靶向此类同源共享抗原的 T 细胞克隆性扩增可能是 ICIs 相关心肌炎的另一机制。2 例转移性黑色素瘤患者应用纳武利尤单抗和伊匹单抗联合治疗后发生了致死性免疫性心肌炎,病理检查结果提示患者心肌、骨骼肌和肿瘤组织中都有大量 T 淋巴细胞浸润,并进行了下一代 T 细胞受体测序,结果显示 2 例患者在心肌、骨骼肌和肿瘤的浸润中都有共同的高频 T 细胞受体序列^[11]。这就表明肿瘤和心肌之间可能存在同源抗原表位,进而出现针对这些同源表位的共享 T 细胞,ICIs 可以增强 T 细胞效应功能,导致自身免疫性心肌炎的发生。

3.3 相关细胞因子的作用及 PD-L1 心脏保护机制的阻断 肿瘤坏死因子- α 和颗粒酶 B 由活化的 T 细胞产生,这些诱导细胞死亡的炎症分子过度表达,可能导致心脏损伤^[33]。在细胞毒性 T 细胞介导的小鼠心脏炎症模型中,小鼠心肌表面的 PD-L1 上调,而且还发现 PD-L1 上调受 IFN- γ 的诱导,应用 PD-L1 阻断抗体会使野生型小鼠更易发生坏死性心肌损伤,阻断 IFN- γ 也会使心肌炎加重^[34]。在 2 例因联合使用 ICIs 而导致致死性心肌炎的黑色素瘤病例报道中,也发现患者损伤心肌中的 PD-L1 增加^[11]。表明 PD-L1 在免疫性心肌炎过程中对心肌有保护作用,但是这种保护作用会被 ICIs 所抑制。还有研究通过心肌活检转录组学发现炎症小体调节蛋白 GBP5 上调明显,表明 NLRP3 炎症小体可能参与了 ICIs 相关心肌炎的病理生理过程^[35]。当然 IFN- γ 等细胞因子是怎样调控 PD-L1 的表达等具体机制不得而知,还需要后续大量科学研究加以探索。

3.4 预先存在易发展为心肌炎的免疫条件 大部分患者出现 ICIs 相关免疫性心肌炎发生在应用 ICIs 之后不久,注射疫苗诱导免疫,抗原提呈和 B 细胞反应不可能在 2 周内完成^[30]。因此,使用 ICIs 后心肌炎的快速发生提示先前存在的 T 细胞反应,使用 PD-1 阻断剂后这种反应会被放大。在 PD-1 缺陷小鼠发展为免疫性扩张型心肌病模型中,检测到针对心肌肌钙蛋白的自身抗体,而且在 ICIs 相关心肌炎患者中可检测到肌钙蛋白升高,这进一步支持了预先存在免疫条件这一假说。预先存在自身免疫的可能原因包括既往胸部放疗、无症状性心脏病或被忽视的既往心肌炎发作。

4 易诱发 ICIs 相关心肌炎的危险因素

4.1 ICIs 种类 一项用 ROR 和 PRR 法检测 FAERS 数据库中 ICIs 相关心肌炎的信号值的研究显示,阿维鲁单抗(PD-L1 抑制剂)相关性心肌炎的信号值最高,而帕博利珠单抗(PD-1 抑制剂)相关性心肌炎的信号值最弱;IC 法测得的最高信号值为伊匹单抗(CTLA-4 抑制剂)相关心肌炎^[27]。表明阿维鲁单

抗和伊匹单抗更具有潜在的安全性问题。在一项三期试验中,伊匹单抗引起的 ≥ 3 级不良事件的总发生率比帕博利珠单抗高(20% vs. 13%)^[36]。由此可初步得知,与 PD-1 抑制剂相比,CTLA-4 抑制剂引发的不良反应发生率更高,后果更严重^[4,37]。

4.2 联合用药 ICI 联合用药进一步加强了其抗肿瘤活性及提高了肿瘤患者的生存率,但是联合用药似乎更易引发 ICI 相关不良反应^[37-38]。一项对于 Bristol-Myers Squibb 公司截止 2016 年的数据分析显示,在 20 594 例进行 ICI 治疗的肿瘤患者中,联合使用纳武利尤单抗和伊匹单抗的肿瘤患者比单独使用纳武利尤单抗的肿瘤患者更易发生严重的心肌炎(0.27% vs. 0.06%, $P < 0.001$)^[11]。在一项包含 35 例出现 ICI 相关心肌炎的分析中,以 105 例接受 ICI 治疗但未发生 ICI 相关心肌炎患者为对照,结果显示,与对照组相比,联合使用 ICI 的患者在观察组中发生比例更高(34% vs. 2%, $P < 0.001$)^[25]。这可能与联合用药后更易导致 T 细胞超活化有关。

4.3 肿瘤类型 肿瘤患者接受免疫抑制剂治疗后发生免疫性心肌炎的几率似乎与肿瘤类型相关。2015—2019 年 30 例接受 ICI 治疗后发生免疫性心肌炎的肿瘤患者中,其中 18 例(60%)为黑素瘤患者,4 例(13.3%)为肺癌患者,其他类型肿瘤还有霍奇金淋巴瘤 1 例(3.3%)、胸腺瘤 1 例(3.3%)、恶性间皮瘤 1 例(3.3%)等^[29]。这种差异可能与纳入的样本量较少、ICI 最初并广泛用于黑素瘤患者相关。ICI 相关性心肌炎与肿瘤类型的具体关系还需要后续大量的临床数据及试验加以验证。

4.4 先前存在自身免疫性疾病 先前存在的临床和亚临床自身免疫性疾病是 ICI 治疗后引发相关心肌炎的重要因素^[33]。根据以往研究,30 例黑素瘤患者在接受伊匹单抗治疗前就已经存在自身免疫性疾病,在接受伊匹单抗治疗后,8 例(27%)患者自身免疫疾病恶化,10 例(33%)患者发生了常规的 3~5 级的 irAEs,加上低于 3 级的 irAEs 后其占比远远大于 33%^[39]。此外,在另一项包括 52 例先前存在自身免疫性疾病的黑素瘤患者的研究分析中,发现在应用 PD-1 抑制剂后,20 例(38%)患者出现需要免疫抑制治疗的自身免疫性疾病的发作,15 例(29%)患者出现其他 irAEs^[40]。一方面,先前存在自身免疫性疾病的肿瘤患者在接受 ICI 治疗后自身免疫性疾病会加重;另一方面,接受 ICI 治疗后,与先前不存在自身免疫性疾病的患者比较,先前存在自身免疫性疾病的肿瘤患者发生 ICI 免疫相关不良反应的几率更高。先前存在自身免疫性疾病患者病例数量比较少,这与在大多数前瞻性研究中,有自身免疫性疾病的患者未被纳入临床试验有关^[41]。

4.5 先前存在心脏疾病 先前存在心脏疾病可能是肿瘤患者接受 ICI 治疗后诱发心脏毒性反应甚至心肌炎的又一高危因素^[26,29,42]。在 Heinzerling 等^[18]报道的 8 例 ICI 相关心脏毒性患者中,有 5 例先前存在心血管方面疾病,1 例存在高血压病。一项纳入 35 例出现 ICI 相关心肌炎病例的研究中,以 105 例接受 ICI 治疗但未发生 ICI 相关心肌炎为对照,结果显示,观察组患者中先前存在心脏疾病的几率高于对照组,分别为冠状动脉疾病(20% vs. 16%)、早期心肌梗死(8.6% vs. 5.7%)、既

往冠状动脉支架置入术(5.7% vs. 1.9%)、冠状动脉旁路移植术(8.6% vs. 6.7%)^[25]。先前存在心血管疾病的肿瘤患者在接受 ICI 治疗后更易发生心脏毒性甚至致死性心肌炎,因此在临床中使用 ICI 时,应该注意询问患者的既往史,进而对患者进行全面用药评估。

4.6 其他 年龄似乎也是接受 ICI 治疗的肿瘤患者发生心血管毒性的一种影响因素^[26-27,29]。一项系统综述和 Meta 分析研究表明,死于 ICI 相关毒性反应的患者比没有致命毒性反应的患者年龄更大(70 vs. 62 岁, $P = 0.009$)^[14]。这种结论可能与大部分肿瘤多发于老年患者、研究所得到的临床数据以接受 ICI 治疗的老年患者为主有关。EudraVigilance 数据库分析显示,在 ICI 相关心肌炎患者中,男性占更大的比例(397 vs. 195 例)^[27];在另一项研究中,35 例 ICI 相关心肌炎患者中女性占 29%^[25],这表明男性似乎比女性更易患 ICI 相关心肌炎^[43]。同时使用其他心脏毒性抗肿瘤药物,如蒽环类药物、抗 ErbB2 药物、Raf 和 MEK 抑制剂及血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂的患者也更易出现 ICI 相关心肌炎^[44]。一项包含 35 例 ICI 相关心肌炎患者与 105 例接受 ICI 治疗但未发生心肌炎患者的对照研究显示,与对照组相比,试验组糖尿病比例(34% vs. 13%, $P = 0.01$)、睡眠呼吸暂停比例(14% vs. 3.8%, $P = 0.04$)和体质指数[(29 ± 8.4) kg/m² vs. (26 ± 6.0) kg/m², $P = 0.02$]更高^[25]。因为纳入病例有限的原因,以上的影响因素还需要在以后临床及试验中进一步验证。

5 ICI 相关心肌炎的诊断

由于缺乏特征性的临床症状及统一明确的指南,目前 ICI 相关心肌炎的诊断面临巨大的挑战^[16,29]。鉴于 ICI 相关心肌炎有爆发性的可能,随时会危及患者的生命,因此要高度警惕。一项包括 122 例 ICI 相关心肌炎的报道显示,心肌炎发生于开始 ICI 治疗后中位时间 30 d 内^[45]。ICI 相关心肌炎临床表现不具有统一性,临床症状包括心悸、胸痛、急性或慢性心力衰竭、心包炎和心包积液^[46]。还有文献报道其他不同病因的心肌炎可能表现为偶然检测到血清肌钙蛋白 I(cTnI)升高,几乎没有症状^[47]。ICI 相关心肌炎的诊断是一项排除性的诊断,给临床医生早期发现潜在心肌炎造成了极大的挑战。

对于早期发现心肌炎,最简单的方法是心电图与血清肌钙蛋白检查,但是缺乏敏感性和特异性,对于早期筛查与监测有重要意义^[16]。心电图表现不具有特异性,如窦性心动过速、QRS/QT 间期延长、传导异常、弥漫性 T 波倒置、q 波、心室节律紊乱和局部房室传导阻滞。心电图显示正常不能排除心肌炎。实验室检查通常包括肌钙蛋白[cTnI 或肌钙蛋白 T(cTnT)]、肌酸磷酸激酶(CPK)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶心肌酶(CK-MB)、脑钠肽(BNP)和 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)^[29]。其中以肌钙蛋白最为敏感,在包括 35 例 ICI 相关心肌炎的研究中,发现 94% 的患者存在肌钙蛋白升高。而且本研究还指出,患者最近一次或出院前肌钙蛋白 T ≥ 1.5 $\mu\text{g/L}$ 与主要心脏不良事件(MACE)风险增加 4 倍相关(危险比为 4.0,95% 置信区间 1.5~10.9, $P = 0.003$),对 MACE 的特异度为 95%、敏感度为 63%^[25]。心脏磁共振成像(CMR)是诊断心肌炎的首选仪器

检查及无创金标准,但是超声心动图或磁共振无异常不能排除心肌炎。诊断心肌炎的金标准是心内膜心肌活检或尸检的组织病理学证据,但是由于是侵入性检查,心内膜心肌活检不作为临床首选^[16]。

6 ICI 相关心肌炎的治疗

皮质类固醇是 ICI 相关心肌炎的一线治疗药^[26,48]。然而,由于数据有限,指南在初始皮质类固醇剂量和治疗策略方面没有统一标准^[52]。由于 ICI 相关心肌炎有发展为致命性爆发性心肌炎的风险,因此尽早开始大剂量皮质类固醇对于 ICI 相关心肌炎患者的预后具有重要意义。在一项回顾性观察研究中发现,纳入 126 例 ICI 相关心肌炎的病例,皮质醇剂量分为低剂量(<60 mg/d)、中剂量(60~500 mg/d)和高剂量(501~1 000 mg/d),起始用皮质醇时间分为入院<24 h、24~72 h、入院后 72 h。最终研究发现,皮质类固醇初始剂量与 ICI 相关心肌炎主要心血管不良反应呈反比关系,且越早应用皮质醇主要心血管不良反应发生率越低。最值得注意的是,<24 h 接受皮质醇治疗的患者,不论剂量高低,结果都好于 72 h 后接受皮质醇治疗的患者,这就表明皮质醇对 ICI 相关心肌炎的治疗效果主要取决于起始治疗时间。综合来看,<24 h 高剂量皮质醇的应用对于 ICI 相关心肌炎的患者疗效最好^[48]。如果使用高剂量皮质醇后没有改善,英夫利昔单抗、利妥昔单抗和霉酚酸酯也被提出可用于 ICI 相关心肌炎^[49]。应该注意的是,英夫利昔单抗可能与心力衰竭恶化有关,因此不适用于中重度心力衰竭患者^[26]。另外,几项临床前研究表明阿巴西普对心肌炎的潜在疗效,1 例 66 岁患有转移性肺癌的女性患者,在给予纳武利尤单抗后发生了心肌炎,在高剂量甲强龙治疗无效后,对该患者给予阿巴西普治疗后好转^[50]。对于 ICI 相关心肌炎的治疗,需要在临床中不断实践,不断改进,在有统一指南的基础上做到个体化治疗,力争每位患者都能得到最优化治疗。

7 总结

虽然免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的发病率较其他免疫检查点抑制剂相关不良反应低,但免疫检查点抑制剂相关性心肌炎致死率较高。因此,明确免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的具体发病机制、建立详细可靠的诊断标准、寻找敏感度和特异度均较高的标志物、根据严重程度进行分级及对不同等级的病例制定不同的治疗策略,这对临床上免疫检查点抑制剂相关性心肌炎患者的诊治至关重要。当然,这还需要未来大量的基础实验、临床试验及临床实践的不断探索。

参考文献

- [1] Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential[J]. *Cell*, 2015,161(2):205-214. DOI:10.1016/j.cell.2015.03.030.
- [2] Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs[J]. *JAMA Netw Open*, 2019,2(5):e192535. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.2535.
- [3] Waheed N, Fradley MG, Deremer DL, et al. Newly diagnosed cardiovascular disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective analysis of patients at an academic tertiary care

- center[J]. *Cardiooncology*, 2021,7(1):10. DOI:10.1186/s40959-021-00097-9.
- [4] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(2):158-168. DOI:10.1056/NEJMra1703481.
- [5] Brunot A, Grob JJ, Jeudy G, et al. Association of anti-programmed cell death 1 antibody treatment with risk of recurrence of toxic effects after immune-related adverse events of Ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *JAMA Dermatol*, 2020,156(9):982-986. DOI:10.1001/jamadermatol.2020.2149.
- [6] Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. *N Engl J Med*, 2016,375(18):1767-1778. DOI:10.1056/NEJMra1514296.
- [7] Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1[J]. *Clin Cancer Res*, 2012,18(24):6580-6587. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-1362.
- [8] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012,12(4):252-264. DOI:10.1038/nrc3239.
- [9] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会,中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组,中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会,等.免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2020,47(20):1027-1038. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.148.
- [10] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *The Lancet*, 2018,391(10124):933. DOI:10.1016/s0140-6736(18)30533-6.
- [11] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016,375(18):1749-1755. DOI:10.1056/NEJMoa1609214.
- [12] 国家药品监督管理局.首个国产 PD-1 抗体药物特瑞普利单抗注射液获批上市[J]. *肿瘤防治研究*, 2019(1):103. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.01.0001.
- [13] Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018[J]. *JAMA*, 2018,320(16):1702-1703. DOI:10.1001/jama.2018.13995.
- [14] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018,4(12):1721-1728. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [15] Laubli H, Balmelli C, Bossard M, et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2015,3:11. DOI:10.1186/s40425-015-0057-1.
- [16] Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor-Associated myocarditis[J]. *Oncologist*, 2018,23(8):879-886. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0130.
- [17] Yamaguchi S, Morimoto R, Okumura T, et al. Late-onset fulminant myocarditis with immune checkpoint inhibitor Nivolumab[J]. *Can J Cardiol*, 2018,34(6):812, e1-e3. DOI:10.1016/j.cjca.2018.03.007.

- [18] Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4(50). DOI:10.1186/s40425-016-0152-y.
- [19] Arangalage D, Delyon J, Lermuzeaux M, et al. Survival after fulminant myocarditis induced by immune-checkpoint inhibitors[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(9):683-684. DOI:10.7326/L17-0396.
- [20] Nasr F, El Rassy E, Maalouf G, et al. Severe ophthalmoplegia and myocarditis following the administration of pembrolizumab[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 91:171-173. DOI:10.1016/j.ejca.2017.11.026.
- [21] Frigeri M, Meyer P, Banfi C, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A new challenge for cardiologists[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(1):92, e1-e3. DOI:10.1016/j.cjca.2017.09.025.
- [22] Ederhy S, et al. Myocarditis with Immune Checkpoint Blockade[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(3):290-292. DOI:10.1056/NEJMc1615251.
- [23] Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, et al. Immunotherapy-associated cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T cell therapy: Diagnostic and management challenges and strategies[J]. *Current Cardiology Reports*, 2021, 23(3):11. DOI:10.1007/s11886-021-01440-3.
- [24] Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity[J]. *Circulation*, 2017, 136(21):2085-2087. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571.
- [25] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16):1755-1764. DOI:10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- [26] Pirozzi F, Poto R, Aran L, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors: Clinical risk factors[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(2):13. DOI:10.1007/s11912-020-01002-w.
- [27] Ma R, Wang Q, Meng D, et al. Immune checkpoint inhibitors-related myocarditis in patients with cancer: an analysis of international spontaneous reporting systems[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):38. DOI:10.1186/s12885-020-07741-0.
- [28] Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, et al. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: A systematic review of the literature in an important emerging area[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(8):1059-1068. DOI:10.1016/j.cjca.2018.03.012.
- [29] Zhou YW, Zhu YJ, Wang MN, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity: Current understanding on its mechanism, diagnosis and management[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1350. DOI:10.3389/fphar.2019.01350.
- [30] Khunger A, Battel L, Wadhawan A, et al. New insights into mechanisms of immune checkpoint inhibitor-induced cardiovascular toxicity[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(7):65. DOI:10.1007/s11912-020-00925-8.
- [31] Ji C, Roy MD, Golas J, et al. Myocarditis in cynomolgus monkeys following treatment with immune checkpoint inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15):4735-4748. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-4083.
- [32] Tarrio ML, Grabie N, Bu DX, et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis[J]. *J Immunol*, 2012, 188(10):4876-4884. DOI:10.4049/jimmunol.1200389.
- [33] Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors[J]. *ESMO Open*, 2017, 2(4):e000247. DOI:10.1136/esmoopen-2017-000247.
- [34] Grabie N, Gotsman I, Dacosta R, et al. Endothelial programmed death-1 ligand 1 (PD-L1) regulates CD8⁺ T-cell mediated injury in the heart[J]. *Circulation*, 2007, 116(18):2062-2071. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709360.
- [35] 刘运伟, 陈燕欣, 曾治民, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(9):668-672. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2021.102.27.
- [36] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: Similarities, differences, and implications of their inhibition[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1):98-106. DOI:10.1097/COC.0000000000000239.
- [37] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):23-34. DOI:10.1056/NEJMoa1504030.
- [38] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21):2006-2017. DOI:10.1056/NEJMoa1414428.
- [39] Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(2):234-240. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.4368.
- [40] Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2):368-376. DOI:10.1093/annonc/mdw443.
- [41] Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, et al. Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(3):21. DOI:10.1007/s11886-017-0835-0.
- [42] Hsu CY, Su YW, Chen SC. Sick sinus syndrome associated with anti-programmed cell death-1[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):72. DOI:10.1186/s40425-018-0388-9.
- [43] Bowyer S, Prithviraj P, Lorigan P, et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(10):1084-1089. DOI:10.1038/bjc.2016.107.
- [44] Tocchetti CG, Gallucci G, Coppola C, et al. The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic angiogenesis inhibitors[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(5):482-489. DOI:10.1093/eurjhf/hft008.
- [45] Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. *The Lancet Oncology*, 2018, 19(12):1579-1589. DOI:10.1016/s1470-2045(18)30608-9.
- [46] Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: Proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology[J]. *Circulation*, 2019, 140(2):80-91. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
- [47] Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1):91. DOI:10.1186/s40425-017-0296-4.

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 12. 019

综 述

老年人降压过程中血压变异性的临床研究进展

贺琼逸综述 张海涛审校

基金项目：全军保健专项科研课题（省部级）（21BJZ07）
作者单位：230032 合肥，安徽医科大学第五临床学院（贺琼逸、张海涛）；100142 北京，空军特色医学中心心血管内科（贺琼逸、张海涛）
通信作者：张海涛，E-mail: kjzht@ sina. com

【摘 要】 随着年龄的增加和慢性疾病的进展，不同类型的血压变异性在一定程度上增加了冠状动脉粥样硬化、心肌梗死、脑卒中、心力衰竭和心房颤动的发生率，这种血压变异性在老年高血压患者降压过程中常表现为直立性低血压、餐后低血压、清晨高血压、直立性高血压，临床上及时识别和有效控制老年人血压波动，将有利于进一步加强老年人个体化精准防控，降低心脑血管事件和死亡风险，对心脑血管疾病的治疗和预防具有重要意义。现就老年人降压过程中 BPV 的临床表现、评估方式、靶器官损害及相关药物治疗等研究进展作一综述。

【关键词】 高血压；血压变异性；评估方法；靶器官损害；老年人

【中图分类号】 R544. 1 【文献标识码】 A

Clinical research progress of blood pressure variability in the elderly during hypotension He Qiongyi, Zhang Haitao.
The Fifth Affiliated Hospital of Anhui Medical University Anhui Province, Hefei 230032, China/Department of Cardiology, Air Force Medical Center, Beijing 100142, China
Corresponding author: Zhang Haitao, Email: kjzht@ sina. com
Funding program: Military Health Special Scientific Research Project (21BJZ07)

【Abstract】 With the increase of age and the progress of chronic diseases, different types of blood pressure variability have increased the incidence of coronary atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, heart failure and atrial fibrillation to a certain extent. This blood pressure variability is often manifested as orthostatic hypotension, postprandial hypotension, early morning hypertension and orthostatic hypertension in the process of hypertension reduction in elderly hypertensive patients. In clinical practice, timely identification and effective control of blood pressure fluctuations in the elderly will help further strengthen the individualized and accurate prevention and control of the elderly, reduce the risk of cardiovascular and cerebrovascular events and death, and is of great significance for the treatment and prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases. This article reviews the clinical manifestations, evaluation methods, target organ damage and related drug treatment of BPV in the elderly during hypotension.

【Key words】 Hypertension; Blood pressure variability; Evaluation method; Target organ damage; Elderly

WHO 调查显示，每年全世界有 1 200 多万人死于心脏病和脑卒中，其中有 50% 的心血管疾病由血压异常引起，而脑卒中导致的死亡 71% 与高血压相关。在过去 40 年中，我国高血压的发病率呈指数上升，约半数以上的老年人患有高血压，≥80 岁高龄人群中，高血压患病率接近 90%。而对于老年高血压患者除高血压绝对值影响靶器官损害以外，越来越多的证据表明，患者血压变异性（blood pressure variability, BPV）与心脏、肾脏、血管损伤严重程度及心脑血管事件所致死亡风险增加密切相关。对高血压的大型干预试验表明，BPV 对心血管疾病发病率也具有很强的预测作用，甚至这种作用比平均血压对心血管风险的预测价值更强^[1]。识别高血压患者降压过程中出现的 BPV 对于临床医生而言非常重要，本文将针对老年高血压患者

BPV 的临床表现、评估方式、靶器官损害及相关药物治疗研究进展进行综述。

1 BPV 的特点及相关生理机制

BPV 是一个复杂现象，是指个体在一定时间内血压波动的程度，可以表现为 24 h 内的短期血压波动，也可以表现为更长时间内（日、周、月、季甚至年）的长期波动^[2]。临床上常根据夜间血压下降比值〔（白天血压 - 夜间血压）/ 白天血压 × 100%〕对全天血压进行分类，一般人群中，夜间血压较白天平均下降 10% ~ 20%，常表现为 6 ~ 8 时、14 ~ 16 时各出现一次高峰，下午略低于晨起后，凌晨 2 ~ 3 时降至最低点，呈现双峰一谷的长柄勺形状，称为勺型血压，然而老年高血压患者人群血压波动大，可出现夜间血压下降幅度 < 10%（非勺型血压），或 > 20%

(超勺型血压),甚至夜间血压较白天高(反勺型血压)^[3]。对于非勺型、反勺型节律的高血压患者,目前认为夜间血压升高使心脑血管长期处于高负荷状态,动脉粥样硬化进程加快,与更高的血管损伤患病率、心血管风险增加和病死率相关。而对于超勺型患者,需更加注意夜间血压过度下降带来的缺血性心脑血管事件发生率^[4]。短期 BPV 的血压情况会受到白天活动水平和睡眠觉醒周期的严重影响(包括夜间交感神经系统活动增加、肾排泄能力下降、盐敏感性、阻塞性睡眠呼吸暂停、瘦素、胰岛素抵抗、内皮功能障碍和糖皮质激素作用),并通过独有方式变化对自主、体液、机械、肌源和环境刺激因素做出反应。而长期 BPV 的心血管控制机制不完全相同,研究发现,长期抗高血压药物治疗的剂量及季节性气候变化,都会影响长期血压波动变异值,然而 BPV 增加的潜在机制至今尚未完全阐明^[5]。

有研究表明,动脉僵硬可能是长期 BPV 的一个潜在机制,随着年龄的增加,动脉壁发生肥厚、钙化和动脉粥样硬化性病变,动脉弹性下降,大动脉僵硬度发生变化,会降低心脏附近导管动脉的缓冲功能,从而增加脉搏波传导速度,引起收缩压和脉压增大,从生理角度来讲,动脉作为血液流经组织和器官的导管,收缩期扩张和舒张期的弹性决定了它们维持血流的能力,动脉僵硬度增加预示着收缩压的增加和脉压差增大的发生,是老年高血压患者主要心血管事件和全因死亡率的决定因素^[6]。心室收缩时,主动脉产生的压力波通过全身动脉向前传播,到达组织器官后反射回主动脉,同时记录波形,波形的形状取决于心室的距离和动脉的弹性,动脉硬度增加会改变波的反射时间,引起脉搏波传导速度发生变化,颈动脉一股动脉脉搏波速度被认为是评估动脉僵硬度的金标准^[7]。目前与老年人衰弱相关的动脉僵硬和高血压发生机制是一个活跃的研究领域,主要包括代谢综合征、炎症反应和神经激素功能障碍方面对激素/调节肽受体、促炎细胞因子/趋化因子及血管系统内钙沉淀方面的研究,有效控制这些加速衰老的因素将有利于老年人心血管系统功能稳定并进一步延长寿命。

2 老年高血压患者降压过程中常见的 BPV 表现

目前认为,老年人血压波动具有一定的特殊性,临床上老年高血压患者降压过程中出现的 BPV 表现主要包括直立性低血压、直立性高血压、餐后低血压及清晨高血压,适时根据血压波动情况调整降压药物治疗,将更有利于老年高血压患者预后,减少心脑血管事件发病风险。

2.1 直立性低血压与直立性高血压 临床上老年高血压患者常感觉到与姿势变化相关的“头晕”或“眩晕”,如长时间坐位后迅速站立,会导致血液 500 ~ 1 000 ml 从胸腔迅速进入下肢和内脏脉管系统,血管中流体静压增加,血浆渗入组织液,导致静脉回流量减少随之动脉压降低,易出现直立不耐受甚至晕厥。也可由于肺尖通气灌注不足患者出现呼吸急促,心肌灌注不足出现胸痛、头痛、疲劳、精神混乱或注意力不集中,斜方肌和肩胛肌灌注不足,站立时出现颈部抽搐,也称“衣架式头痛”^[8]。健康人群可通过有效的代偿机制引起中枢活动变化,调节心输出量和外周血管阻力,恢复静脉回流,以维持血管稳态。老年高血压患者由于压力介导的骨骼肌和内脏循环的血管收缩受损,

以及压力反射传出通路的中心或外周部位的损伤或功能障碍,难以完成这些代偿功能,导致全身血管扩张或严重容量衰竭,造成神经性晕厥,如 α -突触核蛋白病、多系统萎缩、帕金森病、路易体痴呆、纯自主神经衰竭,以及与衰老、药物或糖尿病相关的自主神经损伤^[9]。

由于日常生活中体位的改变,直立性高血压也增加了老年高血压患者的 BPV,是全身性动脉粥样硬化血栓性综合征中 BPV 的重要组成部分,与各种其他类型的 BPV 都有关,直立性高血压被定义为站立位时收缩压升高 ≥ 20 mmHg 或舒张压 ≥ 10 mmHg,主要潜在机制是自主神经过度活跃,目前被认为是高血压、高血压靶器官损害和心血管事件发展的一个新的风险因素,在对老年高血压患者研究中,与正常直立性血压相比,直立性高血压增加无症状性脑梗死和晚期脑白质病变风险,并被认为是高血压患者脑卒中、认知功能障碍、跌倒的风险因素。直立性高血压也是高血压前期的一种形式,在年轻人发展为高血压之前就被监测到,临床工作中及时识别并有效控制年轻人直立性高血压将有利于减缓老年人心血管系统疾病的发展^[10]。Rahman 等^[11]研究表明,直立性高血压与强化降压治疗组心血管事件高风险相关,但强化降压治疗组并未减少直立性高血压患者心血管事件发病风险,该结论还需进一步研究证实。

2.2 餐后低血压与清晨高血压 餐后低血压通常发生在摄入能量源后 60 ~ 120 min,尤其是摄入高碳水化合物(例如葡萄糖),出现头痛、恶心、头晕和视觉障碍等器官灌注不足表现,由于内脏和外周血管舒张引起全身性血管阻力降低,患者正常血管代偿机制无法维持血压水平,从而增加晕厥、跌倒、脑卒中、心绞痛和死亡风险。餐后低血压诊断目前比较繁琐,可通过 24 h 动态血压监测或餐后多次手动血压测量,要求餐后 2 h 内至少测量 8 次,结果收缩压较餐前下降 ≥ 20 mmHg,或患者餐前血压 ≥ 100 mmHg 合并餐后收缩压 < 90 mmHg^[12]。大多数研究推测餐后低血压与老年人自主神经衰弱有关,随着年龄增长,由于衰弱综合征的发病率越来越高,餐后低血压发病率逐渐增加,已有研究证明,餐后低血压可表现在突触核蛋白病(主要是帕金森病)、痴呆患者中,确定了餐后自主神经系统在老年人身体反应中的作用^[13]。但是餐后血压的具体发病机制目前尚未完全阐明,其中涉及多种因素变化,包括自主神经功能障碍、胃肠激素变化、膳食组成、胃胀和营养物质向小肠的输送速度,减少患者相关影响因素变化,降低血压下降幅度,可改善餐后低血压患者远期预后。

而关于清晨血压升高的实际预测价值仍是一个具有争议的问题。由于快速和非快速眼动睡眠心血管效应、环境温度、给药次数和持续时间、被唤醒或自然觉醒等因素会影响清晨血压水平,事实上,夜间血压比清晨更具有重现性。Bombelli 等^[14]观点认为,清晨高血压似乎是 24 h 内高 BPV 的附带现象,仅代表全天 BPV 的一小部分,只是心血管风险的一个较弱的预测因子,目前仍在研究中。

3 老年高血压患者 BPV 的无创评估方式

3.1 24 h 动态血压监测 临床上评价短期 BPV 最常采用 24 h 动态血压监测,大多数动态血压监测设备可以被编程为设定的

时间间隔进行血压测量。美国^[15]、欧洲^[16]指南一致建议对所有正在考虑抗高血压药物治疗的患者进行动态血压监测。一定程度上排除了白大褂高血压和隐匿性高血压的影响,也对老年高血压患者增加降压药物治疗的同时,实时监测血压变化,确保降压治疗是否合理。目前一种常见的方法是在个体清醒时以 15 ~ 30 min 间隔获取白天血压读数,晚上睡眠期间以 30min 为间隔获得读数,单独评估清醒、睡眠间的血压变化可能被认为是 24 h 动态血压检测的主要优势之一。常用的动态血压监测指标有:描述一定时间窗内均值离散程度的标准差 (standard deviation, SD)、24 h 加权标准差 (weighted standard deviation, WSD) 及变异系数 (coefficient of variation, CV)。这些指标不仅受短期血压变化的影响,还受昼夜血压降低程度、受试者身体活动、情绪压力影响,为了避免昼夜血压波动对短期血压测量值的干扰,目前已根据现有研究提出了与 24 h BPV 更相关、更能预测心血管不良事件的指标,包括平均实际变异性 (average real variability, ARV)、相对标准差 (residual standard deviation, RSD)、独立于均值的变异 (variation independent of mean, VIM) 等^[17]。通过 24 h 动态血压监测评估老年高血压患者 BPV,可以识别清晨高血压、夜间高血压、血压昼夜节律,进一步预测不良事件发生发展及严重程度趋势。

3.2 家庭血压监测 关于 BPV 的预后研究都集中在评估短期血压变化,有关长期 BPV 的血压监测时间、评估方案全球尚未完全达成共识,但多项研究表明,家庭血压监测似乎比重复诊室血压测量或 24 h 动态血压监测更适合 BPV 的中期和长期评估,家庭血压监测可以用来检测患者生理特征、治疗方案稳定十几天内血压变化,与 24 h 动态血压监测相比,家庭血压监测的耐受性更好,可获得性更广,成本更低。“2019 中国家庭血压监测指南”建议,测量前坐位休息 5 min,每天早、晚各测量血压 2 ~ 3 次,间隔 1 min,经降压治疗未达标的高血压患者,每周测量 5 ~ 7 d,血压控制良好患者,每周测量至少 1 d^[18]。通过监测高血压患者日常活动和睡眠期间的收缩压、舒张压和平均血压变化,可进一步评估高血压患者短期、长期 BPV,调整降压药物的使用,从而提高患者对治疗的依从性。

4 与 BPV 相关的靶器官损害及药物治疗

BPV 被认为是心血管控制机制和环境刺激之间的共同作用。研究表明,BPV 值的增加可能是靶器官损害,尤其是血管损害发展的新决定性因素,Parati 等^[19]研究表明,几乎在 24 h 内任何一个血压水平上,靶器官损害的严重程度都随着 BPV 值的升高而增加。Xia 等^[20]曾提到有研究人员分别测量了 33 例未经治疗的高血压受试者的左心室质量指数和尿白蛋白与肌酐比值 (其中左心室质量指数用于评估心脏器官损害,尿白蛋白/肌酐比是肾脏损害的期待指标)来评估靶器官损害的严重程度。一项调查短期 BPV 和左心室质量指数之间相关性的研究表明,血压与左心室质量之间存在微弱的正相关性,高 BPV 甚至可以预测左心室肥厚高血压患者的心血管事件^[21]。

Nwabuo 等^[22]评估了 2 482 例 CARDIA 研究数据发现,长期 BPV 与颈动脉内膜中层厚度存在正相关。王瑞等^[23]通过对受试者进行 BPV 指标、颈动脉超声检查、血管内皮素检测和肱动

脉血压测量,发现 BPV 不仅与颈动脉粥样硬化有关,还与内皮功能有关,BPV 与颈动脉内膜中层增厚,血管内皮紧张素-1 分泌显著相关。研究表明,长期 BPV 引起的亚临床血管改变往往在治疗前就已经发生,可以通过动脉老化标志物及评估动脉僵硬度和内膜中层厚度识别出潜在的高风险患者,从而减少老年高血压患者的心脑血管发病率。

在同时具有高血压和冠状动脉疾病史的高危群体的治疗过程中,随着血压有效控制比率增加,致命和非致命性心血管事件的发生率显著下降,Johansson 等^[24]对芬兰相关疾病人群进行了 7.8 年的随访,结果显示,连续 7 d 家庭自测血压发现的 BPV 是相关不良心血管事件的独立预测因子。而针对大样本高血压患者的队列研究发现,BPV 是脑卒中强烈的预测因素,以往也有大量研究将 BPV 与神经系统表现,包括急性卒中、短暂性脑缺血发作、脑小血管疾病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 和痴呆等进行了关联研究,强调了 BPV 对大脑功能正常的重要性,更有研究认为,BPV 是中年受试者认知障碍高风险的预测因子^[25]。

此外,众多研究还分析了抗高血压药物对 BPV 的作用。LIFE 研究表明,在接受治疗合并左心室肥厚的高血压患者中,长效钙通道阻滞剂可能是减少 BPV 的首选治疗^[26]。目前抗高血压药物治疗的依从性同 BPV 的发生紧密相关,不同类别的抗高血压药物在预防脑卒中的作用存在差异,与其他药物相比,钙通道阻滞剂和非袢利尿剂类药物能够有效降低个体变异性,而血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和 β -肾上腺素能受体阻滞剂则会增加个体变异性。但目前关于抗高血压药物治疗伴随的 BPV 降低是否同心血管风险的相应降低存在关联仍存在争议。

5 小 结

目前,大多数研究仍侧重于老年人 BPV 的影响因素及不良心脑血管事件风险预测,关于老年人高血压患者降压过程中出现的血压波动如直立性低血压、餐后低血压等 BPV 常见现象研究较少。以往有研究显示,BPV 对心血管疾病发病率的预测作用较平均血压更为显著,但大多数研究并不支持 BPV 增加带来的风险大于绝对血压水平,相对于绝对血压水平来讲,BPV 带来的风险普遍认为较小。基于迄今为止公布的数据,大部分 BPV 都侧重于脑卒中风险的研究,很少强调冠状动脉事件、心房颤动或其他心血管疾病,关于具体哪种 BPV 的表现更能准确地估计心血管风险程度尚未获得共识。随着年龄增加,由于血管和心脏特征的改变,BPV 发生率将会进一步增加,高龄老年人群中可能更容易受到日间、间歇性或季节 BPV 增加引起的脑卒中和不良心脏事件风险增加。因此及时识别并有效控制老年人 BPV,将有利于进一步加强老年人血压的个体化精准防控,降低心脑血管事件和死亡的风险,也是今后老年医学面临的重点难题之一。

参考文献

- [1] 刘骏,杜瑞雪,王亮,等. 高血压患者血压变异性临床研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(10): 1103-1105. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2017.10.025.
- [2] Nuckols VR, Holwerda SW, Luehrs RE, et al. Beat-to-Beat blood

- pressure variability in the first trimester is associated with the development of preeclampsia in a prospective cohort: relation with aortic stiffness [J]. *Hypertension*, 2020, 76 (6): 1800-1807. DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.15019.
- [3] 邵胜,王翎,钱惠英. 高龄老年高血压患者动态血压特点[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2019, 21(8): 822-825. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2019.08.010.
- [4] 中国高血压联盟《动态血压监测指南》委员会. 2020 中国动态血压监测指南[J]. 中国循环杂志, 2021,36(4):313-328. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.04.001.
- [5] Huang QF, Yang WY, Asayam K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring to diagnose and manage hypertension [J]. *Hypertension*, 2021, 77 (2): 254-264. DOI:10.1161/hypertensionaha.120.14591.
- [6] Zhou TL, Henry RMA, Stehouwer CDA, et al. Blood pressure variability, arterial stiffness, and arterial remodeling [J]. *Hypertension*, 2018, 72 (4): 1002-1010. DOI: 10.1161/hypertensionaha.118.11325.
- [7] 张婧婧,尹新华. 脉搏波传导速度在高血压靶器官损害中的临床应用进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2019,18(7):544-547. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2019.07.117.
- [8] Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, et al. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (11): 1294-1309. DOI:10.1016/j.jacc.218.05.079.
- [9] Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (7): 848-860. DOI:10.1016/j.jacc.2015.06.1084.
- [10] Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients [J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1045-1060. DOI:10.1161/circresaha.118.313236.
- [11] Rahman M, Pradhan N, Chen ZY, et al. Orthostatic hypertension and intensive blood pressure control; Post-Hoc Analyses of SPRINT [J]. *Hypertension*, 2021, 77(1): 49-58. DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.15887.
- [12] 张彦霞,乔成栋. 老年人餐后低血压治疗的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(3): 421-424. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.03.029.
- [13] 严芳,王宇卉. 帕金森病心血管自主神经功能障碍的病理生理学及其治疗 [J]. 世界临床药物, 2018, 39(7): 458-463. DOI: 10.13683/j.wph.2018.07.005.
- [14] Bombelli M, Fodri D, Toso E, et al. Relationship among morning blood pressure surge, 24-hour blood pressure variability, and cardiovascular outcomes in a white population [J]. *Hypertension*, 2014, 64(5): 943-950. DOI:10.1161/hypertensionaha.114.03675.
- [15] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (19): e127-e248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
- [16] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33): 3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- [17] Rouch L, De Souto Barreto P, Hannon O, et al. Visit-to-Visit blood pressure variability and incident frailty in older adults [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76(8): 1369-1375. DOI:10.1093/gerona/ glab112.
- [18] 中国高血压联盟《家庭血压监测指南》委员会. 2019 中国家庭血压监测指南[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(8): 708-711. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.08.005.
- [19] Parati G, Stergiou GS, Dolan E, et al. Blood pressure variability: clinical relevance and application [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(7): 1133-1137. DOI: 10.1111/jch.13304.
- [20] Xia YF, Liu X, Wu D, et al. Influence of beat-to-beat blood pressure variability on vascular elasticity in hypertensive population [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8394. DOI: 10.1038/s41598-017-08640-4.
- [21] Juhanaja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, et al. Agreement between ambulatory, home, and office blood pressure variability [J]. *J Hypertens*, 2016, 34(1): 61-67. DOI: 10.1097/hjh.0000000000000772.
- [22] Nwabuo CC, Yano Y, Moreira HT, et al. Long-term blood pressure variability in young adulthood and coronary artery calcium and carotid intima-media thickness in midlife: the CARDIA study [J]. *Hypertension*, 2020, 76(2): 404-409. DOI:10.1161/hypertensionaha.120.15394.
- [23] 王瑞,惠红,张晓卉. 长时血压变异性的相关研究进展[J]. 心血管病学进展, 2021, 42(6): 499-502. DOI:10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.06.066.
- [24] Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, et al. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study [J]. *Hypertension*, 2012, 59(2): 212-218. DOI: 10.1161/hypertensionaha.111.178657.
- [25] De Heuse RAA, Tzourio C, Lee EJJ, et al. Association between blood pressure variability with dementia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hypertension*, 2021, 78(5): 1478-1489. DOI:10.1161/hypertensionaha.121.17797.
- [26] Vishram JKK, Dahlöf B, Devereux RB, et al. Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: A LIFE substudy [J]. *J Hypertens*, 2015, 33 (12): 2422-2430. DOI: 10.1097/hjh.0000000000000739.

(收稿日期:2022 - 08 - 26)

(上接 1315 页)

- [48] Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Circulation*, 2020, 141(24): 2031-2034. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703.
- [49] Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary [J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(4): 247-249. DOI:10.1200/JOP.18.00005.
- [50] Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2377-2379. DOI:10.1056/NEJMc1901677.

(收稿日期:2022 - 07 - 11)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.020

综 述

脑脊液 ctDNA 及其他生物标志物在原发中枢神经系统淋巴瘤中的研究进展

蒋皓云, 金祺祺综述 吴重阳审校

基金项目: 甘肃省自然科学基金(18JR3RA320); 兰州大学第二医院“翠英科技创新”面上项目(CY2018-MS07)

作者单位: 730000 兰州大学第二医院血液科

通信作者: 吴重阳, E-mail: wuchy0909@163.com

【摘 要】 原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是一种罕见的原发于中枢神经系统(CNS)的非霍奇金淋巴瘤,病理类型主要为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),具有高侵袭性、高复发率、高病死率等特点,且发病率逐年升高。目前在 PCNSL 的早期检测和筛查、疗效评估、预后监测等方面尚缺乏有效的检测手段。近年来不少国内外研究显示,循环肿瘤 DNA(ctDNA)在肿瘤辅助诊断、分子分型、治疗监测及疗效评估等方面具有广泛的应用价值。血浆 ctDNA 检测指导非小细胞肺癌临床用药已被指南推荐,血浆 ctDNA 在系统性 DLBCL 中也有不少研究,但脑脊液(CSF)ctDNA 在 PCNSL 中报道较少。文章就 PCNSL 患者 CSF 中 ctDNA 及其他潜在生物标志物的研究进展作一综述。

【关键词】 原发中枢神经系统淋巴瘤;脑脊液;循环肿瘤 DNA;生物标志物

【中图分类号】 R733.4

【文献标识码】 A

Research progress of cerebrospinal fluid ctDNA and other biomarkers in primary central nervous system lymphoma

Jiang Haoyun, Jin Qiqi, Wu Chongyang. Department of Hematology, Lanzhou University Second Hospital, Gansu Province, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Wu Chongyang, E-mail: wuchy0909@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Gansu Province (18JR3RA320); General Project of "Cuiying Technological Innovation" of Lanzhou University Second Hospital (CY2018-MS07)

【Abstract】 Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare type of non Hodgkin's lymphoma originating from the central nervous system (CNS). The pathological type is mainly diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), which is characterized by high invasion, high recurrence rate, high mortality, and the incidence rate is increasing year by year. At present, there is still a lack of effective detection means in the early detection and screening of PCNSL, efficacy evaluation, prognosis monitoring, etc. In recent years, many studies at home and abroad have shown that circulating tumor DNA (ctDNA) has extensive application value in tumor auxiliary diagnosis, molecular typing, therapeutic monitoring and efficacy evaluation. Plasma ctDNA detection has been recommended by the guidelines to guide the clinical medication of non-small cell lung cancer. There are also many studies on plasma ctDNA in systematic DLBCL, but few reports on cerebrospinal fluid (CSF) ctDNA in PCNSL. This article reviews the research progress of ctDNA and other potential biomarkers in CSF of PCNSL patients.

【Key words】 Primary central nervous system lymphoma; Cerebrospinal fluid; Circulating tumor DNA; Biomarkers

作为一种肿瘤来源的碎片化游离 DNA,循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)在外周血中富集,并可反映整个肿瘤基因组的信息。其检测方法从 PCR 技术到 NGS 和 ddPCR 技术的转变,使得 ctDNA 定量检测的准确性得到明显提高。通过监测实体肿瘤血浆 ctDNA 来构建的基因图谱,不仅弥补了组织评估肿瘤相关基因改变的不足,并已被证明在实体肿瘤早期识别与诊断、肿瘤分子异质性评估、靶向治疗的遗传决定因素的鉴定、肿瘤动力学监测、早期治疗反应评估和微小残留监测、肿瘤耐药性演变的及时评估、疾病进展监测等方面具

有广泛潜力。尽管目前血浆 ctDNA 不是系统性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的常规监测指标,但是血浆 ctDNA 在系统性 DLBCL 的治疗前、治疗中及治疗后均有不少探究。已有报道发现,中枢神经系统肿瘤的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中,富含表征肿瘤特征的多种生物标志物。本文就 CSF 中 ctDNA 及其他潜在生物标志物在 PCNSL 中的研究进展进行综述,为这种微创性检测方式在 PCNSL 患者中的合理、规范应用提供参考,以期进一步提高 PCNSL 患者的诊断、疗效监测及预后判断。

1 原发中枢神经系统淋巴瘤

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)被定义为仅累及脑、脊髓、软脑膜及眼的结外非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL), 占有原发性中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤的 2%, 其发病率为 0.5/10 万, 约 90% 以上的 PCNSL 在组织学上被归类为 DLBCL^[1], 与系统性 DLBCL 比较, PCNSL 表现出更具侵袭性的生长模式, 并且预后较差, 5 年和 10 年生存率分别为 29.9% 和 22.2%^[2]。原发性玻璃体视网膜淋巴瘤(primary vitreoretinal lymphoma, PVRL)是 PCNSL 的一个特殊亚型, 年发病率为 0.46/10 万^[3], PVRL 肿瘤最初仅出现在眼内, 病变早期可在玻璃体和视网膜内查找到淋巴瘤细胞, 随着疾病进展可累及到颅内, PVRL 患者中脑部受累者可高达 80%^[3]。

PCNSL 的临床表现主要与病灶累及的部位呈多灶性相关, 其常见症状包括认知功能障碍、人格改变、精神运动减慢和定向障碍^[4-5]。MR 是目前首选的影像学筛查手段, 其诊断金标准仍然是立体定向活检术, 并行组织病理学和免疫组织化学染色, 然而立体定向活检的不足包括: (1) 具有创伤性, 据报道出血率约 4%, 病理学诊断阴性率为 8%~9%^[6]; (2) 大约 1% 的脑活检手术存在严重的并发症, 包括血肿、癫痫发作和脑水肿及活检相关死亡^[6]; (3) 在某些情况下, 由于肿瘤位置较深(脑干)或病灶较小, 活检难度大; (4) 临床中通常使用类固醇来控制 PCNSL 患者症状, 而皮质醇可能导致肿瘤体积短期内缩小, 甚至消失, 降低立体定位活检的成功率。因此, 对于临床上高度怀疑 PCNSL, 但又不适合行立体定向活检的高危患者, 迫切需要一种非侵入性的检测及预测手段来弥补立体定向活检术的不足, 以辅助 PCNSL 患者的诊断, 同时结合 CSF 的微创检查, 提高患者的疗效监测及预后判断。

2 ctDNA 概述

循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA) 指由肿瘤细胞产生并释放到外周血液循环(或脑脊液、尿液、腹腔液、唾液、胃液等)的游离 DNA, 携带包括基因点突变、拷贝数异常、染色体异常等多种肿瘤遗传信息^[7], 克服肿瘤的时间、空间异质性。检测 ctDNA 技术的能力与肿瘤负荷相关, 传统 PCR、ddPCR 通过靶向检测多种等位基因, 提高了分析灵敏度^[8-9]; NGS 非靶向识别拷贝数异常、单核苷酸取代和结构重排, 不断改进的 NGS 技术, 例如 Safe-SeqS、CAPP-seq 等大大提高了 ctDNA 检测的准确度和灵敏度^[10-11]; 还有针对特定的基因点突变的实时 PCR^[12]、用于结直肠癌筛查的 Epiprocolon-Septin9 甲基化检测^[13]等多种检测方法。用于评估具有 EGFR 抗性或 EGFR 致敏突变的 ctDNA 检测已经进入临床实践, 被指南推荐指导非小细胞肺癌治疗^[14-15]。不少研究通过定性和定量分析肿瘤患者血液、脑脊液、尿液等体液中 ctDNA, 强调了其作为指导肿瘤临床决策(包括辅助诊断、预后预测、疗效评估、疾病监测等)的生物标志物的潜力^[16-21]。

液体活检(liquid biopsy)是指利用血浆、尿液、唾液、CSF 等体液中的生物标志物来分析肿瘤的技术, 因其微创、可重复检测性在实体肿瘤及淋巴瘤中受到广泛关注。目前常用的可用

于液体活检的生物标志物有循环肿瘤细胞、ctDNA 和外泌体等。而 ctDNA 检测因其可实时反映肿瘤负荷及基因组信息, 因此常被认为是反映肿瘤特性的可靠指标。约 90% 以上的 PCNSL 病理类型为 DLBCL, 血浆 ctDNA 的价值在系统性 DLBCL 患者治疗前、治疗中、治疗完成后已有探究, 持续动态监测治疗前后及治疗期间 ctDNA 的变化, 可以提供患者肿瘤分子遗传学的整体情况, 这种遗传演变包括治疗过程中突变谱的动态变化, 以及因选择某种靶向治疗而出现的异质性^[22-26]。这种在分子水平上对靶向药物获得性耐药机制的理解可用于规划药物治疗组合, 以抑制导致治疗失败的克隆扩增, 从而延缓疾病进展或复发。在血浆 ctDNA 的应用中, 已被证实主要有以下 2 个因素影响其检测灵敏度: (1) ctDNA 的浓度: ctDNA 通常需要在大量脱落的正常 DNA 中检测出肿瘤 DNA, 包括肿瘤代谢体积、淋巴瘤恶性程度和肿瘤负荷等多种因素会影响 ctDNA 浓度^[27-28]; (2) ctDNA 检测方法: 如上所述, 不同的检测技术使得 ctDNA 检测的准确度和灵敏度提升。

3 ctDNA 及其他生物标志物与 PCNSL

3.1 脑脊液 ctDNA 已有研究发现, 原发于中枢神经系统(包括位于脑实质、深部脑组织及脊髓)的肿瘤, 其肿瘤细胞可将 DNA 脱落于 CSF 中, 分析经纯化 CSF 中的 DNA 可获得肿瘤的特异性突变。另外, 部分初诊的 PVRL 患者若有 CNS 侵犯, CSF 中也有可能检测到 ctDNA。PCNSL 的发生与多种分子信号改变有关, 多种基因异常表达最终导致 B 细胞增殖、分化失控及凋亡受损。目前已经描述的各种 PCNSL 的发病机制, 包括 NF- κ B、JAK/STAT、TLR 和 BCR 信号通路的失调。并且涉及到的常见突变基因包括 MYD88、CD79b、CARD11 等, 具体描述如下。

研究发现, 40%~80% PCNSL 患者的 NF- κ B 通路基因(如 MYD88、CD79b)发生改变, NF- κ B 是 BCR 信号转导的下游通路。约 58% 的 PCNSL 患者可检测到 MYD88 突变^[29-30], c.794T>C(L265P)的单个碱基取代导致氨基酸从亮氨酸变为脯氨酸, p.L265P 氨基酸取代是 CNS 淋巴瘤中最常见的 MYD88 突变^[31]。MYD88 L265P 取代在非血液系统 CNS 肿瘤的组织中几乎未被检测到^[32], Ferreri 等^[33]发现 CSF 中 MYD88 L265P 突变状态区分新诊断 PCNSL 与其他 CNS 疾病的敏感度和特异度分别为 72% 和 99%, 这表明该突变是 PCNSL 鉴别诊断的敏感、特异标志物; 此外, MYD88 L265P 对玻璃体视网膜淋巴瘤的诊断有 100% 的特异性^[34]。陈锐等^[35]报道 CSF 中 MYD88 L265P 突变与 PCNSL 患者的短无进展生存时间(PFS)相关, 是提示预后不良的因素。另外, 已有研究报道了 CSF 中 ctDNA 的消除与 PCNSL 患者的持续治疗反应相关^[36]。这使得 MYD88 L265P 突变成为目前唯一在液体活检分析中明显可行的分子标记。

CD79b 是 BCR 近端衔接子, BCR 能引发细胞内相关信号生成的关键是免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM), ITAM 是含 CD79a 和 CD79b 的 BCR 复合体中高度保守的多肽。8%~23% 的系统性 DLBCL 中存在 CD79b 突变, 且多见于 ABC 亚型^[29,37]。据报道 CD79b 的突变频率在 PCNSL 中高达 83%^[38], 明显高于系统性 DLBCL; 此外, CD79b 和 MYD88 基因在 PCNSL 中经常发生共突变^[39],

这可作为 PCNSL 的分子特征。CD79b 突变对于 PCNSL 的预后影响仍存在争议^[29,40],但相关研究均是基于组织样本进行突变基因检测。此外,对于其动态监测在 PCNSL 病程中的意义仍需进一步探究。到目前为止,几乎没有发现 CSF 中 CD79b 突变在 PCNSL 的相关分析。

CARD11 是一种支架蛋白,位于 BCR 信号通路上,介导获得性免疫。CARD11 突变是 ABC 亚型系统性 DLBCL 的常见突变,与 NF- κ B 的持续激活相关^[41],据报道 CARD11 突变及其蛋白过表达(免疫组化)与系统性 DLBCL 的不良预后相关^[42]。CARD11 在 PCNSL 的突变频率不等(18%~30%)^[38],但是目前尚未报道 CARD11 监测在 PCNSL 预后方面的附加价值,其在液体活检中的意义也有待探索。因 CARD11 位于 BCR 信号通路下游,其研究的一个前景在于预测药物反应,MYD88 突变联合监测 CARD11 突变判断 PCNSL 患者对布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂的反应性可作为其应用方向之一^[43]。

在有关 PCNSL 基因突变谱的研究中,还有影响其他通路的基因如 MYC、EVT6、PIM1、TOX 等。MYC 是一种原癌基因,其蛋白是一种多功能转录因子,可调节涉及多种生物过程的许多基因,包括细胞生长分化、增殖和凋亡,既往研究表明,MYC 信号可以使肿瘤微环境失调并逃避宿主免疫反应^[44]。尹文娟等^[45]发现 MYC 基因拷贝数增加为不良预后因素,在 Gomes Candido Reis 等^[46]的报告中,MYC 基因表达和蛋白质表达之间存在中度相关性(κ 0.41~0.60),且 MYC 过表达与 PCNSL 患者不良预后相关。陈红^[47]研究结果也发现 MYC 蛋白表达 $\geq$ 40% 是 PCNSL 患者的独立预后因素。

EVT6 是一种转录抑制因子,在造血及细胞恶变中起作用,6%~21% 的 PCNSL 患者发生了 EVT6 突变;PIM1 是体细胞超突变靶点,多项研究报道了其在 PCNSL 的突变频率从 3%~71% 不等^[48]。TOX 基因在 B 细胞分化和 T 细胞发育中起作用,大多数研究报道了该基因的纯合缺失,在 PCNSL 中的频率范围为 3%~30%^[49]。到目前为止,还没有针对上述基因的靶向治疗,它们在液体活检中的作用尚待进一步探究。

PCNSL 发病率较低,但疗效差且易复发,目前该疾病缺少显著有效的治疗方案,但随着新型检测技术的出现及对 PCNSL 病理生理学的深入了解,针对上述基因靶点的检测,新的靶向药物及联合治疗方案不断涌现。另外,疗程中动态监测基因突变负荷及克隆演变,有助于早期识别复发;同时,这种在分子水平上对靶向药物获得性耐药机制的理解可用于规划药物治疗组合,及时调整治疗方案延缓疾病复发或进展,有助于改善患者预后。

3.2 其他生物标志物

3.2.1 miRNA:微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是相对较小的非编码 RNA,长度为 18~24 个核苷酸,通过与靶标 mRNA 结合来抑制转录后基因表达,从而触发降解或翻译下调,参与细胞增殖、分化、代谢、凋亡和肿瘤发生等多种生物学过程。有研究表明,miR-125a、miR-125b、miR-17-92 簇(包括 miR19b 和 miR-92a)和 miR-155 在系统性 DLBCL 的发病机制中有显著的

影响^[50]。Baraniskin 等^[51]发现,与其他 CNS 疾病患者相比,PCNSL 患者 CSF 中 miR-15b、miR-19b、miR-21、miR-92a、miR-106b 和 miR-204 浓度升高;且 CSF 中 miR-21 升高的患者,miR-19b 和 miR-92a 也同时升高。所以,将上述 3 种 miRNA 联合,诊断 PCNSL 的特异度和敏感度分别为 96.7%、95.7%。CSF 中 miRNA 的浓度与治疗 and 随访期间的 PCNSL 疾病状态显著相关,证明它有作为治疗监测和随访生物标志物的能力^[52]。这些数据表明,CSF 中 miRNA 有可能用作 PCNSL 的非侵入性诊断生物标志物。另外,CSF 中 miRNA 与其他潜在生物标志物(MYD88、白介素 10 等)联合,可进一步提高诊断的敏感度及特异度。随着时间和检测手段的改进,CSF 中 miRNA 在 PCNSL 微创诊断的临床应用价值可能会得以实现。

3.2.2 IL-10 和 IL-6:研究发现,白介素 10(interleukin 10, IL-10)及其受体在 PCNSL 中过度表达,IL-10 作为一种参与炎症反应和免疫抑制的细胞因子,在淋巴瘤的发生和发展中发挥不同的作用,并且可调节细胞的生长和分化。IL-6 是一种多效性细胞因子,促进淋巴细胞的生长并调节免疫功能^[53]。Nguyen-Them 等^[54]发现,PCNSL 患者 CSF 中 IL-10 和 IL-6 水平明显高于其他 CNS 肿瘤。依据 CSF 中 IL-10 水平设取不同截断值,可发现其诊断敏感度及特异度不同,敏感度为 65.4%~94.7%、特异度为 88.9%~100%。Song 等^[55]分析了 22 例 PCNSL 患者的 CSF 样本,将 IL-10 临界值设定为 8.2 ng/L 时,诊断敏感度和特异度分别为 95.5% 和 96.1%;同时,将 CSF 中 IL-10/IL-6 比值取 0.72 时,可将敏感度提高到 95.5%,特异度提高到 100.0%。赵晖等^[56]发现 IL-10 的临界值选择 8.47 时,诊断敏感度和特异度分别为 48.9%、95.6%,IL-10/IL-6 的临界值选择 1.38 时,诊断敏感度可提升至 73.3%,特异度为 64.8%。CSF 中 IL-10、IL-6 可能成为 PCNSL 诊断的有效指标,但是有效的截断值尚待统一。此外,脑脊液 IL-10 的变化与病程相关,并且可早于影像学预测复发或进展^[57]。由于血脑屏障,相较于血清 IL-10、IL-6 检测,CSF 中 IL-10、IL-6 水平的变化更能反映肿瘤状态,CSF 中 IL-10、IL-6 或许可成为预后预测和动态监测的微创指标。

4 小结

总之,对于临床上高度怀疑 PCNSL,但不适合行立体定向活检的患者,及早进行 CSF 中 ctDNA 检测,同时联合其他生物标志物(IL-10、IL-10/IL-6、miRNA),能够提高诊断的精确度,以免治疗延误。同时,对于临床上已经确诊的患者,通过动态监测 CSF 中 ctDNA 的变化,可及时、及早帮助临床指导治疗、进行疗效监测及早期预测复发等。然而,CSF 中 ctDNA 检测仍然存在诸如有效临界值的设定、作出临床决定的最佳时间点等争议,因此临床中心之间的合作、检测精确性的提高及更多创新性临床试验的开展,将是提高液体活检技术在 PCNSL 临床效用的关键。

参考文献

- [1] Dandachi D, Ostrom QT, Chong I, et al. Primary central nervous system lymphoma in patients with and without HIV infection: a multicenter study and comparison with U. S national data[J]. Cancer Causes & Control, 2019, 30(5): 477-488. DOI: 10.1007/s10552-019-01144-8.

- [2] Low S, Han CH, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2018, 11:1756286418793562. DOI:10.1177/1756286418793562.
- [3] Citterio G, Reni M, Gatta G, et al. Primary central nervous system lymphoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 113:97-110. DOI:10.1016/j.critrevonc. 2017. 03. 019.
- [4] Grommes C, Rubenstein JL, Deangelis LM, et al. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma[J]. Neuro Oncol, 2019, 21(3):296-305. DOI:10.1093/neuonc/now192.
- [5] Grommes C, Deangelis LM. Primary CNS lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(21):2410-2418. DOI: 10.1200/JCO. 2017. 72. 7602.
- [6] Malone H, Yang J, Hershman DL, et al. Complications following stereotactic needle biopsy of intracranial tumors[J]. World Neurosurg, 2015, 84(4):1084-1089. DOI:10.1016/j.wneu. 2015. 05. 025.
- [7] Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, et al. Liquid biopsy: Monitoring cancer-genetics in the blood[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10(8):472-484. DOI:10.1038/nrclinonc. 2013. 110.
- [8] Franczak C, Filhine-Tresarrieu P, Gilson P, et al. Technical considerations for circulating tumor DNA detection in oncology[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2019, 19(2):121-135. DOI: 10.1080/14737159. 2019. 1568873.
- [9] Postel M, Roosen A, Laurent-Puig P, et al. Droplet-based digital PCR and next generation sequencing for monitoring circulating tumor DNA: a cancer diagnostic perspective[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2018, 18(1):7-17. DOI:10.1080/14737159. 2018. 1400384.
- [10] Newman AM, Bratman SV, To J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage[J]. Nat Med, 2014, 20(5):548-554. DOI:10.1038/nm. 3519.
- [11] Volekmar AL, Sultmann H, Riediger A, et al. A field guide for cancer diagnostics using cell-free DNA: From principles to practice and clinical applications[J]. Genes Chromosomes & Cancer, 2018, 57(3):123-139. DOI:10.1002/gcc. 22517.
- [12] Wu YL, Zhou C, Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study[J]. Ann Oncol, 2015, 26(9):1883-1889. DOI:10.1093/annonc/mdv270.
- [13] Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(28):5086-5096. DOI:10.3748/wjg. v23. i28. 5086.
- [14] Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A statement paper from the IASLC[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(9):1248-1268. DOI: 10.1016/j.jtho. 2018. 05. 030.
- [15] Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(3):323-358. DOI: 10.1016/j.jtho. 2017. 12. 001.
- [16] Wan JM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: Towards implementation of circulating tumour DNA[J]. Nature Reviews Cancer, 2017, 17(4):223-238. DOI:10.1038/nrc. 2017. 7.
- [17] Choucair K, Mattar BI, Van Truong Q, et al. Liquid biopsy-based precision therapy in patients with advanced solid tumors: A real-world experience from a community-based oncology practice[J]. Oncologist, 2022, 27(3):183-190. DOI:10.1093/oncolo/oyac007.
- [18] Cheng FF, Su L, Qian C. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(30):48832-48841. DOI:10.18632/oncotarget. 9453.
- [19] Siravegna G, Mussolin B, Venesio T, et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology[J]. Annals of Oncology, 2019, 30(10):1580-1590. DOI:10.1093/annonc/mdz227.
- [20] Scholer LV, Reinert T, Orntoft MW, et al. Clinical implications of monitoring circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2017, 23(18):5437-5445. DOI: 10.1158/1078-0432. Ccr-17-0510.
- [21] Seremet T, Jansen Y, Planken S, et al. Undetectable circulating tumor DNA (ctDNA) levels correlate with favorable outcome in metastatic melanoma patients treated with anti-PD1 therapy[J]. Journal of Translational Medicine, 2019, 17(1):303. DOI: 10.1186/s12967-019-2051-8.
- [22] Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ, et al. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma[J]. Blood Adv, 2018, 2(13):1595-1607. DOI:10.1182/bloodadvances. 2017014845.
- [23] Alig S, Macaulay CW, Kurtz DM, et al. Short diagnosis-to-treatment interval is associated with higher circulating tumor dna levels in diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(23):2605-2616. DOI:10.1200/JCO. 20. 02573.
- [24] Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(28):2845-2853. DOI: 10.1200/JCO. 2018. 78. 5246.
- [25] Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Dynamic monitoring of circulating tumor DNA in non-Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2016, 127(25):3127-3132. DOI:10.1182/blood-2016-03-635219.
- [26] Scherer F, Kurtz DM, Newman AM, et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(364):364ra155. DOI:10.1126/scitranslmed. aai8545.
- [27] Delfau-Larue MH, Van Der Gucht A, Dupuis J, et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma[J]. Blood Adv, 2018, 2(7):807-816. DOI:10.1182/bloodadvances. 2017015164.
- [28] Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: A correlative biomarker study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(5):541-549. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70106-3.
- [29] Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphoma.

- phomas [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2016, 42 (3): 279-290. DOI: 10.1111/nan.12259.
- [30] Fukumura K, Kawazu M, Kojima S, et al. Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 (6): 865-875. DOI: 10.1007/s00401-016-1536-2.
- [31] Zhou Y, Liu W, Xu Z, et al. Analysis of genomic alteration in primary central nervous system lymphoma and the expression of some related genes [J]. *Neoplasia*, 2018, 20 (10): 1059-1069. DOI: 10.1016/j.neo.2018.08.012.
- [32] Hattori K, Sakata-Yanagimoto M, Okoshi Y, et al. MYD88 (L265P) mutation is associated with an unfavourable outcome of primary central nervous system lymphoma [J]. *British Journal of Haematology*, 2017, 177 (3): 492-494. DOI: 10.1111/bjh.14080.
- [33] Ferreri AJM, Calimeri T, Lopodote P, et al. MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study [J]. *British Journal of Haematology*, 2021, 193 (3): 497-505. DOI: 10.1111/bjh.17357.
- [34] Kalogeropoulos D, Vartholomatos G, Mitra A, et al. Primary vitreoretinal lymphoma [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2019, 33 (1): 66-80. DOI: 10.1016/j.sjopt.2018.12.008.
- [35] 陈锐, 马晶晶, 王迪, 等. 脑脊液 MyD88L265P 基因突变对原发性中枢神经系统淋巴瘤预后的影响 [J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45 (1): 51-57. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20211114-00712.
- [36] Grommes C, Tang SS, Wolfe J, et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 133 (5): 436-445. DOI: 10.1182/blood-2018-09-875732.
- [37] Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Nat Genet*, 2011, 43 (9): 830-837. DOI: 10.1038/ng.892.
- [38] Braggio E, Van Wier S, Ojha J, et al. Genome-wide analysis uncovers novel recurrent alterations in primary central nervous system lymphomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (17): 3986-3994. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2116.
- [39] Poulain S, Boyle EM, Tricot S, et al. Absence of CXCR4 mutations but high incidence of double mutant in CD79A/B and MYD88 in primary central nervous system lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170 (2): 285-287. DOI: 10.1111/bjh.13293.
- [40] Zhou J, Zuo M, Li L, et al. PIM1 and CD79B mutation status impacts the outcome of primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 824632. DOI: 10.3389/fonc.2022.824632.
- [41] Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Nature*, 2010, 463 (7277): 88-92. DOI: 10.1038/nature08638.
- [42] Bu R, Bavi P, Abubaker J, et al. Role of nuclear factor-kappaB regulators TNFAIP3 and CARD11 in Middle Eastern diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53 (10): 1971-1977. DOI: 10.3109/10428194.2012.668286.
- [43] Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib unmasks critical role of Bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma [J]. *Cancer Discovery*, 2017, 7 (9): 1018-1029. DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-17-0613.
- [44] Dhanasekaran R, Deutzmann A, Mahad-Fernandez WD, et al. The MYC oncogene - the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19 (1): 23-36. DOI: 10.1038/s41571-021-00549-2.
- [45] 尹文娟, 朱秀, 杨海燕, 等. 原发中枢神经系统弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中 bcl-2、C-MYC 基因异常、蛋白表达及治疗方案选择对患者预后的影响 [J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47 (1): 32-38. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.01.007.
- [46] Gomes Candido Reis D, Levy D, Lage L, et al. New genetic prognostic biomarkers in primary central nervous system lymphoma (PCNSL) [J]. *Brain Behav*, 2021, 11 (4): e02061. DOI: 10.1002/brb3.2061.
- [47] 陈红. C-myc 及 Bcl-2 蛋白表达在原发中枢神经系统淋巴瘤中的临床意义 [D]. 福州: 福建医科大学, 2018.
- [48] Chapuy B, Roemer MM, Stewart C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas [J]. *Blood*, 2016, 127 (7): 869-881. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673236.
- [49] Braggio E, Van Wier S, Ojha J, et al. Genome-wide analysis uncovers novel recurrent alterations in primary central nervous system lymphomas [J]. *Clinical Cancer Research*, 2015, 21 (17): 3986-3994. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-14-2116.
- [50] Mazan-Mamczarz K, Gartenhaus RB. Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [J]. *Leuk Res*, 2013, 37 (11): 1420-1428. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.08.020.
- [51] Baraniskina A, Kuhnhen J, Schlegel U, et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system [J]. *Blood*, 2011, 117 (11): 3140-3146. DOI: 10.1182/blood-2010-09-308684.
- [52] Baraniskina A, Kuhnhen J, Schlegel U, et al. MicroRNAs in cerebrospinal fluid as biomarker for disease course monitoring in primary central nervous system lymphoma [J]. *J Neurooncol*, 2012, 109 (2): 239-244. DOI: 10.1007/s11060-012-0908-2.
- [53] Ungureanu A, Le Garff-Tavernier M, Costopoulos M, et al. CSF interleukin 6 is a useful marker to distinguish pseudotumoral CNS inflammatory diseases from primary CNS lymphoma [J]. *J Neurol*, 2021, 268 (8): 2890-2894. DOI: 10.1007/s00415-021-10453-5.
- [54] Nguyen-Them L, Costopoulos M, Tanguy ML, et al. The CSF IL-10 concentration is an effective diagnostic marker in immunocompetent primary CNS lymphoma and a potential prognostic biomarker in treatment-responsive patients [J]. *European Journal of Cancer*, 2016, 61: 69-76. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.080.
- [55] Song Y, Zhang W, Zhang L, et al. Cerebrospinal fluid IL-10 and IL-10/IL-6 as accurate diagnostic biomarkers for primary central nervous system large B-cell lymphoma [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38671. DOI: 10.1038/srep38671.
- [56] 赵晖, 李斌, 宋蓓, 等. 脑脊液实验室检测在原发性中枢神经系统淋巴瘤诊断中的价值探讨 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44 (1): 55-60. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200825-00688.
- [57] 邹东梅. 脑脊液生物标志物在原发中枢神经系统淋巴瘤及原发颅内淋巴瘤中的应用价值研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 12. 021

综 述

肠道菌群在心脑血管疾病中的作用研究进展

肖佳璇综述 刘旺华审核

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473567); 湖南省中医药科研计划重点项目(202008, 2021013); 湖南省高校创新平台开放基金项目(20K097)

作者单位: 410208 长沙, 湖南中医药大学中医学国内一流建设学科(肖佳璇、刘旺华); 湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室(肖佳璇、刘旺华); 湖南中医药大学中医心肺病证辨证与药膳食疗重点研究室(刘旺华)

通信作者: 刘旺华, E-mail: 595413533@qq. com

【摘 要】 肠道菌群是存在于人体肠道内的正常微生物, 对人体的生理和代谢稳态有着重要作用。近年来, 随着科研人员对肠道菌群研究的不断深入, 发现其除与消化系统疾病有着密切关系外, 同时对循环、神经、呼吸、内分泌等系统疾病的发生与转化也有一定的作用。文章重点探索了肠道菌群及其代谢产物在心脑血管疾病中的作用, 并对其近年来的研究进展进行综述, 为肠道菌群作为心脑血管疾病治疗靶点的干预研究提供新的科研思路。

【关键词】 心脑血管疾病; 肠道菌群; 作用机制; 代谢产物

【中图分类号】 R541; R743

【文献标识码】 A

Research progress on the role of intestinal flora in cardiovascular and cerebrovascular diseases Xiao Jiaxuan, Liu Wanghua. The Domestic First-class Discipline Construction Project of Chinese Medicine of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan Province, Changsha 410208, China

Corresponding author: Liu Wanghua, E-mail: 595413533@qq. com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81473567); The Key Project of the Scientific Research Plan of Traditional Chinese Medicine in Hunan Province (202008, 2021013); Hunan Provincial University Innovation Platform Opening Fund Project (20K097)

【Abstract】 Intestinal microflora is a normal microorganism existing in human intestine, which plays an important role in human physiology and metabolic stability. In recent years, with the continuous deepening of research on intestinal flora by researchers, it is found that it has a close relationship with digestive system diseases, and also has a certain role in the occurrence and transformation of circulatory, nervous, respiratory, endocrine and other system diseases. This article focuses on exploring the role of intestinal flora and its metabolites in cardiovascular and cerebrovascular diseases, and reviews its research progress in recent years, providing new scientific ideas for the intervention research of intestinal flora as a therapeutic target of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

【Key words】 Cardiovascular and cerebrovascular diseases; Intestinal flora; Mechanism of action; Metabolites

人体的胃肠道系统内生存着数量巨大、种类丰富的微生物, 这些微生物被统称为肠道菌群。正常人的肠道菌群以厚壁菌门和拟杆菌门最为常见^[1]。根据肠道菌群对宿主利弊关系的不同, 可将其细分为三类, 即病原菌、益生菌和中性菌^[2]。这些菌群在肠道内构成一个庞大而复杂的生态系统。正常的微生物群在与宿主长期进化后形成了相互依存、相互限制的动态平衡系统。当身体或外部环境发生变化时, 肠道微生物系统失衡, 导致生理组合的破坏及病理组合的形成, 并促进多种疾病的发生发展^[3]。许多研究表明^[4-5], 肠道菌群不仅在胃肠道内维持其免疫稳态平衡、参与各种核心的生理病理活动, 同时其平衡状态的变化而引发的促炎性状态会导致多个系统疾病的发生。本文对肠道菌群及其代谢产物在心脑血管疾病中的作用进行综述。

1 肠道菌群与心血管系统疾病

心血管疾病又可称为循环系统疾病, 常由于动脉粥样硬化、高血压、高脂血症等高危因素导致心脏和组织器官发生疾病。心血管疾病的特征是高发病率、高残疾率和高病死率, 因此, 对于心血管疾病预防和治疗的研究迫在眉睫。随着研究的不断拓展与深入, 肠道菌群在心血管疾病中的作用逐渐展现。

1.1 冠心病 冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病, 动脉粥样硬化是心血管疾病进程中一个重要的病理生理过程。除了肥胖、年龄、高血压、遗传因素等冠心病常见危险因素外, 有学者发现肠道菌群的变化可能是影响冠心病的一个重要因素, 且肠道微生物代谢紊乱可能是导致该病恶化的主要原因之一^[6]。在 Jie 等^[7]研究中发现, 冠心病患者的链球菌与大肠埃希菌的相对丰度都有所增加, 拟杆菌属细菌与普雷沃菌属的相

对丰度均显著减少。而肠道菌群的变化可能是诱发冠心病炎症因子、糖脂代谢指标等产生明显变化的一个主要因素,也是冠心病逐渐恶化的一个重要因素^[8]。当肠道微生物的代谢发生紊乱时,肠道菌群会参与氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)的代谢,该化合物会促进血栓与动脉粥样硬化的生成,并加重心血管疾病^[9]。有学者对接受过冠状动脉造影的 4 007 例患者进行研究,发现 TMAO 水平的升高预示着发生心血管疾病的风险增加^[10]。越来越多的证据表明,TMAO 与冠心病关系密切,可以通过多种方式促进冠心病的产生与演变,如提高血浆胆固醇、加强促炎性细胞因子表达等途径^[11]。

1.2 心力衰竭 心力衰竭几乎是所有心血管疾病的终末阶段,是心血管疾病研究的重点之一。近几年,有研究显示^[12],心力衰竭患者的肠道微生物群落出现细菌黏附增大、拥有黏膜生物膜的细菌过度生长等改变。Cui 等^[13]的研究发现,充血性心力衰竭患者的肠道菌群组成与健康人的明显不同,主要表现为充血性心力衰竭患者活泼瘤胃球菌含量增多,普拉梭菌含量减少。有研究发现^[14-15],肠道菌群的代谢物 TMAO 和短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)等在心力衰竭发病中也发挥着一定的作用,TMAO 可以通过诱导心肌纤维化、心肌细胞肥大、血管炎性反应及心脏线粒体功能的障碍,从而使心力衰竭的进展加重;SCFA 减少促进内毒素向血液循环的转移,最终导致心力衰竭的发生。以上均为从肠道菌群诊治心力衰竭提供了新思路。

1.3 高血压 高血压是以体循环动脉血压增高为主要特征,同时可伴有多个器官的功能或器质性损害,对于人类健康有极大的威胁。在我国,高血压的发病率为 27% 左右,所以对于高血压疾病诊治和预防的研究刻不容缓^[12]。研究表明,高血压患者肠道菌群的结构与健康人有显著的差异^[16]。Yang 等^[17]的研究发现,在高血压大鼠中,肠道菌群微生态的多样性、均匀性与丰富度明显降低,而厚壁菌与拟杆菌的比例有所增加,提示高血压与肠道微生物菌群失调有关。此外,人体肠道内的微生物所产生的代谢物如 SCFA 等,可以通过肠道的上皮细胞进入循环,并作用于身体的其他细胞或组织中的特定受体,从而调节血压,同时当机体长期摄入高盐的饮食则会使肠道菌群的结构发生改变,进而影响 SCFA 的产生,促进高血压的发展^[15,18]。对于肠道菌群的另一代谢物脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)来说,有研究显示其炎性效应可以导致血压的升高^[19]。总之,肠道菌群在高血压中有着不可忽视的作用,肠道菌群代谢的紊乱、肠黏膜屏障的破坏、SCFA 和炎性反应等都对高血压的产生与演变发挥着不容小觑的作用,但对于其发生发展机制的临床研究未来还需进一步加强^[20]。

2 肠道菌群与脑血管神经疾病

脑血管疾病是发生在脑部血管,因颅内血液循环障碍而造成脑组织损害的一组疾病。脑血管疾病的发生通常伴随中枢神经系统的损害,临床主要以肌肉张力异常、感觉障碍和意识障碍等为主。而肠道菌群对于脑血管神经系统的生理病理都有着至关重要的作用,它既可以通过微生物—肠道—脑轴穿透血脑屏障对脑血管产生作用,同时还可通过参加宿主神经系统的生理活动,使脑血管、神经发生炎性反应,导致脑血管神经

系统疾病的发生与演变^[21]。

2.1 脑卒中 脑卒中是一种急性脑血管疾病,可以分为缺血性和出血性脑卒中。其中,缺血性脑卒中最为常见^[8]。肠道菌群在脑卒中,尤其是在缺血性脑卒中疾病中发挥着重要作用。肠道菌群对于缺血性脑卒中的作用是双向的,肠道微生物既能导致该疾病的产生与演变,同时又可能因卒中进程的进展而改变自身的构成^[22]。Yamashiro 等^[23]通过对 41 例缺血性脑卒中患者和 40 例健康人的肠道菌群进行多重分析,发现缺血性脑卒中患者的奇异菌属与瘤胃乳酸杆菌在肠道微生态结构中的占比明显升高,而沙克乳酸杆菌亚群的占比降低。对于肠道代谢产物而言,革兰阴性菌产生的 LPS 能激活 Toll 样受体 4(Toll-like receptors, TLR4),并通过下游 MEK3-KLF2/4 通路诱发血管畸形,促进脑卒中的发生^[24]。脑卒中的危险因素之一就是动脉粥样硬化,而肠道菌群代谢物 TMAO 与动脉粥样硬化关系密切。可见,肠道菌群在脑卒中发病的过程中可以通过影响 TMAO 水平、炎性反应等方面发挥作用^[25-28]。

2.2 脑动静脉畸形 脑动静脉畸形又称脑血管瘤,主要由非正常发育的供血动脉与引流静脉衔接形成短路造成畸形血管团、血流动力学紊乱导致^[29-31]。临床上常表现为颅内出血、癫痫和进行性神经功能障碍等,因其较高的致残率和致死率,对于该病治疗及干预措施的研究越来越迫切。研究人员通过动物模型证明微生物群在脑动静脉畸形的病理生理学和发病机制中发挥着关键作用^[32-33]。Shikata 等^[34]在动脉瘤小鼠模型中使用抗生素来减少肠道微生物群,随着肠道菌群的减少,巨噬细胞的浸润和炎性细胞因子的分泌减少,进而动脉瘤诱导也大大降低。脑海绵状血管畸形是一种常见的脑血管畸形,可导致出血性脑卒中和癫痫发作^[35],Tang 等^[36]研究表明,细菌或 LPS 刺激 TLR4 可以加速脑海绵状血管畸形的形成,而使用无菌小鼠和抗生素可以预防脑海绵状血管畸形的形成。这些研究表明,肠道菌群可以通过调节局部炎性反应来影响颅内动脉瘤的病理生理学过程,而肠道菌群迁移至脑血管则可能是另一个潜在的机制。

2.3 阿尔茨海默病 阿尔茨海默病是一种进行性发展的神经系统疾病,主要表现为记忆障碍、失认、失用等全面性痴呆。随着人口老龄化的加剧,阿尔茨海默病因其不断增加的发病率和较差的预后,已经成为全球公共卫生一大问题^[37]。研究显示,阿尔茨海默病患者与健康人肠道菌群的构成有明显差异,阿尔茨海默病患者的拟杆菌和布劳特氏菌属增加,而厚壁菌门减少,并且肠道微生物群短链脂肪酸的产生减少,促炎细胞因子的产生增加^[38]。Akbari 等^[39]通过对 60 例阿尔茨海默病患者进行临床试验,得出通过摄入 3 个月的益生菌能够对患者的一些代谢状态和认知功能起积极作用。有研究显示,肠道菌群产生的内毒素可通过破坏血脑屏障的完整性,进而产生促炎作用^[40];还可通过激活炎性反应通路中的核因子 κ B 降低补体因子 H 的表达或促进微小 RNA-146a 表达,最终促进阿尔茨海默病的发展^[21,41]。

3 总结与展望

肠道菌群位于机体肠道内,除了与消化系统疾病密切相关

外,在其他系统疾病中也有不可忽视的作用。随着“脑—肠轴”“心—肠轴”等概念的提出,肠道菌群在心脑循环、神经等系统疾病中的作用正逐渐展现。另一方面,肠道菌群对于系统疾病而言,其作用可能是双向的。当肠道菌群失调时可能会影响机体的代谢功能,从而引发疾病;而当机体患病时,也会影响其肠道菌群的构成和代谢产物的生成,进而促进疾病的发生与发展^[42],但其具体的作用机制仍有待进一步探索。相信在不久的将来,随着科研技术的快速发展及研究的不断深入,对于肠道菌群这一新治疗靶点作用机制的研究会有质的飞跃,这将为许多难治、难愈等顽固性疾病的诊治提供新思路和新方法。

参考文献

- [1] 卢明,刘蕾,刘婧,等. 肠道微生物菌群分型的研究进展[J]. 中国微生物生态学杂志, 2020, 32(3): 345-351. DOI: 10. 13381/j. cnki. cjm. 202003023.
- [2] 周谷成,肖义军. 肠道微生物与人体健康[J]. 生物学通报, 2019, 54(1): 11-13. DOI: 10. 3969/j. issn. 0006-3193. 2019. 01. 005.
- [3] 杜培培,郭爱红,王萌,等. 肠道菌群与缺血性卒中相关性的研究进展[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(3): 270-273. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-816x. 2021. 03. 016.
- [4] 刘俊希,王舒,魏祯,等. 中药有效成分通过调节肠道菌群及代谢物组成影响相关疾病治疗作用概述[J]. 中医药学报, 2022, 50(2): 92-97. DOI: 10. 19664/j. cnki. 1002-2392. 220044.
- [5] Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2020, 113(12): 2019-2040. DOI: 10. 1007/s10482-020-01474-7.
- [6] 陈扬平,陈维玉,张秋霞,等. 不同临床分型冠心病患者的肠道菌群多样性分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(13): 1754-1758. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2020. 13. 013.
- [7] Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 845. DOI: 10. 1038/s41467-017-00900-1.
- [8] 马艳庆,兰咏梅,张子龙. 肠道微生态与心脑血管疾病关系的研究进展[J]. 西北民族大学学报: 自然科学版, 2021, 42(4): 21-27. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-2102. 2021. 04. 005.
- [9] Tang WHW, Backhed F, Landmesser U, et al. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(16): 2089-2105. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2019. 03. 024.
- [10] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. N Engl J Med, 2013, 368(17): 1575-1584. DOI: 10. 1056/NEJMoal109400.
- [11] 苏广胜,王少君,庞文跃. 肠道菌群代谢产物 TMAO 与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(34): 104-107. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2020. 34. 026.
- [12] 阎雨,刘康,连雯雯,等. 肠道菌群在心血管疾病及治疗中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(7): 829-834. DOI: 10. 12092/j. issn. 1009-2501. 2020. 07. 017.
- [13] Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 635. DOI: 10. 1038/s41598-017-18756-2.
- [14] Zhang Y, Wang Y, Ke B, et al. TMAO: How gut microbiota contributes to heart failure[J]. Transl Res, 2021, 228: 109-125. DOI: 10. 1016/j. trsl. 2020. 08. 007.
- [15] 赵鹏,刘新新,田进伟. 肠道菌群代谢物与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(12): 1094-1098. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3949. 2021. 12. 016.
- [16] 刘敏科,金华. 心血管疾病与肠道菌群和 5-羟色胺信号系统关系的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(23): 3943-3946. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2020. 23. 018.
- [17] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. Hypertension, 2015, 65(6): 1331-1340. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 115. 05315.
- [18] 杨泽俊,王田田,尚宏伟,等. 肠道菌群代谢产物与脑—肠—骨髓轴在高血压调节中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(1): 17-21. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-6583. 2021. 01. 005.
- [19] Zhu Q, Gao R, Zhang Y, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease[J]. Physiol Genomics, 2018, 50(10): 893-903. DOI: 10. 1152/physiolgenomics. 00070. 2018.
- [20] 魏康,姜宁宁,申意伟. 肠道菌群与高血压的机制探讨及相关治疗[J]. 重庆医学, 2022, 51(11): 1963-1967. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2022. 11. 032.
- [21] 吴依凡. 微生物—肠道—脑轴在神经系统疾病中的研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(1): 143-146, 153. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2022. 01. 031.
- [22] Nam HS. Gut microbiota and ischemic stroke: The role of trimethylamine N-oxide[J]. J Stroke, 2019, 21(2): 151-159. DOI: 10. 5853/jos. 2019. 00472.
- [23] Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171521. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0171521.
- [24] Tang AT, Sullivan KR, Hong CC, et al. Distinct cellular roles for PDCD10 define a gut-brain axis in cerebral cavernous malformation[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(520): eaaw3521. DOI: 10. 1126/scitranslmed. aaw3521.
- [25] 田甜,卢英,李武,等. 肠道菌群在脑卒中发病中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(12): 24-27. DOI: 10. 11969/j. issn. 1673-548X. 2020. 12. 007.
- [26] 胡蓓. 肠道菌群代谢产物氧化三甲胺参与静脉血栓形成的初步研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [27] 杨芾,王淙玉,王琳,等. 心力衰竭与肠道菌群失调的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(2): 142 - 144. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001 - 9057. 2020. 02. 025.
- [28] 贺星,刘卫,朱斌,等. 应激因素对大鼠肠道菌群影响及机制研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(4): 361 - 364. DOI: 10. 16680/j. 1671 - 3826. 2021. 04. 01.
- [29] 冯洋,杨华,彭瀚,等. 脑动静脉畸形破裂出血相关危险因素研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(11): 2167-2172. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2022. 11. 015.
- [30] 楼涛,蒲彦霓,孙仲汉,等. 高血压人群肠道微生物的代谢组学分析[J]. 中国临床医学, 2022, 29(5): 760 - 771. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008 - 6358. 2022. 20220335.

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 12. 022

综 述

急性肠系膜缺血性疾病发生肠坏死预测因素研究进展

徐亮综述 李明,谭诗云审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82004114)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院消化内科/消化系统疾病湖北省重点实验室

通信作者: 谭诗云, E-mail: 812328105@ qq. com

【摘 要】 急性肠系膜缺血性疾病(AMI)是临床一种十分危急且病死率极高的腹部急症。尽管对该病的认识和诊断技术不断提高,然而其病死率仍居高不下,这主要归因于 AMI 发生肠坏死而未及时行手术切除,最终导致患者死亡。因此,早期识别和预测 AMI 发生肠坏死并积极采取有效的干预措施,是降低病死率的关键。文章就目前国内外关于 AMI 发生肠坏死预测因素的相关研究进行综述,为及时采取手术干预提供参考依据。

【关键词】 急性肠系膜缺血性疾病;肠坏死;预测因素

【中图分类号】 R572.3 【文献标识码】 A

Research progress on predictive factors of intestinal necrosis in acute mesenteric ischemic disease Xu Liang, Li Ming, Tan Shiyun. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China
Corresponding author: Tan Shiyun, E-mail: 812328105@ qq. com

Funding program: National Natural Science Founding of China (82004114)

【Abstract】 Acute mesenteric ischemic disease (AMI) is a very critical and high mortality abdominal emergency in clinic. Although the understanding and diagnostic techniques of this disease are constantly improving, the mortality rate is still high, which is mainly due to intestinal necrosis in AMI and untimely surgical resection, which ultimately leads to death. Therefore, early identification and prediction of intestinal necrosis in AMI and active intervention measures are the key to reduce the mortality. This article reviews the current domestic and foreign studies on the predictive factors of intestinal necrosis in AMI, so as to provide a reference for timely surgical intervention.

【Key words】 Acute mesenteric ischemic; Intestinal necrosis; Predictive factors

急性肠系膜缺血性疾病(acute mesenteric ischemia, AMI)是指肠系膜血管闭塞或血液循环压力下降,导致肠系膜血流灌注不足,无法满足肠道代谢需要,进一步导致肠壁缺血、坏死的腹部急症^[1]。AMI 可分为急性肠系膜动脉栓塞(acute mesenteric artery embolism, AMAE)、肠系膜动脉血栓形成(acute mesenteric arterial thrombosis, AMAT)、肠系膜静脉血栓形成(mesenteric venous thrombosis, MVT)和非闭塞性肠系膜缺血(non-occlusive mesenteric ischemia, NOMI)^[2]。该病预后极差,大多数患者起病隐匿,没有特异性症状,早期诊断困难。一旦误诊或临床干预不及时,则会导致肠坏死而引起严重的感染性休克、多器官功能衰竭,甚至死亡。然而,除了早期诊断 AMI 至关重要外,更重要的是如何预测肠坏死并将其与可逆性肠缺血区分开来。早期识别和预测 AMI 患者发生肠坏死对患者及时行剖腹手术非常重要,并且能够区分可逆性肠缺血和不可逆性肠坏死可能有助于患者避免不必要的阴性剖腹探查术。目前关于 AMI 患者发生肠坏死预测因素的相关研究逐渐增多,但尚未达成共识。本文综合国内外关于 AMI 继发肠坏死预测因素的相关研究,从临床因素、生物标志物及 CT 影像学因素方面对其进行阐

述,以期为该病及时的手术干预提供参考依据。

1 AMI 继发肠坏死的临床因素

1.1 腹膜炎 腹膜炎为局限于腹腔的炎性反应,主要表现为腹膜刺激症状,包括腹部压痛、反跳痛和腹肌紧张,通常可出现在肠坏死的情况下。多项研究表明,腹膜炎与 AMI 患者发生肠坏死密切相关^[3-5]。此外,Jiang 等^[6]预测 MVT 患者发生透壁性肠坏死的危险因素的研究显示,反跳痛可能是 MVT 继发透壁性肠坏死的有力预测指标。Kim 等^[7]研究同样发现,与未行肠切除的 MVT 患者比较,行肠切除的 MVT 患者更易出现反跳痛(33% vs. 4%)。因此,当 AMI 患者出现腹膜炎时,应警惕肠坏死的发生。

1.2 全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS) SIRS 是指机体在各种严重感染、创伤、烧伤、缺氧及再灌注损伤等感染和非感染因素刺激下产生的一种失控的全身炎症反应的统称。有研究表明,当 AMI 患者发生肠坏死,肠管微血管和上皮细胞通透性增加,大量大分子物质和液体渗入腹腔引起肠道血流量减少,同时补体、内毒素、细胞因子等释放到血液中,引发各类应激反应,造成 SIRS,而该过程可进

一步加重肠道缺血坏死^[8]。刘大方等^[9]的一项关于 63 例 AMI 患者肠坏死预测因素的回顾性研究发现, SIRS 为 AMI 发生肠坏死的独立危险因素 ($OR = 28.945, 95\% CI 2.294 \sim 365.199, P = 0.009$)。故存在 SIRS 的患者发生肠坏死的风险高, SIRS 可作为 AMI 患者发生肠坏死的预测因素。

1.3 器官衰竭 Wang 等^[5]的研究指出, AMI 患者发生肠坏死时引起显著的全身炎症反应可导致包括心、肝、肺、肾等在内的一些器官衰竭。有研究表明, 器官衰竭与 AMI 继发肠坏死密切相关 ($P = 0.001$)^[10]。另一项关于 AMI 肠坏死预测因素的前瞻性研究显示, 器官衰竭是 AMI 患者发生肠坏死的独立危险因素 ($OR = 3.1, 95\% CI 1.1 \sim 8.5, P = 0.03$)^[11]。当 AMI 患者发生肠坏死而导致脓毒症时, 会引起全身性低血压、微循环灌注障碍、炎症免疫反应和直接组织毒性, 从而导致器官衰竭^[12]。

1.4 休克 有研究表明, 休克不仅可作为 AMI 病死的独立危险因素, 而且还可作为 AMI 继发大面积肠坏死的预测因素, AMI 发生休克的患者发生广泛肠缺血和坏死的可能性是没有休克的 AMI 患者的 3~4 倍^[13]。当 AMI 患者发生肠坏死时, 由于细菌感染和大量液体渗出至肠腔, 使机体发生感染性或低容量休克几率增加; 反过来, 休克会导致肠道灌注减少而进一步加重肠缺血坏死, 所以两者相互促进发生。

2 AMI 继发肠坏死的生物标志物

2.1 白细胞计数 在临床急腹症中, 白细胞计数升高的诊断价值缺乏敏感度和特异度, 但最近的研究结果显示, 白细胞计数升高可作为 AMI 患者发生肠坏死的重要预测指标^[8]。虽然一般肠缺血的发作与白细胞增多也有关, 但发生肠坏死患者的白细胞计数明显高于非肠坏死患者。因为可逆性肠缺血相关的白细胞增多被认为是缺血性组织损伤的全身炎症反应的一部分, 而肠坏死的特点是组织损伤更严重, 并伴有细菌易位, 会显著增加总白细胞计数^[14]。王新宇等^[15]关于 MVT 形成继发透壁性肠坏死的研究表明, 白细胞计数升高是患者发生肠坏死的独立预测因素 ($OR = 1.093, 95\% CI 1.010 \sim 1.182, P = 0.027$), 受试者工作特征曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.759, 白细胞计数的截断值为 $18.1 \times 10^9/L$ 。有研究同样显示, 白细胞计数升高是 AMI 患者肠坏死的独立预测因子, 其截断值为 $18.45 \times 10^9/L$ ^[16]。综上, 当白细胞计数大于 $18 \times 10^9/L$ 时, 可被认为是肠坏死的分界点, 是 AMI 患者发生肠坏死的重要预测指标。

2.2 乳酸 血清乳酸水平的升高通常反映组织缺氧, 并且该水平与缺氧的严重程度密切相关。研究表明, 血清乳酸水平的升高是一个重要参数, 可以准确预测 AMI 患者肠坏死的发生^[5-6, 10-11, 17]。多项关于 AMI 肠坏死的研究发现, 血清乳酸预测肠坏死的临界值为 2 mmol/L ^[5-6, 10-11]。另一项回顾性研究发现, 即使在没有肠坏死的 AMI 患者中, 有一半患者血清乳酸水平大于 2 mmol/L , 建议其临界值为 2.65 mmol/L ^[17]。血清乳酸被认为是组织低灌注的非特异性标志物, 通常在肠系膜缺血病程晚期才会显著升高^[18]。与可逆性肠缺血比较, 肠坏死的血清乳酸水平显著升高, 因为乳酸与晚期肠系膜缺血、广泛的肠道透壁坏死和无氧代谢有关。虽然血清乳酸水平升高可以预测 AMI

肠坏死的发生, 但血清乳酸的连续测量不能预测缺血性肠管的长度^[19]。

2.3 pH 有研究强调^[8, 9, 20], 酸中毒 ($pH < 7.35$) 是 AMI 患者发生肠坏死的独立预测因素。Emile^[20] 研究发现, 肠坏死的 AMI 患者动脉 pH 明显低于非肠坏死患者, 预测肠坏死发生的动脉 pH 的临界值为 7.325。刘大方等^[9]的研究表明, 与非肠坏死患者比较, $pH < 7.35$ 的 AMI 患者发生肠坏死的可能性是非肠坏死的 13 倍。在 AMI 病程的后期, 患者常伴有广泛的透壁坏死和组织灌流不足, 从而导致乳酸酸中毒的发生。

2.4 血尿素氮 血尿素氮是人体蛋白质代谢的主要终产物, 主要由肾脏排泄, 被认为是最有效的肾功能参数之一。研究表明, 血尿素氮水平是 AMI 患者肠坏死的独立预测因子 ($OR = 1.418, 95\% CI 1.183 \sim 1.699$)^[21]。当小肠发生缺血性坏死后, 肠细胞缺氧, 无氧糖酵解增强, 乳酸产生增加, 导致肾细胞缺氧的相关变化, 随后引起炎症反应。随着小肠坏死的进展, 血容量、心输出量和肾血流量减少, 导致血液中肾毒性物质水平升高; 反过来, 这个过程会影响肾功能并导致血尿素氮水平升高^[22]。Wei 等^[23] 发现当发生小肠坏死时, AMI 患者血尿素氮水平显著增加。然而, 目前关于这种关联的研究很少, 因此, 需要进一步研究血尿素氮水平与小肠缺血性坏死之间的关系。

2.5 D-二聚体 D-二聚体是纤维蛋白降解的最终产物, 通常用于排除静脉血栓形成的诊断^[24]。Zhuang 等^[21] 在近期发表的一项关于 AMI 的快速初步预测模型的回顾性研究表明, D-二聚体是肠坏死的独立预测指标。有研究同样显示, D-二聚体升高为 AMI 患者发生肠坏死的预测因素, 该研究中 D-二聚体预测肠坏死的 AUC 为 0.700, 最佳临界值为 3.96 mg/L , 其预测的敏感度和特异度分别为 86.7%、54.1%^[8]。肠坏死可引起肠内微循环、凝血、血液循环障碍, 组织缺血缺氧可引起凝血障碍、微血栓形成。因此, D-二聚体可以间接反映腹腔器官的血液循环情况, 有助于预测肠坏死。

2.6 肠型脂肪酸结合蛋白 (intestinal fatty acid binding protein, IFABP) IFABP 是一类特异地表达于成熟肠细胞的小分子可溶性蛋白, 当肠黏膜层出现损伤时可迅速释放至血液中。一项关于主动术后肠道坏死的早期标志物的前瞻性研究表明, IFABP 对于检测主动术后发生肠坏死具有预测价值, 结合动脉 pH 和血清乳酸水平, 可早期识别主动术后继发肠坏死患者^[25]。Ademuyiwa 等^[26] 的研究表明, 发生肠坏死的肠套叠儿童血清 IFABP ($2056.0 \text{ } \mu\text{g/L}$) 显著高于未发生坏死 ($943.0 \text{ } \mu\text{g/L}$) 和对照组的儿童 ($478.0 \text{ } \mu\text{g/L}$) ($P = 0.0002$), 其截断值为 $1538 \text{ } \mu\text{g/L}$, 发现 IFABP 滴度大于 $1538 \text{ } \mu\text{g/L}$ 继发肠坏死的可能性更高 ($P = 0.002$)。然而, 目前相关研究仅针对 IFABP 在 AMI 早期诊断中的价值, 尚无相关研究证实 IFABP 在 AMI 患者发生肠坏死中的预测价值。其他如缺血修饰蛋白、 α -谷胱甘肽 s-转移酶、瓜氨酸等可评估肠黏膜和肠屏障功能的指标^[27-30], 目前尚无其能否预测 AMI 继发肠坏死的相关研究。

2.7 22 kDa 平滑肌蛋白 (smooth muscle protein of 22 kDa, SM22) SM22 是一种主要存在于平滑肌细胞内的小分子水溶性蛋白^[31-32]。当 AMI 患者发生肠道透壁性坏死时, 可导致包括

SM22 在内的大量肌肉蛋白释放。Schellekens 等^[33]在大鼠实验研究中发现,SM22 血浆浓度与肠平滑肌透壁损伤的程度密切相关;在 AMI 患者中,透壁性肠缺血坏死患者血浆中 SM22 水平($3.72 \pm 0.91 \mu\text{g/L}$)明显高于单纯肠黏膜损伤患者($0.45 \pm 0.08 \mu\text{g/L}$)或健康对照组($0.40 \pm 0.07 \mu\text{g/L}$)(P 均 < 0.001)。因此,血浆 SM22 增高可以反映早期肠肌层缺血坏死,但该指标存在一定的缺陷,即 SM22 对肠组织不是特异性的,因为它也可在其他内脏平滑肌组织中表达。

3 AMI 继发肠坏死的 CT 影像学因素

3.1 肠道征象

3.1.1 肠袢扩张:Canfora 等^[10]研究得出,肠袢扩张与 AMI 患者发生肠坏死密切相关($P = 0.0005$)。一项来自国外肠道卒中中心关于 AMI 肠坏死预测因素的前瞻性研究表明,CT 显示肠袢扩张是肠坏死的独立危险因素($OR = 2.6, 95\% CI 1.2 \sim 5.7, P < 0.02$)^[11]。同样地,Wang 等^[5]研究表明,肠袢扩张($\geq 2.0 \text{ cm}$)是肠系膜静脉血栓形成肠道坏死的独立预测因素,并将与肠壁变薄相关的肠扩张归因于 AMI 晚期肠蠕动减弱甚至消失,这意味着肠完全坏死。

3.1.2 肠积气:肠积气被定义为肠壁中存在气体。一些研究发现,这种放射学征象与 AMI 肠坏死之间没有显著关联^[5,11]。然而,多项研究表明,肠积气是 AMI 患者肠坏死的独立预测因子^[15,17,34]。有学者认为肠积气是 AMI 的晚期征象,表明不可逆的损伤和透壁坏死,特别是当它合并门静脉积气时^[35]。

3.1.3 肠壁强化减弱或无强化:有研究表明,MVT 患者的肠壁强化减弱与手术探查和肠道切除显著相关^[7]。一项关于 MVT 患者肠坏死的 CT 征象预测因素研究分析显示,肠壁强化减弱是肠坏死的重要预测因子($P = 0.001$)^[5]。Jiang 等^[6]的研究同样表明,肠壁增强减弱是 MVT 患者透壁性肠坏死的独立预测因素($P < 0.001$),该研究在 70 例患者 CT 扫描中发现了肠壁增强减少这一特征,其中 34 例患者最终确诊了透壁性肠坏死。此外,Verdot 等^[36]研究 CT 对 NOMI 透壁性肠坏死诊断性能显示,无论 NOMI 涉及的肠段如何,肠壁无强化仍然是透壁性肠坏死最一致的 CT 特征。同样地,Calame 等^[37]评估 NOMI 重症患者发生不可逆肠坏死的风险的研究表明,肠壁无强化是不可逆肠坏死的独立危险因素。

3.2 腹腔游离积液 研究表明,腹腔游离积液被认为是 AMI 患者肠坏死的独立预测因素^[17,20]。此外,Kim 等^[7]的研究表明,腹水与 MVT 患者肠坏死肠切除相关。虽然可逆性肠缺血也可能与腹腔中的游离液体有关,但 CT 扫描显示的其他征象可以将其与不可逆性肠坏死区分开来。AMI 患者游离腹腔积液的形成可能具有不同的病因。在可逆性缺血的早期阶段,它归因于肠壁通透性增加导致液体渗漏,而在肠坏死的晚期,继发感染、麻痹性肠梗阻和腹膜对缺血性损伤的反应均可导致游离液体体积聚在腹腔腔内^[38]。

3.3 肠血管征象

3.3.1 肠系膜动脉闭塞:Emile^[16]研究显示,肠系膜动脉闭塞被确定为 AMI 患者发生透壁性肠坏死的独立预测因子($OR = 26.5, 95\% CI 1.55 \sim 453.3, P = 0.02$)。因为肠系膜静脉和全身

静脉之间存在侧支通路,孤立的肠系膜静脉血栓或肠系膜近端静脉血栓形成通常不足以引起肠缺血甚至坏死,而肠系膜动脉闭塞不具备上述血液循环特点,因此更容易导致肠坏死的发生^[39]。

3.3.2 伴有或不伴有门静脉血栓的肠系膜上静脉(superior mesenteric vein, SMV)血栓形成:王新宇等^[15]的研究发现,SMV 分支血栓形成是 MVT 患者继发透壁性肠坏死的独立相关因素,有 SMV 分支血栓形成的患者发生肠坏死的可能性是非肠坏死的 11.5 倍。此外,有研究表明,SMV 的二级血管闭塞(右胃网膜静脉、胰十二指肠下静脉、空肠静脉、回肠静脉、中结肠静脉、右结肠静脉和回结肠静脉的分支)与 MVT 患者肠切除有显著相关性($P = 0.009$)^[40]。在一项纳入 66 例关于 MVT 患者发生肠梗死的研究中,39 例(59%)SMV 血栓合并门静脉血栓,27 例(41%)孤立性 SMV 血栓形成患者未接受肠切除术;所有(15 例)肠切除术均发生在合并门静脉和 SMV 血栓形成的患者中($P < 0.001$),并且 SMV 和门静脉的完全血栓形成也与肠切除相关^[7]。另一项研究表明,联合门静脉和 SMV 血栓形成被认为是肠坏死的独立预测因子,因为门静脉高压的反压效应加上肠壁增厚和水肿,可以明显减少组织灌注并导致肠壁梗死^[16]。

3.3.3 肠系膜血管狭窄的严重程度:Atre 等^[34]的一项关于 CT 显示 AMI 患者透壁性肠坏死预测因素的研究发现,肠系膜血管狭窄的严重程度($> 70\%$ 或完全闭塞)与透壁性肠坏死密切相关($P = 0.019$),其诊断肠坏死的敏感度和特异度分别为 95.0% 和 33.3%,阳性预测值和阴性预测值分别为 65.5% 和 83.3%,准确率为 68.5%。此外,Canfora 等^[10]的研究表明,CT 显示肠系膜血管闭塞与 AMI 继发不可逆透壁性肠坏死密切相关($P = 0.0005$)。这可能是因为肠系膜血管狭窄越严重甚至完全闭塞,导致肠系膜血流灌注不足,从而进一步导致肠壁缺血坏死。

3.3.4 肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)血栓密度:Tang 等^[4]的一项关于 AMI 多层螺旋 CT 显示 SMA 血栓密度与透壁性肠坏死的关系研究表明,与密度较低的含红细胞稀少的 SMA 血栓比较,密度较高的富含红细胞的 SMA 血栓更易发生肠坏死,高密度 SMA 血栓是透壁性肠坏死的独立危险因素($HR = 1.18, 95\% CI 1.02 \sim 3.25, P = 0.044$),其诊断肠坏死的敏感度和特异度分别为 72.7% 和 86.4%,AUC 为 0.83。SMA 原位形成的血栓或心源性血栓主要由血小板和纤维蛋白组成,而红细胞被困在纤维蛋白网中,血栓中红细胞的比例会随着缺血时间的延长而逐渐增加^[41]。因此,与血小板或富含纤维蛋白的血栓比较,富含红细胞的血栓与更长的缺血时间相关,较长的缺血时间可能导致 AMI 患者发生肠坏死,而 SMA 血栓密度随着红细胞百分比的增加而升高,所以多层螺旋 CT 显示高密度 SMA 血栓的患者更易发生肠坏死。

4 小结

综上所述,AMI 是临床上十分危急和严重威胁生命的急腹症,由于其临床表现缺乏特异性或者临床医师对腹部疼痛的鉴别诊断认识不足,往往错过了对该病及时诊断和采取有效干预的时机,从而导致该病确诊时已出现不可逆性肠坏死。如果没有及时行手术切除坏死肠管,早期恢复正常的肠道血供,则会

引起腹腔间隔室综合征、全身炎症反应、多器官功能不全等并发症,增加患者病死率。因此,及时识别 AMI 患者肠坏死的发生,并采取积极有效的临床干预措施,是提高患者预后的关键。

参考文献

- [1] Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, et al. ESTES guidelines: Acute mesenteric ischaemia[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2016, 42 (2): 253-270. DOI: 10. 1007/s00068-016-0634-0.
- [2] Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery[J]. World J Emerg Surg, 2017, 12: 38. DOI: 10. 1186/s13017-017-0150-5.
- [3] Zhao H, Meng Y, Zhang P, et al. Predictors and risk factors for intestinal necrosis in patients with mesenteric ischemia[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(4): 337. DOI: 10. 21037/atm-20-8154.
- [4] Tang W, Zhang J, Kuang LQ, et al. Relationship of superior mesenteric artery thrombus density with transmural intestinal necrosis on multidetector computed tomography in acute mesenteric ischemia[J]. Quant Imaging Med Surg, 2021, 11 (7): 3120-3132. DOI: 10. 21037/qims-20-604.
- [5] Wang Y, Zhao R, Xia L, et al. Predictive risk factors of intestinal necrosis in patients with mesenteric venous thrombosis: Retrospective study from a single center[J]. Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2019, 2019: 8906803. DOI: 10. 1155/2019/8906803.
- [6] Jiang M, Li C, Pan C, et al. Nomogram for predicting transmural bowel infarction in patients with acute superior mesenteric venous thrombosis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2020, 26 (26): 3800-3813. DOI: 10. 3748/wjg. v26. i26. 3800.
- [7] Kim HK, Hwang D, Park S, et al. Treatment outcomes and risk factors for bowel infarction in patients with acute superior mesenteric venous thrombosis[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2017, 5 (5): 638-646. DOI: 10. 1016/j. jvsv. 2017. 04. 011.
- [8] 文汉, 叶琨, 钱波, 等. 肠系膜动脉缺血性疾病发生肠坏死的预测因素及临床价值[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2021, 41 (3): 386-390. DOI: 10. 7655/NYDXBNS20210313.
- [9] 刘大方, 叶颖江, 谢启伟, 等. 急性肠系膜血管闭塞性疾病发生肠坏死预测因素的研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(7): 787-791. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0274. 2017. 07. 016.
- [10] Canfora A, Ferronetti A, Marte G, et al. Predictive factors of intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia[J]. Open Med (Wars), 2019, 14: 883-889. DOI: 10. 1515/med-2019-0104.
- [11] Nuzzo A, Maggiori L, Ronot M, et al. Predictive factors of intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia: Prospective study from an Intestinal Stroke Center[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2017, 112(4): 597-605. DOI: 10. 1038/ajg. 2017. 38.
- [12] Jacobi J. The pathophysiology of sepsis - 2021 update: Part 2, organ dysfunction and assessment[J]. American Journal of Health-System Pharmacy, 2022, 79(6): 424-436. DOI: 10. 1093/ajhp/zxab393.
- [13] Eltarawy I, Etman Y, Zenati M, et al. Acute mesenteric ischemia: the importance of early surgical consultation[J]. The American Surgeon, 2009, 75(3): 212-219.
- [14] Plesa-Furda P, Iancu I, Cioltean C, et al. Abdominal sepsis-current definitions and practice[J]. Chirurgia (Bucharest, Romania; 1990), 2021, 116(6 Suppl): S16-S27.
- [15] 王新宇, 丁威威, 刘宝晨, 等. 急性肠系膜上静脉血栓形成继发透壁性肠坏死的相关因素分析[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(10): 763-769. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5815. 2019. 10. 009.
- [16] Emile SH. Predictive factors for intestinal transmural necrosis in patients with acute mesenteric ischemia[J]. World J Surg, 2018, 42 (8): 2364-2372. DOI: 10. 1007/s00268-018-4503-3.
- [17] Wang X, Chu C, Sun S, et al. Outcomes and clinical characteristics of transmural intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2019, 54(8): 953-959. DOI: 10. 1080/00365521. 2019. 1646800.
- [18] Demir IE, Ceyhan GO, Friess H. Beyond lactate: is there a role for serum lactate measurement in diagnosing acute mesenteric ischemia[J]. Dig Surg, 2012, 29(3): 226-235. DOI: 10. 1159/000338086.
- [19] Studer P, Vaucher A, Candinas D, et al. The value of serial serum lactate measurements in predicting the extent of ischemic bowel and outcome of patients suffering acute mesenteric ischemia[J]. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015, 19 (4): 751-755. DOI: 10. 1007/s11605-015-2752-0.
- [20] Emile S. Predictive factors for intestinal transmural necrosis in patients with acute mesenteric ischemia[J]. World Journal of Surgery, 2018, 42(8): 2364-2372. DOI: 10. 1007/s00268-018-4503-3.
- [21] Zhuang X, Chen F, Zhou Q, et al. A rapid preliminary prediction model for intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia: A retrospective study[J]. BMC gastroenterology, 2021, 21 (1): 154. DOI: 10. 1186/s12876-021-01746-0.
- [22] Lalisang T, Usman N, Hendrawidjaya I, et al. Clinical Practice Guidelines in Complicated Intra-Abdominal Infection 2018: An Indonesian Perspective[J]. Surgical Infections, 2019, 20 (1): 83-90. DOI: 10. 1089/sur. 2018. 120.
- [23] Wei Q, He Z, Wang K, et al. Prediction model based on blood urea nitrogen and the leukocyte count for intestinal necrosis in patients with portal vein system thrombosis: A retrospective study[J]. Annals of Translational Medicine, 2020, 8 (6): 326. DOI: 10. 21037/atm. 2020. 02. 108.
- [24] Hansen E, Rinde F, Edvardsen M, et al. Elevated plasma D-dimer levels are associated with risk of future incident venous thromboembolism[J]. Thrombosis Research, 2021, 208: 121-126. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2021. 10. 020.
- [25] Vermeulen Windsant IC, Hellenthal FA, Derikx JP, et al. Circulating intestinal fatty acid-binding protein as an early marker of intestinal necrosis after aortic surgery: a prospective observational cohort study[J]. Ann Surg, 2012, 255(4): 796-803. DOI: 10. 1097/SLA. 0b013e31824b1e16.
- [26] Ademuyiwa A, Alakaloko F, Elebute O, et al. Serum intestinal fatty-acid binding protein: predictor of bowel necrosis in pediatric intussusception[J]. J Pediatr Surg, 2018, 53 (2): 335-338. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2017. 11. 028.
- [27] 孙玄, 李琳业. 血清生物学指标在急性肠系膜缺血早期诊断中的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(3): 372 - 375. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007 - 9572. 2020. 00. 563.
- [28] 周继明, 方学奇, 王连友, 等. 急性肠系膜上动脉栓塞的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37 (11): 815 - 817. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001 - 9057. 2020. 11. 019.

- [29] 李留江,杨镛. 急性肠系膜缺血致肠梗死二元 Logistic 回归模型的建立[J]. 中华实验外科杂志,2022,39(5):988. DOI:10.3760/cma.j.cn421213-20220129-00088.
- [30] 张惟元,韩丹,江杰,等. CT 预测急性肠系膜缺血继发性肠坏死[J]. 中国医学影像技术,2022,38(5):717-721. DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.05.019.
- [31] Peoch K,Corcos O. Biomarkers for acute mesenteric ischemia diagnosis: state of the art and perspectives[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2019,77(4):415-421. DOI:10.1684/abc.2019.1449.
- [32] 张伟伟,王家旭,黄炎东,等. 血清 I-FABP、SM22 水平对急性肠系膜缺血患者发生肠坏死的预测价值[J]. 山东医药,2022,62(19):20-23. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.19.005.
- [33] Schellekens D,Reisinger KW,Lenaerts K,et al. SM22 a plasma biomarker for human transmural intestinal ischemia[J]. Ann Surg, 2018,268(1):120-126. DOI:10.1097/SLA.0000000000002278.
- [34] Atre ID,Eurboonyanun K,O'shea A,et al. Predictors of transmural intestinal necrosis in patients presenting with acute mesenteric ischemia on computed tomography[J]. Abdom Radiol (NY),2022,47(5):1636-1643. DOI:10.1007/s00261-020-02558-8.
- [35] Brandt LJ,Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association[J]. Gastroenterology, 2000,118(5):954-968. DOI:10.1016/s0016-5085(00)70183-1.
- [36] Verdot P,Calame P,Winiszewski H,et al. Diagnostic performance of CT for the detection of transmural bowel necrosis in non-occlusive mesenteric ischemia[J]. Eur Radiol, 2021,31(9):6835-6845. DOI:10.1007/s00330-021-07728-w.
- [37] Calame P,Winiszewski H,Doussot A,et al. Evaluating the risk of irreversible intestinal necrosis among critically ill patients with non-occlusive mesenteric ischemia[J]. Am J Gastroenterol,2021,116(7):1506-1513. DOI:10.14309/ajg.0000000000001274.
- [38] Reginelli A,Genovese E,Cappabianca S,et al. Intestinal Ischemia: US-CT findings correlations[J]. Crit Ultrasound J,2013,5(Suppl 1):S7. DOI:10.1186/2036-7902-5-S1-S7.
- [39] Srisajjakul S,Prapaisilp P,Bangchokdee S. Comprehensive review of acute small bowel ischemia: CT imaging findings, pearls, and pitfalls[J]. Emergency Radiology, 2022,29(3):531-544. DOI:10.1007/s10140-022-02028-2.
- [40] Elkrief L,Corcos O,Bruno O,et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for intestinal resection in patients with superior mesenteric vein thrombosis[J]. Liver Int,2014,34(9):1314-1321. DOI:10.1111/liv.12386.
- [41] Gersh KC,Nagaswami C,Weisel JW. Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes[J]. Thromb Haemost,2009,102(6):1169-1175. DOI:10.1160/TH09-03-0199.

(收稿日期:2022-09-13)

(上接 1327 页)

- [31] 李隽文,刘育. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸调节血压的可能机制及作为靶点防治高血压的研究进展[J]. 中国医药,2020,15(11):1804-1806. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.11.035.
- [32] Zhu S,Jiang Y,Xu K,et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders[J]. J Neuroinflammation, 2020,17(1):25. DOI:10.1186/s12974-020-1705-z.
- [33] 梅宇峰. 肠道菌群在 2 型糖尿病及其并发症中的研究进展[J]. 疑难病杂志,2022,21(3):321-324. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.024.
- [34] Shikata F,Shimada K,Sato H,et al. Potential influences of gut microbiota on the formation of intracranial aneurysm[J]. Hypertension, 2019,73(2):491-496. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11804.
- [35] Fischer A,Zalvide J,Faurobert E,et al. Cerebral cavernous malformations: from CCM genes to endothelial cell homeostasis[J]. Trends Mol Med,2013,19(5):302-308. DOI:10.1016/j.molmed.2013.02.004.
- [36] Tang AT,Choi JP,Kotzin JJ,et al. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations[J]. Nature,2017,545(7654):305-310. DOI:10.1038/nature22075.
- [37] 汤倩倩,曹丽华. 肠道菌群与神经系统疾病[J]. 生物工程学报, 2021,37(11):3757-3780. DOI:10.13345/j.cjb.210253.
- [38] Borsom EM, Lee K, Cope EK. Do the bugs in your gut eat your memories? Relationship between gut microbiota and Alzheimer's disease[J]. Brain Sci,2020,10(11):814. DOI:10.3390/brainsci10110814.
- [39] Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial[J]. Front Aging Neurosci, 2016,8:256. DOI:10.3389/fnagi.2016.00256.
- [40] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiol Rev, 2019,99(4):1877-2013. DOI:10.1152/physrev.00018.2018.
- [41] Alexandrov P, Zhai Y, Li W, et al. Lipopolysaccharide-stimulated, NF- κ B-, miRNA-146a- and miRNA-155-mediated molecular-genetic communication between the human gastrointestinal tract microbiome and the brain[J]. Folia Neuropathol, 2019,57(3):211-219. DOI:10.5114/fn.2019.88449.
- [42] 刘嘉钰,王艳东. 肠道菌群在代谢疾病中作用的研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制,2020,28(8):627-631. DOI:10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2020.08.018.

(收稿日期:2022-09-06)