



主 管
中华人民共和国国家
卫生健康委员会

主 办
中国医师协会

编 辑
疑难病杂志编辑委员会

顾 问
王永炎 张 运 李春岩 张伯礼
葛均波 于金明 张英泽 刘 良
王 琦 丛 斌 黄璐琦 李佃贵

名誉总编辑
吴以岭

总编辑
贾振华

社长 主编
马 智

出 版
疑难病杂志社
050035 石家庄市天山大街238号
电话(传真):(0311)85901735
E-mail: ynbzz@163.com
网址: http://www. ynbzz. com

印 刷
石家庄市汇昌印刷有限公司

发行范围
国内外公开发行
国内: 中国邮政集团有限公司
河北省报刊发行局
海外总发行: 中国国际图书贸易
集团有限公司
海外发行代号: M6888

订 购
全国各地邮政局(所)
邮发代号: 18-187
网址: http://bk. 11185. cn

零 售
疑难病杂志编辑部

广告发布登记号
石高新 13010120190001号

定 价
每期20.00元 全年240.00元

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

2023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

目 次

呼吸系统疾病专题

西维来司他钠联合小潮气量肺保护性通气对急性呼吸窘迫
综合征患者氧合水平及机体炎性反应的影响
..... 王磊 李冀 唐娟 陈春蔓 113

基于气道黏液高分泌性探讨免疫调节剂联合布地格福治疗
慢性阻塞性肺疾病效果及机制
..... 王晋红 赵海 冯涛 郭穆芳 白海霞 119

百令胶囊联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效
及对血清 sPD-1、CYTL1 水平的的影响
..... 梁文婷 吴小红 颜海峰 霍开明 124

支气管哮喘急性发作期患者呼吸道菌群特征及血清 MD-2 水平、
EOS% 变化 王菲 钱萌 欧阳怡 薛晓婕 132

肿瘤防治专题

干扰 lncRNA ROR1-AS1 通过调节 miR-504 抑制人肝癌细胞株增殖、
迁移和侵袭的研究 乌吉斯古楞 张文华 张彤 138

血清 Tg 和 TgAb 对分化型甲状腺癌切除术后¹³¹I 治疗患者预后的
预测价值 巴雅 祖拉亚提·库尔班 娜姿·依力哈木 谢彬 刘立水 144

MYBL2、miR-631 在膀胱癌组织中表达及与患者预后的关系
..... 黄宇 李响 胡旭 149

血清 miR-214、miR-143 在急性髓性白血病中的表达水平
及与疾病复发的关系 罗婷 刘丽 饶琦 巫涵 沈恺 155

病理妊娠专题

sFlt-1、PLGF 及其比值在早期稽留流产孕妇外周血中的
变化规律及早诊价值 韩燕媚 符免艾 王文芳 付彬彬 161

基于血清 TSP-1、PTX-3 表达构建妊娠期高血压疾病患者不良妊娠结局的风险模型

..... 王茹 邓乾葆 张忠霞 黄素静 166

子痫前期孕妇血清 FGF5、TF 水平与妊娠不良结局的关系 崔张霞 张娜 172

妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者血清 IL-6、TNF-α、IGF-1 水平与血脂、甲状腺功能和妊娠结局的关系
..... 沈娟娟 哈丽亚·哈力木别克 王登兰 蔡珏瑾 木克达思·艾合买提 176

妊娠期糖尿病患者血清 HGF、IL-10 对不良妊娠结局预测价值
..... 卢霞 何晓丽 玛依努尔古丽·热西提 丁雪薇 李俊林 182

论著·临床

脑铁沉积与脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的关系 张云鹏 陈小帅 王岩 李玉明 李长宝 李昊 187

关节镜下骨赘磨削联合带线可吸收锚钉修复治疗股骨髓臼撞击症伴盂唇损伤的疗效与安全性分析
..... 张伟 陈洪 彭超 张新虎 193

颈椎间盘突出症不同手术方式疗效及对颈椎曲度、邻近节段退变、安全性影响
..... 文亮 李涛 钱增杰 张长虹 陈庚 199

罕见病例

原发性干燥综合征引发单侧胸腔积液 1 例 宋广梅 崔艳杰 乔洁 王亮 朱丽花 204

家族性地中海热伴 PR3-ANCA 阳性反复发作脑血管病 1 例 王文乾 李斌 杨家熙 寇秋爱 206

综述

通心络防治急性心肌梗死再灌注后再灌注后无再流研究进展 袁国强 常成成 张凤虹 李红蓉 洪衡 208

外泌体源性环状 RNA 在胃癌中的研究进展 蔡车琴 刘琦 彭湃澜 212

肠道细菌与乳腺癌转移关系的研究进展 唐杰 魏万 封紫玉 任毅 215

急性 ST 段抬高型心肌梗死 PPCI 术中无复流现象的治疗进展 马文颖 王成华 金海娇 戚国庆 220

作者·编者·读者 203

期刊基本参数: CN13 - 1316/R * 2002 * m * A4 * 112 * zh * P * ¥20.00 * 1 500 * 22 * 2023 - 02

本期责任编辑: 孙治安 英文编辑: 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 22, Number 2 18 February, 2023

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

\$ 20.00 per issue; \$ 240.00 a year

CSSN

ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

Copyright 2023 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 editor-
ial board, unless clearly specified.

CONTENTS

Special Topic on Respiratory Diseases

Effect of civelestat sodium combined with low tidal volume lung protective

ventilation on oxygenation level and inflammatory response in patients

with acute respiratory distress syndrome

..... Wang Lei, Li Ji, Tang Juan, et al 113

Study on the effect and mechanism of immunomodulator combined with

budesonide on chronic obstructive pulmonary disease based on airway

mucus hypersecretion Wang Jinhong, Zhao Hai, Feng Tao, et al 119

Effect of *Bailing* capsule combined with azithromycin on mycoplasma

pneumonia in children and the levels of serum sPD-1 and CYTL1

..... Liang Wenting, Wu Xiaohong, Yan Haifeng, et al 124

Characteristics of respiratory tract flora and changes of serum MD-2 level

and EOS% in patients with acute attack of bronchial asthma

..... Wang Fei, Qian Meng, Ouyang Yi, et al 132

Tumor Prevention and Treatment

Inhibition of proliferation, migration and invasion of human hepatoma cell

lines by interfering with lncRNA ROR1-AS1 by regulating miR-504

..... Wu Jisiguleng, Zhang Wenhua, Zhang Tong 138

Prognostic value of serum Tg and TgAb in patients with differentiated

thyroid carcinoma treated with ¹³¹I after resection

..... Baya, Zulayati Kuerban, Nazi Yilihamu, Xie Bin, et al 144

Expression of MYBL2 and miR-631 in bladder cancer and their

relationship with prognosis Huang Yu, Li Xiang, Hu Xu 149

The expression level of serum miR-214 and miR-143 in acute myeloid

leukemia and their relationship with disease recurrence

..... Luo Ting, Liu Li, Rao Qi, et al 155

Topic of Pathological Pregnancy

Changes of sFlt-1, PLGF and their ratios in peripheral blood of pregnant women with early missed abortion and their early diagnostic value	<i>Han Yanmei, Fu Mianai, Wang Wenfang, et al</i>	161
Risk model of adverse pregnancy outcome in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy based on the expression of serum TSP-1 and PTX-3	<i>Wang Ru, Deng Qianbao, Zhang Zhongxia, et al</i>	166
Relationship between serum FGF5, TF levels and adverse pregnancy outcome in pre-eclampsia pregnant women	<i>Cui Zhangxia, Zhang Na</i>	172
Relationship between serum IL-6, TNF-α, IGF-1 levels and blood lipids, thyroid function and pregnancy outcome in patients with subclinical hypothyroidism during pregnancy	<i>Shen Juanjuan, Haliya Halimubieke, Wang Denglan, et al</i>	176
Predictive value of serum HGF and IL-10 in pregnant women with diabetes mellitus on adverse pregnancy outcomes	<i>Lu Xia, He Xiaoli, Mayinuerguli Rexiti, et al</i>	182

Original Article: Clinical Research

Relationship between cerebral iron deposition and cerebral hemorrhage after embolization in patients with cerebral vascular malformation	<i>Zhang Yunpeng, Chen Xiaoshuai, Wang Yan, et al</i>	187
Arthroscopic osteophyte grinding combined with suture absorbable anchor screw repair for treatment of femoral acetabular impaction with glenoid lip injury	<i>Zhang Wei, Chen Hong, Peng Chao, et al</i>	193
Effect of different surgical methods on cervical disc herniation and its influence on cervical curvature, adjacent segment degeneration and safety	<i>Wen Liang, Li Tao, Qian Zengjie, et al</i>	199

Rare Case Report

One case of unilateral pleural effusion caused by primary Sjögren's syndrome	<i>Song Guangmei, Cui Yanjie, Qiao Jie, et al</i>	204
A case of familial Mediterranean fever with PR3-ANCA positive recurrent cerebrovascular disease	<i>Wang Wenqian, Li Bin, Yang Jiazhao, et al</i>	206

Review

Research progress of Tongxinluo capsule in preventing and treating no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion	<i>Yuan Guoqiang, Chang Chengcheng, Zhang Fenghong, et al</i>	208
Progress in the study of exosome-derived cyclic RNA in gastric cancer	<i>Cai Cheqin, Liu Qi, Peng Pailan</i>	212
Research progress on the relationship between intestinal bacteria and metastasis of breast cancer	<i>Tang Jie, Wei Wan, Feng Ziyu, et al</i>	215
Treatment progress of no-reflow phenomenon during PPCI for acute ST-segment elevation myocardial infarction	<i>Ma Wenying, Wang Chenghua, Jin Haijiao, et al</i>	220

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.001

呼吸系统疾病专题

西维来司他钠联合小潮气量肺保护性通气对急性呼吸窘迫综合征患者氧合水平及机体炎性反应的影响

王磊, 李冀, 唐娟, 陈春蔓

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200161)

作者单位: 570311 海口, 海南省肿瘤医院重症医学科

通信作者: 王磊, E-mail: 731348673@qq.com

【摘要】目的 观察西维来司他钠联合小潮气量肺保护性通气对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者氧合水平及机体炎性反应的影响。**方法** 选取 2021 年 1 月—2022 年 3 月海南省肿瘤医院重症医学科收治 ARDS 患者 96 例,按照随机数字表法分为对照组、观察组,各 48 例。对照组采用小潮气量肺保护性通气治疗,观察组采用西维来司他钠联合小潮气量肺保护性通气治疗。比较 2 组机械通气时间、入住 ICU 时间、住院时间,治疗前后血气指标[血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)]、血流动力学指标[心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)]、肺功能指标[用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、 FEV_1/FVC]、炎症因子[白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)],以及不良反应发生率。**结果** 观察组机械通气时间、入住 ICU 时间、住院时间短于对照组($t/P=6.414/ <0.001, 3.881/ <0.001, 5.290/ <0.001$);治疗后 24 h、72 h 观察组 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 较对照组高, PaCO_2 较对照组低($F/P=8.451/ <0.001, 9.785/ <0.001, 10.265/ <0.001$);治疗后 24 h、72 h 2 组 HR 呈降低趋势,MAP、CVP 均呈升高趋势,且同时间点观察组降低/升高较对照组更显著($F/P=18.621/ <0.001, 25.786/ <0.001, 26.105/ <0.001$);治疗后 72 h 观察组 FVC、 FEV_1 、 FEV_1/FVC 高于对照组($t/P=5.971/ <0.001, 8.649/ <0.001, 10.404/ <0.001$);治疗后 72 h 观察组血清 IL-6、CRP、WBC 水平低于对照组($t/P=7.887/ <0.001, 6.168/ <0.001, 2.879/0.005$);2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 西维来司他钠联合小潮气量肺保护性通气可改善 ARDS 患者血气指标,稳定血流动力学,减轻肺损伤及机体炎性反应,从而改善肺功能,缩短机械通气时间、入住 ICU 时间及住院时间,安全性高。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征;西维来司他钠;小潮气量肺保护性通气;氧合水平;疗效**【中图分类号】** R563.9 **【文献标识码】** A**Effect of civelestat sodium combined with low tidal volume lung protective ventilation on oxygenation level and inflammatory response in patients with acute respiratory distress syndrome** Wang Lei, Li Ji, Tang Juan, Chen Chunman.

Department of Critical Care Medicine, Hainan Cancer Hospital, Hainan Province, Haikou 570311, China

Corresponding author: Wang Lei, E-mail: 731348673@qq.com

Funding program: Hainan Health Industry Scientific Research Project (20A200161)

【Abstract】 Objective To observe the effect of civelestat sodium combined with low tidal volume lung protective ventilation on oxygenation level and inflammatory reaction in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS).**Methods** From January 2021 to March 2022, 96 patients with ARDS were selected from the Department of Critical Medicine of Hainan Cancer Hospital. They were divided into control group and observation group according to the method of random number table, with 48 patients in each group. The control group was treated with low tidal volume lung protective ventilation, while the observation group was treated with civelestat sodium combined with low tidal volume lung protective ventilation. Compare the mechanical ventilation, admission to ICU, hospitalization time, blood gas index (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), hemodynamic index (HR), mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), pulmonary function index (FVC), forced expiratory volume (FEV_1), FEV_1/FVC Inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC)], and the incidence of adverse reactions. **Results**The time of mechanical ventilation, admission to ICU and hospitalization in the observation group was shorter than that in the control group ($t/P=6.414/ <0.001, 3.881/ <0.001, 5.290/ <0.001$). At 24 and 72 hours after treatment, the PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

in the observation group were higher than those in the control group, and PaCO_2 was lower than those in the control group ($F/P=8.451/ <0.001, 9.785/ <0.001, 10.265/ <0.001$). At 24 hours and 72 hours after treatment, HR in the two groups showed a downward trend, while MAP and CVP showed an upward trend, and the observation group decreased/increased more significantly at the same time point ($F/P=18.621/ <0.001, 25.786/ <0.001, 26.105/ <0.001$). The FVC, FEV_1 , FEV_1/FVC in the observation group were higher than those in the control group 72 hours after treatment ($t/P=5.971/ <0.001, 8.649/ <0.001, 10.404/ <0.001$). The levels of serum IL-6, CRP and WBC in the observation group were lower than those in the control group 72 hours after treatment ($t/P=7.887/ <0.001, 6.168/ <0.001, 2.879/0.005$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Civelestat sodium combined with low tidal volume lung protective ventilation can improve the blood gas index of ARDS patients, stabilize hemodynamics, reduce lung injury and inflammatory reaction of the body, thus improving lung function, shortening mechanical ventilation, staying in ICU, and hospitalization time, and has high safety.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Civelestat sodium; Low tidal volume lung protective ventilation; Oxygenation level; Therapeutic effect

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 为临床常见危急重症, 表现为进行性呼吸窘迫的急性呼吸衰竭^[1]。对于 ARDS, 临床常采用机械通气进行治疗, 以改善血氧及通气状态, 但不恰当的通气方式可能会引发不良后果^[2]。同步间歇指令通气 (SIMV) + 呼气末正压 (PEEP) 的小潮气量肺保护性通气具有与患者自主呼吸同步优势, 为 ARDS 常用通气模式, 但临床应用显示, 仅采用机械通气对 ARDS 的治疗具有一定局限性, 仍需辅以药物治疗, 提升整体疗效^[3]。目前认为, 中性粒细胞聚集会释放多种酶, 其中中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE) 在 ARDS 肺损伤中具有重要作用^[4]。西维来司他钠属于特异性 NE 抑制剂, 可抑制 NE 释放, 抑制中性粒细胞活化及肺内炎性因子浸润, 从而改善呼吸功能, 在日本已被批准应用于 ARDS 治疗多年, 2020 年在我国也获批用于 ARDS 的治疗^[5-6]。目前西维来司他钠在国内报道较少。为进一步探究 ARDS 安全有效的治疗方案, 本研究从多方面综合探讨西维来司他钠联合小潮气量肺保护性通气治疗 ARDS 的效果及安全性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2022 年 3 月海南省肿瘤医院重症医学科收治 ARDS 患者 96 例, 按照随机数字表法分为对照组、观察组, 各 48 例。2 组性别、年龄、体质量指数、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、原发病、基础病比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审核批准 (K202012-06), 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均符合 ARDS 诊断标准^[7]; ②需机械通气; ③依从性良好, 能有效配合临床检查、治疗; ④临床资料完整。(2) 排除标准:

表 1 对照组与观察组 ARDS 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of ARDS patients in the control group and the observation group

项 目	对照组 (n=48)	观察组 (n=48)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	30/18	28/20	0.174	0.676
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.41 ± 5.84	62.58 ± 5.11	0.741	0.461
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.71 ± 1.48	22.64 ± 1.51	0.229	0.819
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	23.17 ± 3.97	22.45 ± 3.48	0.945	0.347
原发病				
肺部感染	21(43.76)	20(41.67)	0.239	0.971
[例(%)] 多发性创伤	11(22.92)	13(27.08)		
重症胰腺炎	11(22.92)	10(20.83)		
其他	5(10.42)	5(10.42)		
基础病				
高血压	30(62.50)	28(58.33)	0.174	0.676
[例(%)] 冠心病	15(31.25)	18(37.50)	0.416	0.519
糖尿病	12(25.00)	16(33.33)	0.807	0.369

①伴恶性肿瘤; ②重要器官功能障碍; ③存在免疫、血液、内分泌系统疾病; ④精神异常、认知功能障碍; ⑤濒死状态 (预计在 12 h 内死亡); ⑥对本研究涉及药物存在使用禁忌证。

1.3 治疗方法 2 组均予以抗感染、维持水电解质平衡、营养支持等常规治疗。对照组: 采用小潮气量肺保护性通气治疗, 即 SIMV + PEEP 通气 (采用德国德尔格呼吸机, Evita2dura), SIMV 模式参数设置: 呼吸频率 12 ~ 16 次/min, 吸入氧浓度 40% ~ 55%, 潮气量 8 ~ 10 ml/kg, 呼吸比 1:1.5 ~ 1:2.0, PEEP 模式设置为 5 ~ 10 cmH₂O。观察组: 在对照组基础上加用西维来司他钠 (苏州二叶制药有限公司/上海汇伦江苏药业有限公司) 0.2 mg · h⁻¹ · kg⁻¹ 静脉泵注 72 h。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 记录一般情况: 统计所有患者一般情况, 包括机械通气时间、入住 ICU 时间、住院时间等。

1.4.2 血气指标检测: 于治疗前及治疗后 24 h、72 h,

以动脉血气分析仪(雷度米特医疗设备有限公司, PL2000PLUS 型)测定血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)。

1.4.3 血流动力学指标检测:于治疗前及治疗后 24 h、72 h,以床旁心电监护仪(迈瑞公司,Umec7)测定心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)。

1.4.4 肺功能指标检测:于治疗前及治疗后 72 h,以肺功能仪(德国耶格公司,MicroLoop)检测用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁),计算 FEV₁/FVC。

1.4.5 炎症因子检测:于治疗前及治疗后 72 h 清晨,采集患者空腹肘静脉血 3 ml 离心分离血清,以酶联免疫吸附法测定白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP),以全自动血液分析仪(贝克曼库尔特公司,LH 750/LH 755)测定白细胞计数(WBC)。

1.4.6 不良反应发生情况:记录患者发生不良反应情况,包括肝功能异常、血小板异常、血细胞减少等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组机械通气、入住 ICU、住院时间比较 观察组机械通气时间、入住 ICU 时间、住院时间均短于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 对照组与观察组 ARDS 患者机械通气、入住 ICU、住院时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

Tab. 2 Comparison of mechanical ventilation, admission to ICU and hospitalization time of ARDS patients in the control group and the observation group

组别	例数	机械通气时间	入住 ICU 时间	住院时间
对照组	48	7.53 ± 2.27	10.28 ± 3.65	18.89 ± 4.85
观察组	48	5.14 ± 1.23	7.89 ± 2.21	14.47 ± 3.16
<i>t</i> 值		6.414	3.881	5.290
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组治疗前后血气指标比较 治疗前 2 组 PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 24 h、72 h 2 组 PaO₂、PaO₂/FiO₂ 均较治疗前升高,PaCO₂ 较治疗前降低,且观察组 PaO₂、PaO₂/FiO₂ 高于对照组,PaCO₂ 低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 对照组与观察组 ARDS 患者治疗前后血气指标比较 ($\bar{x} \pm s, mmHg$)

Tab. 3 Comparison of blood gas indexes between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	PaO ₂	PaCO ₂	PaO ₂ /FiO ₂
对照组 (<i>n</i> = 48)	治疗前	50.67 ± 7.95	54.58 ± 7.05	189.69 ± 33.41
	治疗后 24 h	61.87 ± 8.74	49.94 ± 6.60	239.77 ± 30.59
	治疗后 72 h	75.92 ± 9.02	43.87 ± 6.06	297.46 ± 40.24
观察组 (<i>n</i> = 48)	治疗前	52.32 ± 8.57	53.63 ± 7.19	195.26 ± 29.76
	治疗后 24 h	66.51 ± 9.06	46.52 ± 6.04	261.48 ± 36.87
	治疗后 72 h	81.26 ± 8.28	40.28 ± 5.38	323.69 ± 34.28
F/P	对照组内值	12.325/ <0.001	14.547/ <0.001	18.657/ <0.001
F/P	观察组内值	16.878/ <0.001	19.587/ <0.001	22.577/ <0.001
F/P	治疗后组间值	8.451/ <0.001	10.265/ <0.001	9.785/ <0.001

2.3 2 组治疗前后血流动力学指标比较 治疗前 2 组 HR、MAP、CVP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 24 h、72 h 2 组 HR 呈降低趋势,MAP、CVP 均呈升高趋势,且同时间点观察组降低/升高较对照组更显著($P < 0.01$),见表 4。

表 4 对照组与观察组 ARDS 患者治疗前后血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of hemodynamic indexes of ARDS patients in control group and observation group before and after treatment

组别	时间	HR(次/min)	MAP(mmHg)	CVP(cmH ₂ O)
对照组 (<i>n</i> = 48)	治疗前	132.08 ± 6.67	71.29 ± 3.18	5.98 ± 1.05
	治疗后 24 h	112.25 ± 7.61	77.89 ± 4.01	7.11 ± 1.12
	治疗后 72 h	106.23 ± 9.54	81.26 ± 3.71	8.34 ± 1.05
观察组 (<i>n</i> = 48)	治疗前	130.25 ± 7.56	72.02 ± 2.75	6.01 ± 1.02
	治疗后 24 h	109.68 ± 6.41	79.58 ± 3.66	7.68 ± 1.09
	治疗后 72 h	101.28 ± 6.49	84.59 ± 4.20	8.97 ± 1.11
F/P	对照组内值	136.209/ <0.001	92.691/ <0.001	57.994/ <0.001
F/P	观察组内值	227.916/ <0.001	149.391/ <0.001	91.646/ <0.001
F/P	治疗后组间值	18.621/ <0.001	25.786/ <0.001	26.105/ <0.001

2.4 2 组治疗前后肺功能比较 治疗前 2 组 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 72 h 2 组 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P < 0.01$),见表 5。

2.5 2 组治疗前后血清炎症因子水平比较 治疗前 2 组血清 IL-6、CRP、WBC 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 72 h 2 组血清 IL-6、CRP、WBC 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.01$),见表 6。

2.6 2 组不良反应发生率比较 对照组不良反应总发生率为 2.08%,观察组为 4.17%,2 组不良反应总

发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 < 0.001, P = 1.000$), 见表 7。

表 5 对照组与观察组 ARDS 患者治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of lung function between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	FVC(L)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FVC(%)
对照组 (n=48)	治疗前	1.59 ± 0.28	1.12 ± 0.13	70.44 ± 3.21
	治疗后 72 h	2.34 ± 0.25	1.86 ± 0.20	79.49 ± 2.31
观察组 (n=48)	治疗前	1.61 ± 0.21	1.15 ± 0.16	71.43 ± 3.40
	治疗后 72 h	2.67 ± 0.29	2.25 ± 0.24	84.27 ± 2.19
t/P	对照组内值	13.538/ <0.001	21.176/ <0.001	15.541/ <0.001
t/P	观察组内值	20.208/ <0.001	26.119/ <0.001	21.654/ <0.001
t/P	治疗后组间值	5.971/ <0.001	8.649/ <0.001	10.404/ <0.001

表 6 对照组与观察组 ARDS 患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of serum inflammatory factor levels between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	IL-6(ng/L)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/L$)
对照组 (n=48)	治疗前	37.69 ± 7.95	32.97 ± 8.76	14.58 ± 4.11
	治疗后 72 h	24.37 ± 5.17	22.69 ± 6.08	11.98 ± 2.04
观察组 (n=48)	治疗前	38.22 ± 8.04	34.62 ± 8.57	13.87 ± 3.68
	治疗后 72 h	16.53 ± 4.55	15.55 ± 5.23	10.73 ± 2.21
t/P	对照组内值	9.731/ <0.001	6.679/ <0.001	3.926/ <0.001
t/P	观察组内值	16.267/ <0.001	13.160/ <0.001	5.068/ <0.001
t/P	治疗后组间值	7.887/ <0.001	6.168/ <0.001	2.879/ <0.001

表 7 对照组与观察组 ARDS 患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab. 7 Comparison of adverse reaction rate between control group and observation group

组别	例数	肝功能异常	血小板异常	总发生率(%)
对照组	48	1(2.08)	0	2.08
观察组	48	1(2.08)	1(2.08)	4.16

3 讨论

ARDS 主要表现为进行性低氧血症及呼吸衰竭, 病因多样、发病机制复杂, 若未及时治疗随病情进展可出现多器官功能衰竭, 危及患者生命^[8]。对于 ARDS 临床尚无理想治疗方式, 多以对症治疗为主, 即便临床对 ARDS 的研究已取得较大进展, 但除机械通气外, 仍缺乏有效治疗方式^[9], 故找寻一种新的有效方式治疗 ARDS 为临床研究的重点。

由于 ARDS 患者会出现呼吸困难情况, 因此通过机械通气维持患者正常呼吸、减轻呼吸做功耗氧、缓解机体缺氧状态为救治 ARDS 关键^[10-12]。机械通气方式较多, 不恰当的通气方式可能会使肺泡反复开放或过

度扩张, 导致肺局部塌陷, 加重肺部炎性反应及病情。因此选择一种安全有效的通气方式极其重要^[13-15]。SIMV + PEEP 的小潮气量肺保护性通气为 ARDS 常用通气方式, 其中 SIMV 可同步患者自主呼吸幅度、节律, 协助完成自主呼吸; PEEP 可维持肺内压处于正压状态, 确保肺泡扩张, 降低吸气时肺泡膨胀所需压力, 从而改善低氧血症; SIMV + PEEP 通气模式在保证通气量基础上不干扰患者自主呼吸功能, 使其保持最佳呼吸状态, 从而改善患者肺通换气功能, 缓解呼吸困难症状^[16]。但长时间机械通气会使肺部感染或急性损伤风险增加, 从而加重病情, 使住院时间延长, 影响治疗效果^[17-18]。因此联合其他治疗方案缩短 ARDS 患者脱机时间十分重要。研究指出, 肺部过度炎性反应是导致 ARDS 发生的主要原因之一, 而中性粒细胞为肺部炎性反应主要介质, 其释放的 NE 会分解肺结缔组织、凝血因子、血浆蛋白, 还可使肺血管通透性增强, 从而出现渗出性肺水肿, 肺泡内及肺间质液体变多, 肺容积变小, 从而出现严重血流、通气比例失调, 诱发 ARDS^[19]。因此阻断 NE 的产生可能对 ARDS 的治疗具有一定帮助。西维来司他钠是一种 NE 抑制剂, 可选择性抑制 NE, 减轻肺部炎性反应, 广泛应用于 ARDS 及急性肺损伤的治疗, 近年来认为其在 ARDS 的治疗中具有巨大的前景^[20]。西维来司他钠临床应用专家共识中指出^[21], 西维来司他钠可降低 ARDS 患者肺损伤、缩短通气时间、降低病死率。基于此, 本研究将其应用于小潮气量肺保护性通气 ARDS 患者的治疗中, 结果发现, 西维来司他钠可改善患者血气指标、稳定血流动力学, 减轻肺损伤, 从而改善肺功能、缩短机械通气、入住 ICU、住院时间。分析原因在于, 西维来司他钠作为特异性 NE 抑制剂, 能选择性降低 NE 水平, 抑制中性粒细胞造成的内皮损伤, 从而对肺泡上皮细胞及肺微血管发挥保护作用, 同时还可通过多种信号通路抑制多种炎性因子释放, 有助于减轻肺损伤, 促使呼吸功能及肺功能改善, 使血流动力学稳定, 加快康复进程^[22-23]。此外, 治疗期间并未明显增加药物不良反应, 安全性有保障。

研究指出, ARDS 发病过程中, 肺间质巨噬细胞、肺泡巨噬细胞、多型核白细胞介导的炎性反应在肺损伤中具有重要作用, 其产生的 IL-6 等炎性介质损伤肺泡—毛细血管, 同时还可使纤溶、补体、凝血系统激活, 从而进一步促使炎性反应因子释放, 诱发炎性级联瀑布反应, 造成恶性循环, 进一步加重肺损伤^[24]。由此说明, ARDS 是因机体炎性反应失衡引发的自身破坏性反应, 故如何清除 ARDS 患者炎性因子成为改善预

后的关键。CRP 属于非特异性炎症标志物,是一种急性蛋白,机体组织损伤时会在血液中大量表达;WBC 为血液细胞主要成分之一,在机体发生感染时,其水平明显升高,检测其水平可评估机体炎症反应状态^[25]。本研究通过测定机体炎症反应变化发现,治疗后 72 h 观察组血清 IL-6、CRP、WBC 水平明显降低,表明西维来司他钠能有效降低炎症介质水平,减轻肺部炎症反应,从而促使患者恢复。李和林等^[26]指出,NE 在炎症因子释放过程中具有重要作用,可促使上皮细胞释放炎症因子,如 IL-6、IL-8 等均可由 NE 刺激后表达增加。而西维来司他钠作为 NE 抑制剂,能降低 NE 水平,从而有效降低由 NE 导致的 IL-6、IL-8 等炎症因子的释放,从而减轻肺部炎症反应。

综上所述,西维来司他钠联合小潮气量肺保护性通气可改善 ARDS 患者血气指标,稳定血流动力学,减轻肺损伤及机体炎症反应,从而改善肺功能、缩短机械通气时间、入住 ICU 时间及住院时间,安全性高。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王磊:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李冀:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;唐娟:实施研究过程,资料搜集整理;陈春蔓:进行统计学分析

参考文献

[1] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: Advances in diagnosis and treatment [J]. JAMA, 2018, 319 (7): 698-710. DOI:10.1001/jama.2017.21907.

[2] Coleman MH, Aldrich JM. Acute respiratory distress syndrome: Ventilator management and rescue therapies [J]. Crit Care Clin, 2021, 37 (4): 851-866. DOI:10.1016/j.ccc.2021.05.008.

[3] Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 (9): 1253-1263. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST.

[4] Kurimoto Y, Shimomura Y, Moriyama K, et al. Suppressive effects of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat sodium hydrate on interleukin-1 β production in lipopolysaccharide-stimulated porcine whole blood [J]. Fujita Med J, 2020, 6 (1): 12-16. DOI:10.20407/fmj.2019-002.

[5] 喻文, 罗红敏. 西维来司他钠早期治疗对 ALL/ARDS 患者的疗效 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (1): 50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.103.

Yu W, Luo HM. The effect of early treatment of sivelestat sodium on ALL/ARDS patients [J]. Chinese Journal of Critical Care Emergency Medicine, 2017, 29 (1): 50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.103.

[6] Jedlicka J, Becker BF, Chappell D. Endothelial glycocalyx [J]. Crit

Care Clin, 2020, 36 (2): 217-232. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.007.

[7] Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome [J]. BMJ Open Respir Res, 2019, 6 (1): e000420. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420.

[8] 苏景深, 刘恩顺, 赵鑫民. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中医药治疗研究进展 [J]. 吉林中医药, 2019, 39 (5): 696-700. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2019.05.037.

Su JS, Liu ES, Zhao XM. Research progress in TCM treatment of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 39 (5): 696-700. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2019.05.037.

[9] 刘盈秀, 杜隽铭. 急性呼吸窘迫综合征的治疗进展 [J]. 浙江医学, 2019, 41 (17): 1901-1903, 1908. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.17.2018-2933.

Liu YX, Du JM. Progress in the treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. Zhejiang Medical Journal, 2019, 41 (17): 1901-1903, 1908. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.17.2018-2933.

[10] 杨卓, 张露, 黄钰, 等. 急性呼吸窘迫综合征机械通气治疗进展 [J]. 华西医学, 2020, 35 (11): 1386-1390. DOI: 10.7507/1002-0179.202001019.

Yang Z, Zhang L, Huang Z, et al. Progress in mechanical ventilation treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. West China Medical Journal, 2020, 35 (11): 1386-1390. DOI: 10.7507/1002-0179.202001019.

[11] 徐海涛, 黄彬, 卢安阳, 等. PDW/PLT、RDW/PLT 与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者病情和预后的相关性分析 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (2): 145-150. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.008.

Xu HT, Huang B, Lu AY, et al. Correlation analysis of PDW/PLT, RDW/PLT and the condition and prognosis of patients with sepsis complicated by acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (2): 145-150. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.008.

[12] 滕泽宇, 梁映霞, 闫红红, 等. 气道压力释放通气救治急性呼吸窘迫综合征患者疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (7): 706-710. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.007.

Teng ZY, Liang YX, Yan ZH, et al. Observation on the curative effect of airway pressure release ventilation in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (7): 706-710. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.007.

[13] Fielding-Singh V, Matthay MA, Calfee CS. Beyond low tidal volume ventilation: Treatment adjuncts for severe respiratory failure in acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2018, 46 (11): 1820-1831. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003406.

[14] 易亚辉, 谭曦舒, 易辉, 等. 连续性肾脏替代治疗联合低分子肝素应用于创伤性凝血病合并急性呼吸窘迫综合征患者的临床效果 [J]. 中国医药, 2021, 16 (7): 1052-1056. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.07.022.

- Yi YH, Tan XS, Yi H, et al. Clinical effect of continuous renal replacement therapy combined with low molecular weight heparin on patients with trauma-induced coagulopathy complicated with acute respiratory distress syndrome [J]. *China Medicine*, 2021, 16 (7): 1052-1056. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2021.07.022.
- [15] 许路阳, 李靖, 张国俊. 红细胞分布宽度与白蛋白比值对急性呼吸窘迫综合征预后的预测价值 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19 (7): 23-26.
- Xu LY, Li J, Zhang GJ, et al. Predictive value of red blood cell distribution width to albumin ratio in prognosis of acute respiratory distress syndrome [J]. *China Medical Herald*, 2022, 19 (7): 23-26.
- [16] 邓文君, 李燕, 陈翔宇, 等. 乌司他丁联合同步间歇指令通气及呼气末正压机械通气对急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子水平及肺功能的影响 [J]. *中国医药*, 2021, 16 (3): 357-360. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.03.009.
- Deng WJ, Li Y, Chen XY, et al. Effects of ulinastatin combined with synchronous intermittent mandatory ventilation and positive end expiratory pressure mechanical ventilation on the level of inflammatory factors and lung function in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Chinese Medicine*, 2021, 16 (3): 357-360. DOI: 10.3760/j.issn.1673-477.2021.03.009.
- [17] 黄立学, 朱光发. 急性呼吸窘迫综合征机械通气的研究进展 [J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36 (7): 599-601. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2017.07.022.
- Huang LX, Zhu GF. Research progress of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome [J]. *Journal of Cardiopulmonary Vascular Diseases*, 2017, 36 (7): 599-601. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2017.07.022.
- [18] 董珺, 蒋玉洁, 黄霞. NLRP3 炎性小体与急性呼吸窘迫综合征关系的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2022, 15 (4): 362-365. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2022.04.18.
- Dong J, Jiang YJ, Huang X, et al. Research progress on the relationship between NLRP3 inflammasome and acute respiratory distress syndrome [J]. *Chinese Journal of New Clinical Medicine*, 2022, 15 (4): 362-365. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2022.04.18.
- [19] Sahebnaasagh A, Saghafi F, Safdari M, et al. Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) may be a promising therapeutic option for management of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome or disseminated intravascular coagulation in COVID-19 [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45 (6): 1515-1519. DOI: 10.1111/jcpt.13251.
- [20] 许艳军, 许铁, 刘朋, 等. 西维来司他钠联合气道压力释放通气治疗创伤所致重度 ARDS 的疗效及对血气、炎症因子和预后的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (12): 1215-1219. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.007.
- Xu YJ, Xu T, Liu P, et al. Efficacy of sivelestat sodium combined with airway pressure release ventilation in the treatment of severe ARDS caused by trauma and its impact on blood gas, inflammatory factors and prognosis [J]. *Journal of Difficult and Complicated Diseases*, 2021, 20 (12): 1215-1219. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.007.
- [21] 李和林, 吕琪, 肖培欣, 等. 西维来司他钠对烟雾吸入性肺损伤大鼠早期炎症反应的影响 [J]. *天津医药*, 2017, 45 (9): 916-919. DOI: 10.11958/20170635.
- Li HL, Lyu Q, Xiao PX, et al. Effects of cilveilus sodium on early inflammatory response in rats with smoke inhalation lung injury [J]. *Tianjin Med*, 2017, 45 (9): 916-919. DOI: 10.11958/20170635.
- [22] 宁书蔚, 董志扬. 注射用西维来司他钠治疗急性胰腺炎引发的全身炎症反应综合征及急性肺损伤 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2021, 33 (10): 631-634. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2021.10.011.
- Ning SW, Dong ZY. Treatment of systemic inflammatory response syndrome and acute lung injury induced by acute pancreatitis with sivelestat sodium for injection [J]. *Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery*, 2021, 33 (10): 631-634. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2021.10011.
- [23] Maki C, Inoue Y, Ishihara T, et al. Evaluation of appropriate indications for the use of sivelestat sodium in acute respiratory distress syndrome: A retrospective cohort study [J]. *Acute Med Surg*, 2019, 7 (1): e471. DOI: 10.1002/ams2.471.
- [24] 刘萍, 张雪飞. 乌司他汀联合俯卧位通气在重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征早期临床应用分析 [J]. *中国药物与临床*, 2018, 18 (11): 2030-2031. DOI: 10.11655/zgywylc2018.11.077.
- Liu P, Zhang XF. Analysis of early clinical application of ulinastatin combined with prone ventilation in severe pneumonia with acute respiratory distress syndrome [J]. *Chinese Journal of Medicine and Clinical Sciences*, 2018, 18 (11): 2030-2031. DOI: 10.11655/zgywylc2018.11.077.
- [25] 何流漾, 郑建洲, 夏蕾, 等. 炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (7): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.
- He LY, Zheng JZ, Xia L, et al. Research progress on the mechanism of inflammatory response in ARDS [J]. *Chinese Journal of Critical Care Emergency Medicine*, 2017, 29 (7): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.
- [26] 李和林, 吕琪, 肖培欣, 等. 西维来司他钠对烟雾吸入性肺损伤大鼠早期炎症反应的影响 [J]. *天津医药*, 2017, 45 (9): 916-919. DOI: 10.11958/20170635.
- Li HL, Lv Q, Xiao PX, et al. Effects of cilveilus sodium on early inflammatory response in rats with smoke inhalation lung injury [J]. *Tianjin Med*, 2017, 45 (9): 916-919. DOI: 10.11958/20170635.

(收稿日期: 2022-11-08)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.002

呼吸系统疾病专题

基于气道黏液高分泌性探讨免疫调节剂联合布地格福治疗慢性阻塞性肺疾病效果及机制

王晋红, 赵海, 冯涛, 郭穆芳, 白海霞

基金项目: 山西中医药大学科技创新能力培育计划项目(2019PY-126)

作者单位: 037036 山西大同, 国药同煤总医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 冯涛, E-mail: yaoshi202020@163.com

【摘要】目的 探讨免疫调节剂联合布地格福对慢性阻塞性肺疾病(COPD)的治疗效果及其对气道黏液高分泌、预后的影响。**方法** 选取2019年9月—2021年9月国药同煤总医院呼吸与危重症医学科诊治COPD患者80例,随机数字表法分为对照组、研究组,各40例。对照组采取布地格福治疗,研究组采取布地格福+免疫调节剂治疗。治疗4周后,比较2组临床疗效,治疗前后肺功能指标[第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)、 FEV_1 占预计值百分比($FEV_1\%$)、残气容积/肺总量(RV/TLC)]、Treg/Th17细胞因子[白介素-17(IL-17)、转化生长因子- β_1 ($TGF-\beta_1$)、IL-10]、气道黏液高分泌相关指标[Toll样受体4(TLR4)、黏蛋白5AC(MUC5ac)、痰液干/湿比重],以及不良反应、预后情况。**结果** 研究组治疗总有效率高于对照组(95.00% vs. 65.00%, $\chi^2 = 11.250, P = 0.001$);研究组 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%$ 高于对照组($t/P = 2.498/0.015, 3.177/0.002$), RV/TLC 低于对照组($t = 4.557, P < 0.001$);研究组痰液IL-10、 $TGF-\beta_1$ 、TLR4高于对照组($t = 4.514, 9.407, 3.575, P$ 均 < 0.001),IL-17、MUC5ac、痰液干/湿比重低于对照组($t = 6.232, 4.046, 8.771, P$ 均 < 0.001);2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗12周后进行随访,研究组急性加重次数少于对照组($t = 10.849, P < 0.001$),再住院率低于对照组($\chi^2 = 4.451, P = 0.034$)。**结论** 免疫调节剂联合布地格福治疗COPD效果显著,可缓解气道黏液高分泌状态、减轻临床症状、提升免疫功能,从而进一步改善预后。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;免疫调节剂;布地格福;气道黏液高分泌**【中图分类号】** R563.9 **【文献标识码】** A

Study on the effect and mechanism of immunomodulator combined with budesonide on chronic obstructive pulmonary disease based on airway mucus hypersecretion

Wang Jinhong, Zhao Hai, Feng Tao, Guo Mufang, Bai Haixia. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sinopharm Tongmei General Hospital, Shanxi Province, Datong 037036, China
Corresponding author: Feng Tao, E-mail: yaoshi202020@163.com

Funding program: Science and Technology Innovation Capacity Cultivation Plan of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine (2019PY-126)

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of immunomodulator combined with budesonide on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its influence on airway mucus hypersecretion and prognosis. **Methods** From September 2019 to September 2021, 80 patients with COPD were selected from the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Sinopharm Tongmei General Hospital. They were randomly divided into control group and research group, with 40 patients in each group. The control group was treated with budesonide, while the study group was treated with budesonide plus immunomodulator. To compare the clinical efficacy of the two groups, pulmonary function indexes [forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity (FEV_1/FVC), $FEV_1\%$ of the estimated value ($FEV_1\%$), residual volume/total lung volume (RV/TLC)], Treg/Th17 cytokines [interleukin-17 (IL-17), transforming growth factor) before and after treatment- β_1 ($TGF-\beta_1$), IL-10], airway mucus hypersecretion related indicators [Toll like receptor 4 (TLR4), mucin 5AC (MUC5ac), dry/wet proportion of sputum], adverse reactions and prognosis. **Results** After 4 weeks of treatment, the total effective rate of the study group was higher than that of the control group (95.00% vs. 65.00%, $\chi^2 = 11.250, P = 0.001$). FEV_1/FVC , $FEV_1\%$ in the study group were higher than those in the control group ($t/P = 2.498/0.015, 3.177/0.002$), and RV/TLC were lower than those in the control group ($t = 4.557, P < 0.001$). Study group sputum IL-10, $TGF-\beta_1$, TLR4 was higher

than that in the control group ($t=4.514, 9.407, 3.575, P<0.001$). The dry/wet specific gravity of IL-17, MUC5ac and sputum in the control group was lower than that in the control group ($t=6.232, 4.046, 8.771, P<0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). Follow up after 12 weeks of treatment showed that the number of acute exacerbations in the study group was less than that in the control group ($t=10.849, P<0.001$), and the readmission rate was lower than that in the control group ($\chi^2=4.451, P=0.034$). **Conclusion** The combination of immunomodulator and budesonide in the treatment of COPD has a significant effect, which can alleviate the airway mucus hypersecretion, alleviate clinical symptoms, improve immune function, and further improve the prognosis.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Immunomodulators; Budegefo; Airway mucus hypersecretion

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 发展至 GOLD 分级Ⅲ级、Ⅳ级,可严重影响患者生活质量^[1]。且近年来随着空气质量的改变, COPD 发病率呈逐年上升趋势,从 2009 年到 2019 年我国发病率已从 8.2% 增至 13.6%^[2]。故积极探讨 GOLD 分级Ⅲ级、Ⅳ级的有效治疗手段,对减轻患者家庭及社会经济负担具有重要意义。布地格福已被广泛应用于肺部疾病治疗中,可通过发挥良好的抗炎、扩张气管的作用,抑制气道高反应性,减轻咳嗽、喘息等症状,但单独使用效果较为单一^[3]。胸腺肽 $\alpha 1$ 为高纯度乙酰化多肽,可通过改善外周血淋巴细胞,抑制细胞炎性因子分泌,改善临床症状^[4]。但临床缺乏上述 2 种药物联合治疗的价值分析,基于此,现探讨免疫调节剂联合布地格福治疗 COPD 的临床应用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 9 月—2021 年 9 月国药同煤总医院呼吸与危重症医学科诊治 COPD 患者 80 例,按照 1:1 配对原则采用随机数字表法分为对照组、研究组,各 40 例。2 组性别、年龄、病程、疾病分级、吸烟史、日吸烟量、家族遗传史、既往治疗史、基础病等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(201902130),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) AECOPD 纳入标准:①均符合慢性阻塞性肺疾病相关诊断标准^[5],肺功能检查显示第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC) $<70\%$;②均经肺功能、胸部 CT 等检查确诊为慢性阻塞性肺疾病;③治疗后可接受长期随访者;④近 2 个月无肺炎、支气管炎等其他呼吸系统疾病;⑤近 1 个月内未使用糖皮质激素等药物治疗者。(2) 排除标准:① GOLD 分级为 I、II 级者;②伴有免疫系统疾病;③伴有严重认知、精神障碍;④对本研究药物过敏者;⑤伴有其他肺部疾病;⑥合并恶性肿瘤者;⑦有过过敏性鼻炎、风湿性疾病、肾小球肾炎、荨麻疹等变态反应性疾病者;⑧伴有严重肝、肾、心功能不全者;⑨妊娠期、哺乳期女性。

表 1 对照组与研究组 COPD 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of COPD patients between the control group and the study group

项 目	对照组 (n=40)	研究组 (n=40)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	19/21	23/17	0.802	0.317
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.42 \pm 4.72	68.21 \pm 5.87	0.663	0.509
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	13.85 \pm 3.17	14.54 \pm 3.65	0.903	0.370
GOLD 分级				
Ⅲ级	29(72.50)	26(65.00)	0.524	0.469
[例(%)]				
Ⅳ级	11(27.50)	14(35.00)		
吸烟史[例(%)]	13(32.50)	15(37.50)	0.220	0.639
日吸烟量($\bar{x} \pm s$, 支)	4.58 \pm 1.24	4.39 \pm 0.97	0.446	0.659
家族遗传史[例(%)]	3(7.50)	2(5.00)	0.000	1.000
既往治疗史[例(%)]	12(30.00)	15(37.50)	0.503	0.478
基础病				
高血压	8(20.00)	9(22.50)	0.075	0.785
[例(%)]				
糖尿病	5(12.50)	7(17.50)	0.392	0.531
高脂血症	6(15.00)	7(17.50)	0.092	0.762

1.3 治疗方法 2 组均给予祛痰、平喘、氧气支持、戒烟、肺康复训练等基础治疗。对照组再予布地格福吸入气雾剂(AstraZeneca AB) 2 吸/次,经口吸入,每天 2 次。研究组在对照组基础上联合胸腺肽 $\alpha 1$ (Sciclone Pharmaceuticals Italy S. R. L.) 第 1 周 1.6 mg/d, 第 2 周起 2 次/周,皮下注射。2 组均连续治疗 4 周。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 肺功能指标检测:2 组患者治疗前、治疗 4 周后以肺功能仪(上海名元实业有效公司,型号 MSA99)进行常规肺功能检查,包括 FEV_1/FVC 、 FEV_1 占预计值百分比($FEV_1\%$)、残气容积/肺总量(RV/TLC)等。

1.4.2 痰液 Treg/Th17 细胞因子检测:2 组患者治疗前、治疗 4 周后清晨采用 3% 高渗盐水超声雾化吸入,雾化过程中鼓励患者咳出 3 口痰至塑料平皿于 -80°C 冷藏待检。按照直接涂片镜检每低倍视野鳞状上皮细胞 <10 个、白细胞 >25 个的标准筛选出合格的痰液,将合格标本混合于 4 倍体积的 0.1% 二硫苏糖醇中,室温水浴 10 min,网筛过滤,离心留取上清液 -80°C 冷藏,以酶联免疫吸附法检测痰液白介素-17(IL-17)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、IL-10,试剂盒由武汉赛培生

物科技有限公司提供。

1.4.3 气道黏液高分泌相关指标检测:上述痰液样品以酶联免疫吸附法检测黏蛋白 5AC(MUC5ac),以双色免疫荧光直接法检测 Toll 样受体 4(TLR4);将收集到的痰液进行称重后,以滤纸蘸吸其水分,再次进行称重,二者之比即为痰液干/湿比重。

1.4.4 记录不良反应:记录患者治疗期间不良反应发生情况,包括轻度喉部刺激、咳嗽、注射部位不适等。

1.4.5 预后情况:治疗后随访 12 周,随访截至 2022 年 1 月,统计 2 组急性加重次数及住院次数等。

1.5 临床疗效评价标准 参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[6]。显效:咳嗽、呼吸困难、咯痰显著改善,FEV₁% ≥ 80%, FEV₁/FVC ≥ 70%;有效:咳嗽、呼吸困难、咯痰明显改善,50% ≤ FEV₁% < 80%, 60% ≤ FEV₁/FVC < 70%;无效:上述标准均未达到。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用 Ridit 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 4 周后,研究组治疗总有效率为 95.00%,高于对照组的 65.00% (*P* < 0.01),见表 2。

表 2 对照组与研究组 COPD 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the control group and the study group in patients with COPD

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	40	13(32.50)	13(32.50)	14(35.00)	65.00
研究组	40	18(45.00)	20(50.00)	2(5.00)	95.00
χ^2/U 值		<i>U</i> = 2.198			χ^2 = 11.250
<i>P</i> 值		0.028			0.001

2.2 2 组治疗前后肺功能比较 治疗前 2 组 FEV₁/FVC、FEV₁%、RV/TLC 比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗 4 周后研究组 FEV₁/FVC、FEV₁% 高于对照组,RV/TLC 低于对照组(*P* < 0.05),见表 3。

2.3 2 组治疗前后痰液 Treg/Th17 细胞因子比较 治疗前 2 组痰液 Treg/Th17 细胞因子比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗 4 周后研究组痰液 IL-17 水平低于对照组,IL-10、TGF-β₁ 水平高于对照组(*P* < 0.01),见表 4。

表 3 对照组与研究组 COPD 患者治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of lung function between control group and study group of COPD patients before and after treatment

组别	时间	FEV ₁ /FVC(%)	FEV ₁ % (%)	RV/TLC
对照组	治疗前	49.42 ± 4.47	48.94 ± 5.56	60.63 ± 5.51
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	57.02 ± 5.43	56.52 ± 5.57	50.51 ± 4.43
研究组	治疗前	47.96 ± 6.61	50.08 ± 6.74	61.12 ± 4.48
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	60.21 ± 5.98	60.68 ± 6.13	45.41 ± 5.52
<i>t/P</i>	对照组内值	6.834/ < 0.001	6.091/ < 0.001	9.053/ < 0.001
	研究组内值	8.692/ < 0.001	7.358/ < 0.001	13.976/ < 0.001
	治疗 4 周组间值	2.498/ 0.015	3.177/ 0.002	4.557/ < 0.001

表 4 对照组与研究组 COPD 患者治疗前后痰液 Treg/Th17 细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab. 4 Comparison of Treg/Th17 cytokines in sputum of COPD patients before and after treatment between the control group and the study group

组别	时间	IL-10	IL-17	TGF-β ₁
对照组	治疗前	53.41 ± 4.08	60.93 ± 5.52	150.03 ± 14.48
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	76.62 ± 7.61	37.72 ± 4.42	200.03 ± 20.26
研究组	治疗前	54.02 ± 3.89	62.21 ± 4.48	148.89 ± 16.12
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	85.56 ± 9.95	32.36 ± 3.17	246.62 ± 23.89
<i>t/P</i>	对照组内值	17.000/ < 0.001	120.758/ < 0.001	12.699/ < 0.001
	研究组内值	18.672/ < 0.001	34.400/ < 0.001	21.447/ < 0.001
	治疗 4 周组间值	4.514/ < 0.001	6.232/ < 0.001	9.407/ < 0.001

2.4 2 组治疗前后气道黏液高分泌相关指标比较 治疗前 2 组痰液 TLR4、MUC5ac 水平及痰液干/湿比重比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗 4 周后,研究组痰液 TLR4 水平高于对照组,痰液干/湿比重、MUC5ac 水平低于对照组(*P* < 0.01),见表 5。

表 5 对照组与研究组 COPD 患者治疗前后气道黏液高分泌相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of relevant indicators of airway mucus hypersecretion between the control group and the study group of COPD patients before and after treatment

组别	时间	TLR4(%)	MUC5ac(μg/L)	痰液干/湿比重
对照组	治疗前	42.41 ± 5.16	40.01 ± 4.12	0.80 ± 0.06
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	45.51 ± 4.02	36.65 ± 3.97	0.62 ± 0.03
研究组	治疗前	40.89 ± 6.22	38.87 ± 5.55	0.82 ± 0.04
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	48.85 ± 4.33	33.52 ± 2.86	0.57 ± 0.02
<i>t/P</i>	对照组内值	2.997/ < 0.001	3.714/ < 0.001	16.971/ < 0.001
	研究组内值	6.643/ < 0.001	5.419/ < 0.001	35.355/ < 0.001
	治疗 4 周组间值	3.575/ < 0.001	4.046/ < 0.001	8.771/ < 0.001

2.5 2 组不良反应比较 2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000, P = 1.000$),见表 6。

表 6 对照组与研究组 COPD 患者不良反应比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of adverse reactions of COPD patients between the control group and the study group

组别	例数	轻度喉部刺激	咳嗽	注射部位不适	总发生率(%)
对照组	40	2(5.00)	2(5.00)	0	10.00
研究组	40	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	12.50

2.6 2 组预后情况比较 治疗后随访 12 周, 2 组均无失访病例。研究组 COPD 急性加重次数 (0.95 ± 0.42) 次, 少于对照组的 (2.11 ± 0.53) 次 ($t/P = 10.849 / <0.001$); 研究组再住院率 2.50% (1/40), 低于对照组的 20.00% (8/40), 差异有统计学意义 ($\chi^2/P = 4.451/0.034$)。

3 讨论

COPD 多由感染、空气污染、过度劳作等引起, 相关研究指出, 气道炎性反应、免疫调节、遗传等相关因素也参与了 COPD 发病过程, 其可导致气道中黏液分泌增多, 从而引起呼吸道气流受阻, 若未及时治疗, 将并发肺心病、呼吸衰竭等, 危及患者生命^[7]。因此, 临床应及时给予有效治疗, 以促进病情改善。

近年来, 研究证实吸入支气管扩张剂可有效缓解 COPD 临床症状^[8]。其中布地格福气雾剂是由 2 种支气管扩张剂(富马酸福莫特罗、格隆溴铵)及 1 种糖皮质激素(布地奈德)组成的复方制剂。芮力君等^[9]研究表明, 对 COPD 使用倍氯米松、福莫特罗、格隆溴铵联合治疗, 可有效控制肺部炎性反应, 改善患者肺功能。胡静菊等^[10]在其研究中指出布地奈德能降低 COPD 患者体内炎性因子水平, 改善肺功能, 可见三者联用能进一步增强治疗效果。本研究采用布地格福气雾剂治疗, 患者肺功能明显提高, 可见应用布地格福气雾剂可有效改善患者肺功能, 与上述研究结果一致。分析其原因可能在于: 布地格福气雾剂可有效舒张气道平滑肌, 增强呼吸道黏膜 β 受体活性, 抑制机体炎性反应, 从而有效改善患者肺功能^[11]。而 Tang 等^[12]研究显示, 布地格福气雾剂联合其他药物使用, 不仅可降低其单一使用时的不良反应, 还可增强治疗效果。因此本研究创新性联合胸腺肽 $\alpha 1$, 以促进患者病情改善, 结果显示, 联合治疗可进一步提升肺功能, 治疗效果显著, 原因可能在于: COPD 是一种长期慢性疾病, 反复的呼吸道感染会消耗大量抗体, 加之通气换气功能紊乱、脏器功能生理性衰弱均会导致机体免疫功能下降, 影响病情恢复。胸腺肽 $\alpha 1$ 已被应用于肺部疾病治疗中, 为胸腺肽中最有活性的成分, 可提升 NK 细胞杀伤力, 促进淋巴细胞增殖分化, 增强机体免疫功能, 还可通过促进 IFN- γ 的产生抑制肺部 Th2 反应, 减

轻肺功能损伤, 从而有效增强肺功能, 并进一步促进病情改善^[13]。李欢等^[14]研究结果中也显示, 治疗加重期 COPD 时, 在低分子肝素钙、丹参多酚酸盐基础上联合胸腺肽 $\alpha 1$, 可将治疗总有效率从 76.09% 提升至 91.30% ($P < 0.05$)。李君等^[15]研究中联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗, 可有效改善结核病患者肺功能 ($P < 0.05$)。因此, 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合治疗对提升治疗效果、改善 COPD 肺功能具有重要作用。

随着临床深入研究发现, Treg/Th17 细胞因子、TLR4、MUC5ac 水平与 COPD 发生发展密切相关^[16-17]。相关研究指出, COPD 患者体内 IL-17 等促炎因子异常增多, 抗炎因子 IL-10、TGF- β_1 显著下降, Treg/Th17 细胞因子严重失衡, 可通过诱发一系列炎性反应, 造成肺功能损伤^[18]。因此, 下调 IL-17, 上调 IL-10、TGF- β_1 水平, 维持 Treg/Th17 平衡对减轻肺功能损伤具有积极作用。研究还表明, COPD 早期临床表现为黏液的高分泌, 而 MUC5ac 异常升高可引起 COPD 患者黏液大量分泌, 造成小气道阻塞^[19]。此外, TLR4 表达上调可加重肺组织炎性反应, 增强气道阻力, 增加气道黏液分泌量, 引起病情加重^[20]。本研究首次联合治疗发现, 治疗 4 周后痰液 IL-17、MUC5ac、痰液干/湿比重降低, 痰液 IL-10、TLR4、TGF- β_1 升高 ($P < 0.05$), 原因在于布地格福气雾剂可松弛支气管平滑肌, 增强支气管黏膜纤毛运动, 从而有效清除呼吸道痰液, 缓解气道阻塞症状^[21]。胸腺肽 $\alpha 1$ 可干扰炎性因子释放, 激发细胞免疫活性, 从而进一步抑制气道重塑, 改善黏液高分泌状态。因此, 两者联合可通过抗炎、舒张支气管平滑肌, 有效调节 Treg/Th17 水平, 减轻咯痰症状。进一步研究发现, 联合用药安全性高, 且能进一步改善预后。

综上所述, 免疫调节剂联合布地格福治疗 COPD 患者效果确切, 能有效改善患者免疫功能及临床症状, 还能抑制气道黏液高分泌, 进一步改善预后。但 COPD 是一个复发率较高的慢性疾病, 本研究随访时间较短, 因此临床研究需延长随访时间, 以进一步探讨联合用药对远期疗效的影响。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王晋红: 提出研究方向、研究思路, 研究选题, 设计论文框架, 撰写论文; 赵海: 设计研究方案、研究流程; 冯涛: 实施研究过程, 数据收集, 分析整理; 郭穆芳: 进行文献调研与整理; 白海霞: 起草论文, 修订论文, 论文终审

参考文献

- [1] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41 (3): 421-438. DOI: 10.1016/j.ccm.

2020. 06. 007.
- [2] 刘又宁. 间隔十年我国慢性阻塞性肺疾病的发病率真的升高了吗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(2): 81-82. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2019. 02. 001.
- Liu YN. Has the incidence of chronic obstructive pulmonary disease really increased in China at 10-year intervals[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2019, 42(2): 81-82. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2019. 02. 001.
- [3] 胡春晓, 孙蓉媛, 张利华, 等. 布地格福吸入气雾剂联合茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(11): 2386-2391. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-5515. 2021. 11. 033.
- Hu CH, Sun RY, Zhang LH, et al. Clinical study of budesonide inhalation aerosol combined with theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the stable stage[J]. Modern Drugs and Clinics, 2021, 36(11): 2386-2391. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-5515. 2021. 11. 033.
- [4] 翁海美, 许花芬, 蔡冬, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对新生儿呼吸机相关性肺炎的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(22): 3489-3493. DOI: 10. 11816/cn. ni. 2019-183617.
- Weng HM, Xu HF, Cai D, et al. Efficacy of thymidine alpha 1 in neonatal ventilator-associated pneumonia[J]. Chinese Journal of Hospital Infection, 2019, 29(22): 3489-3493. DOI: 10. 11816/cn. ni. 2019-183617.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(3): 254-261. DOI: 10. 3760/j. issn: 0578-1426. 2007. 03. 031.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of the Chinese Medical Association Respiratory Diseases Branch. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (2007 revision)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2007, 46(3): 254-261. DOI: 10. 3760/j. issn: 0578-1426. 2007. 03. 031.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 24-27.
- [7] Huang X, Mu X, Deng L, et al. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 27(14): 1139-1158. DOI: 10. 2147/COPD. S203215.
- [8] 李倩, 毛山. 双长效支气管扩张剂在慢性阻塞性肺疾病治疗中的研究进展[J]. 世界临床药物, 2020, 41(2): 149-154. DOI: 10. 13683/j. wph. 2020. 02. 014.
- Li Q, Mao S. Research progress of dual long-acting bronchodilators in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. World Clinical Drugs, 2020, 41(2): 149-154. DOI: 10. 13683/j. wph. 2020. 02. 014.
- [9] 芮力君, 周春香, 吕蓓丽, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者经倍氯米松、福莫特罗和格隆溴铵联合治疗对炎症因子及认知功能的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(6): 610-613. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3245. 2020. 06. 014.
- Rui LJ, Zhou CX, Lyu BL, et al. Effects of combined treatment with beclomethasone, formoterol and gronobrine on inflammatory factors and cognitive function in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Health Care Medicine, 2020, 22(6): 610-613. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3245. 2020. 06. 014.
- [10] 胡静菊, 邱海艳. 布地格福对慢性阻塞性肺疾病患者缓解期血清 IL-8、IL-17 和 IL-6 表达的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2022, 44(2): 153-155. DOI: 10. 13621/j. 1001-5949. 2022. 02. 0153.
- Hu JJ, Qiu HY. Effect of budesonide on the expression of serum IL-8, IL-17 and IL-6 in patients with chronic obstructive pulmonary disease in remission[J]. Ningxia Medical Journal, 2022, 44(2): 153-155. DOI: 10. 13621/j. 1001-5949. 2022. 02. 0153.
- [11] 张妍琦, 李鑫, 孙璐, 等. 布地格福吸入气雾剂治疗中、重度支气管哮喘患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(1): 3-5, 9. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2022. 01. 001.
- Zhang YQ, Li X, Sun L, et al. Clinical study on the treatment of patients with moderate and severe bronchial asthma with budesonide inhalation aerosol[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 38(1): 3-5, 9. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2022. 01. 001.
- [12] Tang B, Wang J, Luo JJ, et al. Risks of budesonide/formoterol for the treatment of stable COPD: A meta-analysis[J]. Int J Chronic Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14(6): 72-75. DOI: 10. 2147/COPD. S192166.
- [13] Liu YJ, Tang B, Wang FC, et al. Parthenolide ameliorates colon inflammation through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner[J]. Theranostics, 2020, 10(12): 5225-5241. DOI: 10. 7150/thno. 43716.
- [14] 李欢, 吉训恋. 胸腺肽 $\alpha 1$ 药物三联法治疗 AECOPD 对凝血指标及细胞免疫状态的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(9): 1830-1833. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2021. 09. 013.
- Li H, Ji XL. Effect of thymidine alpha 1 drug triple therapy on coagulation index and cellular immune status in AECOPD[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(9): 1830-1833. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2021. 09. 013.
- [15] 李君. 胸腺肽 $\alpha 1$ 辅助抗生素持续治疗对结核病患者肺功能及免疫功能的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(6): 875-878. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2020. 06. 018.
- Li J. Effect of thymidine $\alpha 1$ adjuvant antibiotic continuous therapy on pulmonary function and immune function in patients with tuberculosis[J]. Hebei Medicine, 2020, 42(6): 875-878. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2020. 06. 018.
- [16] 王培屹, 漆其良, 张诗晓, 等. 慢性阻塞性肺疾病 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡与阴阳失衡的关系[J]. 世界中医药, 2022, 17(2): 265-270. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-7202. 2022. 02. 023.
- Wang PY, Qi QL, Zhang SX, et al. Relationship between Th1/Th2 and Th17/Treg imbalance and imbalance of yin and yang in chronic obstructive pulmonary disease[J]. World TCM, 2022, 17(2): 265-270. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-7202. 2022. 02. 023.
- [17] 孙印, 何士杰, 景卫革, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-21、IL-17、TLR4 的表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(9): 1363-1366. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2020. 09. 016.
- Sun Y, He SJ, Jing WG, et al. Expression and clinical significance of serum IL-21, IL-17 and TLR4 in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Clinical Pulmonology, 2020, 25(9): 1363-1366. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2020. 09. 016.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.003

呼吸系统疾病专题

百令胶囊联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效及对血清 sPD-1、CYTL1 水平的影响

梁文婷, 吴小红, 颜海峰, 霍开明

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200095)

作者单位: 570311 海口, 海南医学院第二附属医院儿科二区

通信作者: 霍开明, E-mail: panda686@yeah.net

【摘要】目的 观察百令胶囊联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及对血清可溶性程序性死亡受体 1 (sPD-1)、细胞因子样蛋白 1 (CYTL1) 水平的影响。**方法** 选取 2018 年 3 月—2021 年 9 月海南医学院第二附属医院儿科二区诊治支原体肺炎患儿 140 例, 通过随机数字表法分为对照组和观察组, 各 70 例。对照组给予阿奇霉素治疗, 观察组在对照组基础上联合百令胶囊治疗。比较 2 组患儿的总有效率、症状改善时间, 治疗前后肺功能指标[第一秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC)、FEV₁/FVC]、血气分析[动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)、pH、动脉血氧饱和度 (SaO₂)]、炎症因子[C 反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)]、免疫功能指标[CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺、免疫球蛋白 G (IgG)]、血清 sPD-1、CYTL1 水平, 以及不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 (82.86% vs. 67.14%, $\chi^2 = 4.809, P = 0.028$)。观察组咳嗽减轻时间、血象恢复时间、退热时间和啰音消失时间明显低于对照组 ($t = 23.253, 14.382, 33.859, 14.960, P$ 均 < 0.001)。治疗 2 周后, 观察组 FEV₁、FEV₁/FVC 水平明显高于对照组 ($t = 17.305, 8.743, P$ 均 < 0.001); PaO₂、pH、SaO₂ 水平明显高于对照组, PaCO₂ 水平明显低于对照组 ($t = 10.717, 5.435, 7.513, 6.426, P$ 均 < 0.001); 血清 CRP、IL-6、IL-10、TNF-α 水平明显低于对照组 ($t = 24.031, 7.203, 8.499, 7.743, P$ 均 < 0.001); CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺、IgG 水平均高于对照组 ($t = 7.130, 4.830, 7.298, 5.698, P$ 均 < 0.001); 血清 sPD-1 水平明显低于对照组, CYTL1 水平明显高于对照组 ($t = 10.292, 7.787, P$ 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** 百令胶囊联合阿奇霉素能明显提高支原体肺炎患儿的临床疗效, 缩短症状改善时间, 增强肺功能, 改善血气分析指标, 降低炎症因子水平, 提高免疫功能, 降低血清 sPD-1 水平, 升高 CYTL1 水平, 安全性良好。

【关键词】 支原体肺炎; 百令胶囊; 阿奇霉素; 可溶性程序性死亡受体 1; 细胞因子样蛋白 1; 儿童**【中图分类号】** R563.1**【文献标识码】** A

Effect of *Bailing* capsule combined with azithromycin on mycoplasma pneumonia in children and the levels of serum sPD-1 and CYTL1 Liang Wenting, Wu Xiaohong, Yan Haifeng, Huo Kaiming. Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan Province, Haikou 570311, China

Corresponding author: Huo Kaiming, E-mail: panda686@yeah.net

Funding program: Health Industry Scientific Research Project of Hainan Province (20A200095)

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect of *Bailing* capsule combined with azithromycin on mycoplasma pneumonia in children and its influence on the levels of serum soluble programmed death receptor 1 (sPD-1) and cytokine like protein 1 (CYTL1). **Methods** From March 2018 to September 2021, 140 children with mycoplasma pneumonia diagnosed and treated in Pediatric Division II of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College were selected and divided into the control group and the observation group by random number table method, with 70 cases in each group. The control group was treated with azithromycin, and the observation group was treated with *Bailing* capsule on the basis of the control group. The total effective rate, symptom improvement time, pulmonary function indexes (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC), blood gas analysis (PaO₂, PaCO₂, pH, SaO₂), inflammatory factors (CRP, IL-6, IL-10, TNF-α) before and after treatment were compared between the two groups-α, immune function indicators [CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD3⁺, immunoglobulin G (IgG)], serum sPD-1, CYTL1 levels, and adverse reactions. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant (82.86% vs. 67.14%, $\chi^2 = 4.809, P = 0.028$).

The cough relief time, blood picture recovery time, antipyretic time and rale disappearance time in the observation group were significantly lower than those in the control group ($t = 23.253, 14.382, 33.859, 14.960, P < 0.001$). After 2 weeks of treatment, the levels of FEV₁ and FEV₁/FVC in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t = 17.305, 8.743, P < 0.001$). PaO₂, pH, SaO₂ levels were significantly higher than those in the control group, and PaCO₂ levels were significantly lower than those in the control group ($t = 10.717, 5.435, 7.513, 6.426, all P < 0.001$). Serum CRP, IL-6, IL-10, TNF- α The level was significantly lower than that of the control group ($t = 24.031, 7.203, 8.499, 7.743, P < 0.001$). The levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD3⁺ and IgG in the control group were higher than those in the control group ($t = 7.130, 4.830, 7.298, 5.698, P < 0.001$). The level of serum sPD-1 was significantly lower than that of the control group, and the level of CYTL1 was significantly higher than that of the control group ($t = 10.292, 7.787, P < 0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** *Bailing* capsule combined with azithromycin can significantly improve the clinical efficacy of children with mycoplasma pneumonia, shorten the time for symptom improvement, enhance lung function, improve blood gas analysis indicators, reduce the level of inflammatory factors, improve immune function, reduce the level of serum sPD-1, and increase the level of CYTL1, with good safety.

[Key words] Mycoplasma pneumonia; *Bailing* capsule; Azithromycin; Soluble programmed death receptor 1; Cytokine like protein 1; Children

支原体肺炎是儿科常见的呼吸系统疾病,严重影响儿童的生命健康^[1]。临床表现为咳嗽、发热等症状,严重时会造成心脏、神经等损伤^[2]。临床上常采用阿奇霉素治疗,但由于耐药菌日益增多,疗效不理想^[3]。中医药联合阿奇霉素治疗儿童呼吸系统疾病有很好的疗效^[4]。百令胶囊由冬虫夏草制作而成,能改善气阴两虚证候,有利于患儿康复^[5]。但目前未见其治疗小儿支原体肺炎相关报道。可溶性程序性死亡受体 1 (soluble programmed death receptor 1, sPD-1) 和细胞因子样蛋白 1 (cytokine-like protein 1, CYTL1) 是近年新发现的刺激因子,在关节炎中发挥调节免疫功能、抑制炎症反应的作用^[6]。目前尚无研究这 2 种因子在支原体肺炎中的作用。现观察百令胶囊联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及对血清 sPD-1 和 CYTL1 水平的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 3 月—2021 年 9 月海南医学院第二附属医院儿科二区诊治支原体肺炎患儿 140 例。通过随机数字表法分为对照组和观察组,各 70 例。2 组患儿性别、年龄、体质量、病程等一般情况比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(审批号:HE20180302),患儿家属或监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1)经血常规、胸部 X 线片或支原体培养或支原体 IgM 抗体检测等方法确诊支原体肺炎;(2)年龄 4 ~ 10 岁;(3)临床资料清晰完整。排除标准:(1)近半个月曾接受糖皮质激素或抗菌药物治疗;(2)合并肺结核、支气管扩张及哮喘;(3)严重心、

肝、肾脏器功能不全;(4)精神疾病;(5)合并恶性肿瘤;(6)对本研究药物过敏;(7)不愿意配合研究。

表 1 对照组与观察组支原体肺炎患儿临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of children with mycoplasma pneumonia in the control group and the observation group

项 目	对照组 ($n = 70$)	观察组 ($n = 70$)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]	37(52.86)	38(54.29)	0.029	0.865
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	7.46 \pm 1.41	7.54 \pm 1.23	0.734	0.465
体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	20.72 \pm 3.34	20.67 \pm 3.21	0.852	0.381
病程($\bar{x} \pm s$, d)	4.59 \pm 0.41	4.62 \pm 0.43	0.814	0.437

1.3 治疗方法 对照组给予阿奇霉素(辉瑞制药公司)0.25 g 加入 250 ml 5% 葡萄糖溶液中静脉滴注,每天 1 次,持续治疗 2 周。观察组在对照组基础上联合百令胶囊(杭州中美华东制药公司,每粒 0.5 g)口服,每次用量(g) = 体质量(kg) \times 0.05 g/kg,每天 3 次,持续治疗 2 周。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 症状改善时间:记录患儿治疗前后的症状变化,包括咳嗽减轻时间、血象恢复时间、退热时间和啰音消失时间等。

1.4.2 肺功能指标检测:采用肺功能检测仪(济南爱来宝仪器设备有限公司,型号:FGY-200)测量患儿治疗前后的第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)和用力肺活量(forced vital capacity, FVC),并计算 FEV₁/FVC 值。

1.4.3 血气分析:取患儿治疗前后空腹静脉血 6 ml,取 3 ml 离心得上层血清,使用血气分析仪(罗氏诊断公司,型号:Cobas b POC system)检测动脉血氧分压

(partial arterial oxygen pressure, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (partial artery pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、pH 和动脉血氧饱和度 (saturation of arterial oxygen, SaO₂) 水平。

1.4.4 血清炎症因子检测:上述血清,采用酶联免疫法(ELISA)检测 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-10 和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)水平,试剂盒购自南京信帆生物有限公司。

1.4.5 免疫功能指标检测:上述静脉血 3 ml,使用流式细胞仪(型号:Beckman Gallios)检测白细胞分化抗原(cluster of differentiation, CD)中 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺T 细胞比例,并计算 CD4⁺/CD8⁺值。上述血清,采用 ELISA 法检测免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)水平,试剂盒购自上海仁捷生物科技有限公司。

1.4.6 血清 sPD-1 和 CYTL1 水平检测:上述血清,采用 ELISA 法检测血清 sPD-1 和 CYTL1 水平,试剂盒购自上海仁捷生物科技有限公司。

1.4.7 不良反应观察:统计 2 组患儿治疗期间不良反应,包括恶心呕吐、腹泻、皮疹等。

1.5 疗效评价标准 根据《实用儿科学》^[7]中的标准进行疗效评价。(1)显效:治疗后患儿无咳嗽、咯痰等症状和体征,体温正常,胸部 X 线无斑片状阴影,肺炎支原体培养或 IgM 检测为阴性;(2)有效:症状体征减轻,体温正常,斑片状阴影明显减小;(3)无效:体温升高,症状体征未见好转或加重,实验室检查无好转。计算总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。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;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 组疗效比较 观察组总有效率为 82.86%,高于对照组的 67.14%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 2 组症状改善时间比较 观察组咳嗽减轻时间、血象恢复时间、退热时间和啰音消失时间明显低于对照组(P 均 < 0.01),见表 3。

2.3 2 组治疗前后肺功能比较 治疗前,2 组 FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 周后,2 组 FEV₁、FEV₁/FVC 水平均升高(P 均 < 0.01),且观察组高于对照组(P 均 < 0.01);观察组 FVC 水平较治疗前升高($P < 0.01$),而 2 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 2 对照组与观察组支原体肺炎患儿疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of curative effects between the control group and the observation group in children with mycoplasma pneumonia

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	70	36(51.43)	11(15.71)	23(32.86)	67.14
观察组	70	43(61.43)	15(21.43)	12(17.14)	82.86
U/χ^2 值			$U = 2.403$		$\chi^2 = 4.809$
P 值			0.016		0.028

表 3 对照组与观察组支原体肺炎患儿症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

Tab. 3 Comparison of symptom improvement time between the control group and the observation group for children with mycoplasma pneumonia

组别	例数	咳嗽减轻时间	血象恢复时间	退热时间	啰音消失时间
对照组	70	6.96 ± 0.60	8.16 ± 0.64	3.35 ± 0.30	7.27 ± 1.03
观察组	70	4.25 ± 0.76	6.38 ± 0.81	1.69 ± 0.28	4.89 ± 0.84
<i>t</i> 值		23.253	14.382	33.859	14.960
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 4 对照组与观察组支原体肺炎患儿治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of pulmonary function of children with mycoplasma pneumonia before and after treatment in the control group and the observation group

组别	时间	FEV ₁ (L)	FVC(L)	FEV ₁ /FVC(%)
对照组 ($n = 70$)	治疗前	0.81 ± 0.11	2.46 ± 0.43	32.91 ± 5.58
	治疗后	1.41 ± 0.20	2.61 ± 0.52	46.23 ± 6.70
观察组 ($n = 70$)	治疗前	0.79 ± 0.10	2.49 ± 0.47	31.48 ± 5.07
	治疗后	2.06 ± 0.25	2.77 ± 0.56	56.40 ± 7.06
t/P 对照组内值		10.517/ < 0.001	1.860/0.065	9.375/ < 0.001
t/P 观察组内值		12.642/ < 0.001	3.204/0.002	13.261/ < 0.001
t/P 治疗后组间值		17.305/ < 0.001	1.752/0.082	8.743/ < 0.001

2.4 2 组治疗前后血气分析指标比较 治疗前,2 组 PaO₂、PaCO₂、pH 和 SaO₂ 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 周后,2 组 PaO₂、pH、SaO₂ 水平升高,PaCO₂ 水平降低($P < 0.01$),且观察组改善程度优于对照组(P 均 < 0.01),见表 5。

2.5 2 组治疗前后血清炎症因子比较 治疗前,2 组血清 CRP、IL-6、IL-10、TNF-α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 周后,2 组血清 CRP、IL-6、IL-10、TNF-α 水平均降低,且观察组低于对照组(P 均 < 0.01),见表 6。

2.6 2 组治疗前后免疫功能指标比较 2 组治疗前 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺ 和 IgG 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 周后,2 组 CD4⁺、

CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺ 和 IgG 水平均高于治疗前 ($P < 0.01$), 且观察组均高于对照组 (P 均 < 0.01), 见表 7。

2.7 2 组治疗前后血清 sPD-1、CYTL1 水平比较 治疗前, 2 组血清 sPD-1、CYTL1 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 2 周后, 2 组血清 sPD-1 水平降低, CYTL1 水平均升高 ($P < 0.01$), 且观察组降低/升高程度优于对照组 (P 均 < 0.01), 见表 8。

2.8 2 组不良反应比较 观察组不良反应发生率为 5.71% (4/70), 对照组为 8.57% (6/70), 2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.431, P = 0.512$)。

表 8 对照组与观察组支原体肺炎患儿治疗前后血清 sPD-1 和 CYTL1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 8 Comparison of serum sPD - 1 and CYTL1 levels in children with mycoplasma pneumonia before and after treatment between the control group and the observation group

组 别	时间	sPD-1	CYTL1
对照组 (n = 70)	治疗前	261.94 ± 22.62	308.30 ± 25.85
	治疗后	215.46 ± 18.75	363.49 ± 27.50
观察组 (n = 70)	治疗前	265.31 ± 21.78	309.63 ± 25.47
	治疗后	185.21 ± 15.91	407.03 ± 37.85
t/P 对照组内值		13.248/ <0.001	12.236/ <0.001
t/P 观察组内值		24.912/ <0.001	17.951/ <0.001
t/P 治疗后组间值		10.292/ <0.001	7.787/ <0.001

表 5 对照组与观察组支原体肺炎患儿治疗前后血气分析指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of blood gas analysis indexes between the control group and the observation group before and after treatment for children with mycoplasma pneumonia

组 别	时间	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	pH	SaO ₂ (%)
对照组 (n = 70)	治疗前	62.16 ± 5.80	58.47 ± 7.04	7.18 ± 0.10	93.44 ± 1.28
	治疗后	74.35 ± 6.86	45.04 ± 5.03	7.29 ± 0.11	95.01 ± 1.36
观察组 (n = 70)	治疗前	63.12 ± 7.09	57.08 ± 7.27	7.19 ± 0.11	93.24 ± 1.25
	治疗后	87.66 ± 7.81	38.92 ± 6.19	7.39 ± 0.12	96.80 ± 1.46
t/P 对照组内值		11.352/ <0.001	12.514/ <0.001	6.191/ <0.001	7.033/ <0.001
t/P 观察组内值		19.463/ <0.001	15.913/ <0.001	10.284/ <0.001	15.507/ <0.001
t/P 治疗后组间值		10.717/ <0.001	6.426/ <0.001	5.435/ <0.001	7.513/ <0.001

表 6 对照组与观察组支原体肺炎患儿治疗前后血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of serum inflammatory factor levels in children with mycoplasma pneumonia before and after treatment between the control group and the observation group

组 别	时间	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	TNF- α (mg/L)
对照组 (n = 70)	治疗前	56.21 ± 6.36	27.81 ± 2.99	37.59 ± 4.83	17.43 ± 3.32
	治疗后	25.64 ± 3.74	23.07 ± 2.35	33.37 ± 3.38	13.86 ± 3.31
观察组 (n = 70)	治疗前	56.67 ± 7.55	28.09 ± 2.83	38.41 ± 4.46	16.68 ± 2.88
	治疗后	12.79 ± 2.45	19.95 ± 2.76	28.49 ± 3.42	10.22 ± 2.11
t/P 对照组内值		34.674/ <0.001	10.436/ <0.001	5.989/ <0.001	6.375/ <0.001
t/P 观察组内值		46.259/ <0.001	17.237/ <0.001	14.770/ <0.001	15.143/ <0.001
t/P 治疗后组间值		24.031/ <0.001	7.203/ <0.001	8.499/ <0.001	7.743/ <0.001

表 7 对照组与观察组支原体肺炎患儿治疗前后免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 7 Comparison of immune function of children with mycoplasma pneumonia in the control group and the observation group before and after treatment

组 别	时间	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD3 ⁺ (%)	IgG (g/L)
对照组 (n = 70)	治疗前	34.27 ± 4.59	1.24 ± 0.15	52.40 ± 6.09	9.39 ± 1.92
	治疗后	38.25 ± 5.93	1.33 ± 0.18	58.44 ± 5.74	11.79 ± 2.20
观察组 (n = 70)	治疗前	34.68 ± 5.36	1.21 ± 0.14	52.21 ± 5.28	9.20 ± 2.15
	治疗后	44.87 ± 5.03	1.47 ± 0.17	64.93 ± 4.75	13.84 ± 2.07
t/P 对照组内值		4.441/ <0.001	4.214/ <0.001	6.038/ <0.001	6.877/ <0.001
t/P 观察组内值		11.605/ <0.001	15.913/ <0.001	10.284/ <0.001	15.507/ <0.001
t/P 治疗后组间值		7.130/ <0.001	4.830/ <0.001	7.298/ <0.001	5.698/ <0.001

3 讨论

支原体肺炎是一种感染性疾病,主要通过飞沫和直接接触传播,多发于儿童^[8]。近年来,由于空气污染等原因,儿童支原体肺炎发病率不断升高^[9]。肺炎支原体感染存在自限性过程,但是重症或难治性支原体肺炎通常病情进展迅速,治疗时间长,并且会涉及多个器官,对儿童的生命健康产生危害^[10]。肺炎支原体会侵入肺部细胞表面,导致细胞膜受损,诱发气道高反应性、气道收缩,引起咳嗽、喘息等症状,甚至会出现呼吸困难,导致患儿肺功能受损^[11]。大环内酯类抗生素常用于治疗儿童支原体肺炎,例如阿奇霉素,能够减轻儿童的炎性反应^[12]。但是,单用阿奇霉素治疗周期长,长期使用会导致支原体发生变异,越来越多的患儿对阿奇霉素已产生耐药性,导致疗效降低^[13]。

中医认为小儿支原体肺炎属于“喘嗽”“痰饮”,小儿发育未完善,肺脏娇嫩,形气未充,卫气不固,易被外邪侵袭,肺为华盖,首先受之,肺气郁闭,宣肃失司;小儿为纯阳之体,邪易热化,肺脏受热气熏蒸,灼伤津液,导致气阴两虚之证,表现为神疲乏力、少气懒言、自汗盗汗、口干咽燥、五心烦热等症状^[14]。

百令胶囊是由发酵虫草菌粉制作的中药胶囊,主要含有冬虫夏草菌丝,有抗肿瘤、抗炎、调节免疫等多种作用,是一种应用广泛、疗效显著的中成药,有补肺益肾的功效^[15]。有研究表明,百令胶囊联合普米克令舒(吸入用布地奈德混悬液)能显著改善老年咳嗽变异性哮喘的 FEV₁ 和 FEV₁/FVC 等肺功能指标^[16]。本研究结果表明,百令胶囊显著提高了 FEV₁ 和 FEV₁/FVC 指标,与前述研究结果相一致,提示百令胶囊能明显改善肺功能,原因可能与降低气道高反应性、扩张气道、恢复肺顺应性有关^[17]。

PaO₂ 是反映肺功能状态的重要指标,其水平降低说明患儿存在通气或换气功能障碍^[18]。PaCO₂ 是评价酸碱平衡的重要指标,其水平升高常提示患儿存在通气不足现象^[19]。有研究提示,百令胶囊联合布地奈德福莫特罗能明显纠正稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的 PaO₂、PaCO₂ 水平^[5]。本研究结果表明,百令胶囊明显提高了 PaO₂、pH 和 SaO₂ 水平,降低了 PaCO₂ 水平,与之前研究结果一致,提示百令胶囊能显著改善血气分析指标,推测其能通过增强血气交换速率,扩张小气道和肺泡,稳定细胞膜,使得肺通气功能明显改善^[20]。

炎性反应在支原体肺炎的发展中起着重要影响^[21]。肺炎初期机体会在淋巴细胞、巨噬细胞刺激下产生大量炎性因子^[22]。CRP 主要由活化辅助型 T 细

胞 2(Th2)、B 淋巴细胞和巨噬细胞产生,能调节感染后体液免疫^[23]。IL-6 由 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞产生,参与炎症反应和应激反应,IL-6 会促使 T 细胞分化,释放炎性因子,加重炎症反应进展^[24]。IL-10 为抑制性炎性因子,能减轻炎症反应对体内免疫系统的破坏。肺炎支原体对呼吸道黏膜造成损害,引起 IL-10 水平升高,从而抑制炎症反应,减轻机体损伤^[25]。TNF- α 是由单核巨噬细胞合成的蛋白质,能活化其他免疫细胞,增强抗原提呈效果,如果其水平升高,会引起大量细胞因子和趋化因子释放,加剧炎症反应和组织损伤^[26]。研究提示,百令胶囊能抑制炎性因子的释放,同时降低金属蛋白酶的表达式,减轻肺部炎症反应,抑制器官纤维化^[27]。本研究结果表明,百令胶囊显著降低了血清 CRP、IL-6、IL-10 和 TNF- α 水平,与之前的研究相一致,提示百令胶囊联合阿奇霉素能显著降低炎性因子水平,推测其可能是抑制炎性因子相关信号通路的上游,阻断细胞膜表面受体,从而抑制炎性因子的级联放大效应,降低炎性因子水平,从而抑制炎症反应发生发展^[28]。

机体免疫功能在炎症反应中发挥重要作用^[29]。CD4⁺ T 细胞能增加机体抵抗病原微生物的能力^[30], CD8⁺ T 细胞能抑制免疫功能^[31]。多数支原体肺炎患儿免疫力低下,其体内 CD4⁺、CD8⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值普遍较低,从而引起免疫功能紊乱^[32]。有研究表明,百令胶囊能明显改善呼吸衰竭患者的免疫功能。本研究结果表明,百令胶囊显著提高了 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平,提示百令胶囊能显著增强支气管肺炎患者的免疫功能,与之前的研究结果相似,推测百令胶囊能激活 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞活性,增强其抗原提呈能力和病原杀伤能力,从而抑制和杀灭肺炎支原体^[33]。

有研究发现,sPD-1 能够抑制自身免疫性疾病患者的促炎反应,抑制 T 细胞的过度活化,防止组织细胞损伤,减少 B 细胞分泌 IFN- γ 和 IL-10,能同时调节细胞免疫和体液免疫^[34]。秦龙燕等^[35]通过比较类风湿关节炎(RA)患者和健康人的 sPD-1 水平,发现 RA 患者 sPD-1 水平高于健康人,且活动期高于缓解期,认为 sPD-1 对 RA 的诊断价值较高(AUC = 0.904),并且能很好地预测炎症反应活动程度。李晓丽等^[36]采用肺炎支原体感染小鼠模型进行研究,测量血清和肺泡灌洗液中 sPD-1 浓度,结果发现支原体感染组的 sPD-1 水平明显高于对照组。黄艳艳等^[6]测量了炎症反应患者 sPD-1 和 CYTL1 水平,发现二者具有相关性,通过多元回归分析发现其与 IL-4 等炎性因子存在相互

影响,表明 sPD-1 和 CYTL1 参与炎症反应过程。本研究结果表明,百令胶囊显著降低了 sPD-1 水平,同时提高了 CYTL1 水平,从而抑制炎症反应,与以往研究结果一致,说明支原体肺炎患者和 RA 患者体内的炎症反应是经相同的信号通路发挥作用的,前述的支原体肺炎小鼠模型研究也证明了这一点。

本研究也存在一定局限性,包括患儿数量有限,且为单中心临床试验。未来将进一步增加患儿数量,由单中心扩展为多中心临床试验,并考虑进行真实世界研究,从而增加研究结果的可信度和外推性。

综上所述,百令胶囊联合阿奇霉素能明显提高支原体肺炎患儿的临床疗效,缩短症状改善时间,增强肺功能,改善血气分析指标,降低炎症因子水平,提高免疫功能,降低血清 sPD-1 水平,升高 CYTL1 水平,安全性良好,有较高的临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

梁文婷:设计研究方案,论文撰写;吴小红:实施研究过程;颜海峰:统计学分析,论文修改;霍开明:提出研究方向,研究选题,论文审核

参考文献

[1] Ning C, Miao L. Case report and literature review: Clinical characteristics of 10 children with mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10(8): 237-242. DOI: 10.3389/fped.2022.823376.

[2] Wang F, Nan K, Hao LF, et al. Effects of a combination of erythromycin sequential therapy and azithromycin on lung function and inflammatory factors in children with severe mycoplasma pneumonia[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(6): 497-506. DOI: 10.3246/fped.2021.748912.

[3] 季昭臣,林姗姗,胡海殷,等.口服中成药联合常规西药治疗高血压病临床疗效与安全性的网状 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(7): 1955-1988. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20211223.501.

[4] 林绿萍,吴力群,苑艺,等.麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗儿童肺炎支原体肺炎的系统评价和 Meta 分析[J]. *光明中医*, 2021, 36(17): 2964-2969. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2021.17.044.

Lin LP, Wu LQ, Yuan Y, et al. Systematic review and Meta-analysis of Maxingshigan Decoction combined with azithromycin in the treatment of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. *Guangming Chinese Medicine*, 2021, 36(17): 2964-2969. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2021.17.044.

[5] 姜杉.布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合百令胶囊对稳定期慢性阻塞性肺病患者血气分析、氧化应激及肺功能的影响[J]. *吉林医学*, 2022, 43(1): 209-211. DOI: 10.1367/j.cnki.cjcm.20220115.314.

Jiang S. Effects of budesonide Formoterol powder inhalant combined with Bailing Capsule on blood gas analysis, oxidative stress and lung function

in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Jilin Medical*, 2022, 43(1): 209-211. DOI: 10.1367/j.cnki.cjcm.20220115.314.

[6] 黄艳艳,詹锋,肖璐,等. SPD-1、CYTL1 在类风湿关节炎患者中的水平及其与免疫指标的相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(11): 1286-1289. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.002.

Huang YY, Zhan F, Xiao L, et al. Levels of SPD-1 and CYTL1 in patients with rheumatoid arthritis and their correlation with immune indexes [J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2022, 43(11): 1286-1289. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.002.

[7] 胡亚美,江载芳,诸福棠.实用儿科学(上册)[M].北京:人民卫生出版社,2003:1174-1184.

[8] Wang M, Li H, Yang JL, et al. Clinical efficacy enhancement of a Chinese herbal injection in the treatment of mycoplasma pneumonia in children: A protocol of randomized controlled trial [J]. *Medicine*, 2021, 100(12): 827-831. DOI: 10.1097/MD.0025135.

[9] Mei Y. Effect of Qingfei Huatan Huoxue Decoction combined with azithromycin on pulmonary function and inflammatory factors in children with Mycoplasma pneumonia [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(6): 348-354. DOI: 10.6148/fped.2021.374618.

[10] Hyo K, Sung PJ. Predictive factor analysis for Macrolide Refractory Mycoplasma pneumonia [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(2): 319-328. DOI: 10.1186/s12879-021-06783-4.

[11] 王坤,孔小行,成芳芳,等.儿童细菌性肺炎与肺炎支原体肺炎合并中至大量胸腔积液临床特征及预测指标研究[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(2): 114-119. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.027.

Wang K, Kong XX, Cheng FF, et al. Clinical characteristics and predictive indexes of pediatric bacterial pneumonia and Mycoplasma pneumoniae pneumonia complicated with moderate to massive pleural effusion [J]. *Journal of Medical Research*, 2022, 51(2): 114-119. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.027.

[12] 张庆桥.阿奇霉素序贯疗法治疗小儿支原体肺炎的安全性及对并发症发生率的影响[J]. *当代医学*, 2022, 28(8): 60-62. DOI: 10.16475/j.issn.1342-287.2022.03.018.

Zhang QQ. The safety of azithromycin sequential therapy in the treatment of Mycoplasma pneumonia in children and its effect on complication rate [J]. *Contemporary Medicine*, 2022, 28(8): 60-62. DOI: 10.16475/j.issn.1342-287.2022.03.018.

[13] 肖俊华,张松林,董利利.氨溴索联合阿奇霉素对支原体肺炎患儿呼吸功能及不良反应的影响[J]. *云南医药*, 2022, 43(1): 54-56. DOI: 10.2841/j.cnki.cjcm.20220218.629.

Xiao JH, Zhang SL, Dong LL. Effects of ambroxol combined with azithromycin on respiratory function and adverse reactions in children with Mycoplasma pneumonia [J]. *Yunnan Medicine*, 2022, 43(1): 54-56. DOI: 10.2841/j.cnki.cjcm.20220218.629.

[14] 张俊华,沈初,王燕霞.芩桔清肺方联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的临床观察[J]. *中国中医药科技*, 2022, 29(5): 842-844. DOI: 10.27649/j.cnki.cjcm.20220915.416.

Zhang JH, Shen C, Wang YX. Qin orange clear lung party coalition

- of azithromycin treatment of children with mycoplasma pneumonia clinical observation [J]. Chinese Traditional Medicine Science and Technology, 2022, 29 (5): 842-844. DOI:10.27649/j.cnki.cjcm.20220915.416.
- [15] 丁莉,官常荣,朱向盈.百令胶囊联合西药治疗糖尿病肾病临床疗效及对肾功能的影响[J].新中医,2022,54(7):93-96. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2022.07.021.
- Ding L, Guan CR, Zhu XY. Clinical effect of Bailing Capsule combined with Western medicine on diabetic nephropathy and its influence on renal function[J]. New Traditional Chinese Medicine, 2022, 54(7):93-96. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2022.07.021.
- [16] 余碧芸.百令胶囊联合普米克令舒吸入治疗老年咳嗽变异性哮喘临床研究[J].新中医,2022,54(6):98-101. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2022.06.024.
- Yu BY. Clinical study of Bailing Capsule combined with Pulmicorreshol inhalation in the treatment of senile cough variant asthma[J]. New Chinese Medicine, 2022, 54 (6): 98-101. DOI: 10. 13457/j. cnki. jncm. 2022. 06. 024.
- [17] 繆勇,冯华,唐文静,等.百令胶囊联合罗氟司特治疗老年支气管哮喘的效果及对免疫功能的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(1):96-99. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.020.
- Miao Y, Feng H, Tang WJ, et al. Effect of Bailing Capsule combined with Roflucast on the treatment of bronchial asthma in the elderly and its effect on immune function [J]. Advances in Modern Biomedicine, 2021, 21 (1): 96-99. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2021. 01. 020.
- [18] 张慧娟,闫永彬,邱建利,等.乙酰半胱氨酸溶液雾化吸入联合阿奇霉素序贯疗法对小儿支原体肺炎血气分析及氧化应激指标的影响[J].临床医学研究与实践,2021,6(22):98-100. DOI:10.19347/j.cnki.2096-1413.202122029.
- Zhang HJ, Yan YB, Qiu JL, et al. Effects of acetyl cysteine solution aerosol inhalation combined with azithromycin sequential therapy on blood gas analysis and oxidative stress indexes in children with Mycoplasma pneumonia [J]. Journal of Clinical Medicine Research and Practice, 2021, 6 (22): 98-100. DOI: 10. 19347/j. cnki. 2096-1413. 202122029.
- [19] 刘彩霞,田玉凤,马杰.阿奇霉素、特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿支原体肺炎的临床效果及对血气分析指标、血清炎症因子的影响[J].临床医学研究与实践,2022,7(6):37-39. DOI:10.19347/j.cnki.2096-1413.202206011.
- Liu CX, Tian YF, Ma J. Clinical effect of azithromycin, terbutaline combined with budesonide aerosol inhalation in the treatment of Mycoplasma pneumonia in children and its effect on blood gas analysis indexes and serum inflammatory factors[J]. Journal of Clinical Medicine Research and Practice, 2022, 7(6):37-39. DOI:10.19347/j.cnki.2096-1413.202206011.
- [20] 杨素文.百令胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能及运动耐力的影响[J].慢性病学杂志,2021,22(2):271-273. DOI:10.16440/j.cnki.1674-8166.2021.02.037.
- Yang SW. Effects of Bailing Capsule combined with budesonide Formoterol powder inhalant on pulmonary function and exercise endurance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Chronic Medicine, 2021, 22(2):271-273. DOI:10.16440/j.cnki.1674-8166.2021.02.037.
- [21] Lin X, Ying Z, Shaokui W, et al. Effects of adjuvant pidotimod therapy on levels of inflammatory factors and expressions of serum GM-CSF and KL-6 in elderly patients with mycoplasma pneumonia [J]. Am J Transl Res, 2021, 13 (10): 497-508. DOI: 10. 6218/fped. 2021. 361764.
- [22] Chen Z, Qiao Z, Du JL, et al. Correlation between the clinical severity, bacterial load, and inflammatory reaction in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Curr Med Sci, 2020, 40 (5): 843-851. DOI: 10. 1007/s11596-020-2261-6.
- [23] 江波.血清 IL-4、PCT 水平与支原体肺炎患儿甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗效果的关系[J].临床医学,2022,42(3):55-57. DOI:10.19528/j.issn.1003-3548.2022.03.021.
- Jiang B. Relationship between serum IL-4 and PCT levels and the therapeutic effect of methylprednisolone combined with azithromycin in children with mycoplasma pneumonia [J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 42 (3): 55-57. DOI: 10. 19528/j. issn. 1003-3548. 2022. 03. 021.
- [24] 严慧,彭建霞,洪源,等.肺炎支原体肺炎患儿血中 IL-6/STAT3 信号通路及 Th17/Treg 的监测[J].国际呼吸杂志,2022,42(6):437-440. DOI:10.17649/j.cnki.1867-9271.2021.03.086.
- Yan H, Peng JX, Hong Y, et al. Monitoring of IL-6/STAT3 signaling pathway and Th17/Treg in blood of children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. International Respiratory Journal, 2022, 42 (6): 437-440. DOI: 10. 17649/j. cnki. 1867-9271. 2021. 03. 086.
- [25] 张义堂,王中晓,张伟东,等.儿童重症支原体肺炎患者血清 IL-2、IL-10、IFN- γ 表达情况及意义[J].安徽医学,2021,42(11):1292-1296. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2021.11.021.
- Zhang YT, Wang ZX, Zhang WD, et al. Expression of IL-2, IL-10, IFN- γ in children with severe mycoplasma pneumonia [J]. Journal of Anhui Medicine, 2021, 42 (11): 1292-1296. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-0399. 2021. 11. 021.
- [26] 李宏贵,张莹,黄蓓,等.硝黄散外敷联合加味五虎汤口服治疗痰热闭肺型肺炎支原体肺炎患儿对肺功能和血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4 水平的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(1):159-163. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.01.030.
- Li HG, Zhang Y, Huang B, et al. Effects of external application of Nihuang Powder combined with oral administration of Modified Wuhu Decoction on pulmonary function and serum levels of TNF- α , IFN- γ and IL-4 in children with Phlegm-heat closed lung Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Advances in Modern Biomedicine, 2022, 22 (1): 159-163. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2022. 01. 030.
- [27] 刘艳,安丽丽.多索茶碱联合百令胶囊辅助治疗 COPD II 型呼吸衰竭的效果[J].中国实用医刊,2021,48(18):118-121. DOI:10.3512/j.issn.1027-0461.2021.09.031.
- Liu Y, An LL. Effect of Doxophylline combined with Bailing Capsule in the adjuvant treatment of COPD Type II respiratory failure [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2021, 48 (18): 118-121. DOI: 10. 3512/j. issn. 1027-0461. 2021. 09. 031.
- [28] 刘霞,沈红,星学花,等.百令胶囊联合吗替麦考酚酯对过敏性紫

- 瓣性肾炎患儿肾功能、体液免疫功能及血清炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(24): 4756-4759. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.035.
- Liu X, Shen H, Xing XH, et al. Effects of Bailing capsule combined with manticophenol ester on renal function, humoral immune function and serum inflammatory factors in children with Henoch Purpura nephritis[J]. Advances in Modern Biomedicine, 2020, 20(24): 4756-4759. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.035.
- [29] Jin Y, Xue J, Ruan MR, et al. Expression of serum miR-155 in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia and its role in immunity to mycoplasma pneumoniae[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 1273-1281. DOI: 10.2147/IDR.S273423.
- [30] 王松林, 羊礼荣, 夏崑. 超短波联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及对炎症因子与免疫功能的影响[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(4): 513-516. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2022.04.025.
- Wang SL, Yang LR, Xia Y. Efficacy of ultrashort wave combined with azithromycin in the treatment of Mycoplasma pneumonia in children and its effect on inflammatory factors and immune function [J]. Journal of North Sichuan Medical University, 2022, 37(4): 513-516. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2022.04.025.
- [31] 陈曦, 吴海明, 杨云燕. 肺炎支原体患儿免疫球蛋白、补体及 T 淋巴细胞亚群变化分析[J]. 辽宁医学杂志, 2022, 36(2): 29-31. DOI: 10.3573/j.issn.1164-5187.2022.04.060.
- Chen X, Wu HM, Yang YY. Analysis of changes of immunoglobulin, complement and T lymphocyte subsets in children with Mycoplasma pneumoniae[J]. Liaoning Medical Journal, 2022, 36(2): 29-31. DOI: 10.3573/j.issn.1164-5187.2022.04.060.
- [32] 孔艳娇. 免疫球蛋白及 CD3⁺、CD4⁺、CD19⁺、CD4⁺/CD8⁺ 在难治性支原体肺炎患儿诊治及预后的应用意义[J]. 中国当代医药, 2022, 29(5): 139-142. DOI: 10.4682/j.issn.1458-2496.2022.02.017.
- Kong YJ. Application significance of immunoglobulin, CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺, CD4⁺/CD8⁺ in diagnosis, treatment and prognosis of children with refractory mycoplasma pneumonia [J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2002, 29(5): 139-142. DOI: 10.4682/j.issn.1458-2496.2022.02.017.
- [33] 王姗姗. 百令胶囊联合格列美脲对 2 型糖尿病患者炎症反应、血脂代谢及氧化应激的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 30(1): 14-17. DOI: 10.19577/j.1007-4406.2021.01.004.
- Wang SS. Effects of Bailing Capsule combined with Glimpide on inflammation, lipid metabolism and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy, 2021, 30(1): 14-17. DOI: 10.19577/j.1007-4406.2021.01.004.
- [34] 陈栖栖, 田娟, 张晶, 等. 类风湿关节炎患者血清 IL-37 和可溶性 PD-1 分子的表达水平及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(3): 422-425. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.03.022.
- Chen QQ, Tian J, Zhang J, et al. Expression levels of serum IL-37 and soluble PD-1 in patients with rheumatoid arthritis and their clinical significance [J]. Chinese Journal of Immunology, 2017, 33(3): 422-425. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.03.022.
- [35] 秦龙燕, 罗英亮, 刘俊, 等. 血清 sPD-1 和 sPD-L1 对类风湿关节炎的诊断价值及其与疾病活动度的相关性[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(7): 805-811. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2021.07.010.
- Qin LY, Luo YL, Liu J, et al. Diagnostic value of serum sPD-1 and sPD-L1 in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity [J]. Journal of Guizhou Medical University, 2021, 46(7): 805-811. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2021.07.010.
- [36] 李晓丽, 孔宪明, 徐凌云, 等. 可溶性 PD-1 和调节性 T 细胞在肺炎支原体感染和哮喘的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(7): 1205-1208. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.07.002.
- Li XL, Kong XM, Xu LY, et al. Study of soluble PD-1 and regulatory T cells in Mycoplasma pneumoniae infection and asthma [J]. Advances in Modern Biomedicine, 2016, 16(7): 1205-1208. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.07.002.

(收稿日期: 2022 - 10 - 27)

(上接 123 页)

- [18] 戴克芬, 余倩, 王文婧, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞水平与肺功能的相关性研究[J]. 老年医学与保健, 2020, 26(5): 815-819. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2020.05.029.
- Dai KF, Yu Q, Wang WJ, et al. Correlation between helper T cell 17/regulatory T cell levels and lung function in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Geriatrics and Health Care, 2020, 26(5): 815-819. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2020.05.029.
- [19] 丁春晓, 刘小虎, 李森, 等. 慢性阻塞性肺疾病模型鼠中性粒细胞弹性蛋白酶和黏蛋白 5AC 的表达及病理意义[J]. 华西医学, 2021, 36(9): 1227-1231. DOI: 10.7507/1002-0179.202103298.
- Ding CX, Liu XH, Li M, et al. Expression and pathological significance of neutrophil elastase and mucin 5AC in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. West China Medicine, 2021, 36(9): 1227-1231. DOI: 10.7507/1002-0179.202103298.
- [20] 马伟雄, 沈晓莉, 王丽娜. 慢性阻塞性肺疾病患者 TLR4、PD-1、HMGB1 水平与肺功能的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(11): 1699-1702. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.11.019.
- Ma WX, Shen XL, Wang LN. Correlation of TLR4, PD-1, HMGB1 levels and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Clinical Pulmonology, 2021, 26(11): 1699-1702. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.11.019.
- [21] Konduri KS, Patisapu R, Patisapu J, et al. ProLungTM-budesonide inhibits SARS-CoV-2 replication and reduces lung inflammation [J]. Arch Pharmacol Ther, 2021, 3(2): 52-65. DOI: 10.33696/pharmacol.3.028.

(收稿日期: 2022 - 09 - 20)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.004

呼吸系统疾病专题

支气管哮喘急性发作期患者呼吸道菌群特征及血清 MD-2 水平、EOS% 变化

王菲, 钱萌, 欧阳怡, 薛晓婕

基金项目: 湖北省卫生健康委第三批联合基金立项项目(WJ2019H470)

作者单位: 435000 湖北省黄石, 鄂东医疗集团市中心医院/湖北理工学院附属医院呼吸内科

通信作者: 钱萌, E-mail: 924132025@qq.com

【摘要】目的 分析支气管哮喘急性发作期(AEBA)患者血清髓样分化蛋白-2(MD-2)水平、嗜酸性粒细胞百分比(EOS%)变化及与呼吸道菌群特征的关系。**方法** 选取2020年8月—2022年2月鄂东医疗集团市中心医院/湖北理工学院附属医院呼吸内科收治的AEBA患者94例为观察组,另选取医院同期健康体检者94例为健康对照组。通过痰培养明确细菌分布特征。比较革兰阴性菌、革兰阳性菌感染患者临床资料,比较2组及不同病情程度AEBA患者血清MD-2、EOS%水平, Spearman法分析血清MD-2、EOS%与病情程度的相关性,采用Logistic回归分析不同细菌感染类型的危险因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估血清MD-2、EOS%鉴别细菌感染类型的价值。**结果** AEBA患者中单纯感染革兰阴性菌63例,单纯感染革兰阳性菌26例,同时感染革兰阴性菌、革兰阳性菌5例。革兰阴性菌感染者病情程度重度比例及血清MD-2、EOS%、降钙素原(PCT)水平高于革兰阳性菌感染者,控制力评分低于革兰阳性菌感染者 $[\chi^2(t)/P = 1.996/0.046, 4.329/ < 0.001, 3.663/ < 0.001, 16.714/ < 0.001, 3.371/ < 0.001]$;观察组血清MD-2、EOS%均高于健康对照组 $(t/P = 21.161/ < 0.001, 19.288/ < 0.001)$;AEBA患者病情程度越重血清MD-2、EOS%水平越高 $(F/P = 21.601/ < 0.001, 23.783/ < 0.001)$ 。血清MD-2、EOS%与AEBA患者病情程度均呈正相关 $(r/P = 0.842/ < 0.001, 0.846/ < 0.001)$;血清MD-2、EOS%升高是AEBA患者感染革兰阴性菌的危险因素 $[OR(95\%CI) = 2.973(1.268 \sim 5.443), 3.411(1.752 \sim 6.097)]$ 。ROC曲线分析显示,血清MD-2、EOS%及二者联合鉴别AEBA患者细菌感染类型的曲线下面积(AUC)分别为0.778、0.772、0.877,二者联合检测大于单独指标鉴别效能 $(Z/P = 2.118/0.034, 2.366/0.018)$ 。**结论** AEBA患者血清MD-2、EOS%水平异常升高,且病情程度越严重其水平变化越明显,同时可鉴别细菌感染类型。

【关键词】 支气管哮喘,急性发作;菌群特征;髓样分化蛋白-2;嗜酸性粒细胞百分比;呼吸道感染

【中图分类号】 R562.2⁺5

【文献标识码】 A

Characteristics of respiratory tract flora and changes of serum MD-2 level and EOS% in patients with acute attack of bronchial asthma Wang Fei, Qian Meng, Ouyang Yi, Xue Xiaojie. Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Edong Medical Group/Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology, Hubei Province, Huangshi 435000, China

Corresponding author: Qian Meng, E-mail: 924132025@qq.com

Funding program: The Third Batch of Joint Fund Projects of Hubei Provincial Health Commission (WJ2019H470)

【Abstract】 Objective To analyze the changes of serum myeloid differentiation protein-2 (MD-2), eosinophil percentage (EOS%) and their relationship with the characteristics of respiratory tract flora in patients with acute attack of bronchial asthma (AEBA). **Methods** From August 2020 to February 2022, 94 patients with AEBA admitted to the Department of Respiratory Medicine of the Central Hospital of Eastern Hubei Medical Group/Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology were selected as the observation group, and 94 patients with physical examination in the same period were selected as the health control group. The distribution characteristics of bacteria were determined by sputum culture. Compare the clinical data of patients with gram-negative and gram-positive bacterial infections, compare the levels of serum MD-2 and EOS% in the two groups and AEBA patients with different degrees of illness, analyze the correlation between serum MD-2 and EOS% and the degree of illness by Spearman method, analyze the risk factors of different types of bacterial infections by logistic regression, and evaluate the value of serum MD-2 and EOS% to identify the types of bacterial infections by using the working characteristic curve (ROC) of subjects. **Results** Among the AEBA patients, 63 were infected with gram-

negative bacteria, 26 with gram-positive bacteria, and 5 with gram-negative bacteria and gram-positive bacteria. The proportion of patients with gram-negative bacterial infection and the levels of serum MD-2, EOS% and procalcitonin (PCT) were higher than those with gram-positive bacterial infection, and the score of control was lower than those with gram-positive bacterial infection [$\chi^2(t)/P=1.996/0.046, 4.329/ <0.001, 3.663/ <0.001, 16.714/ <0.001, 3.371/ <0.001$]. The serum MD-2 and EOS% in the observation group were higher than those in the healthy control group ($t/P=21.161/ <0.001, 19.288/ <0.001$). The more severe the condition of AEBA patients, the higher the level of serum MD-2 and EOS% ($F/P=21.601/ <0.001, 23.783/ <0.001$). Serum MD-2 and EOS% were positively correlated with the severity of AEBA patients ($r/P=0.842/ <0.001, 0.846/ <0.001$). The increase of serum MD-2 and EOS% was a risk factor for postoperative infection of gram-negative bacteria in AEBA patients [$OR(95\% CI)=2.973(1.268-5.443), 3.411(1.752-6.097)$]. The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum MD-2, EOS% and their combination to identify the type of bacterial infection in AEBA patients were 0.778, 0.772 and 0.877, respectively. The combined detection of the two indicators was greater than the identification efficiency of individual indicators ($Z/P=2.118/0.034, 2.366/0.018$). **Conclusion** The levels of serum MD-2 and EOS% in AEBA patients increased abnormally, and the more severe the disease was, the more obvious the changes were. At the same time, the type of bacterial infection could be identified.

【Key words】 Bronchial asthma, acute exacerbation; Microbiota profile; Myeloid differentiation protein-2; Eosinophil percentage; Respiratory tract infection

支气管哮喘急性发作 (acute exacerbation of bronchial asthma, AEBA) 在世界范围内影响了 0.3% ~ 9.2% 的人群, 且发病人数仍以较高速率增长^[1]。研究证实, 细菌感染是继呼吸道合胞病毒感染之后诱发 AEBA 的第二大因素, 且细菌感染诱发的 AEBA 患者存在更高复发率^[2]。临床评估细菌感染类型对指导早期经验性选择抗生素有积极作用。临床研究证实, 以髓样分化蛋白-2 (myeloid differentiation protein-2, MD-2) 为靶点治疗脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的相关疾病效果明显, 而 LPS 则主要存在于革兰阴性菌细胞壁^[3]。嗜酸性粒细胞 (eosinophilia, EOS) 同样对 LPS 有调控作用, 其水平变化与 LPS 直接相关^[4]。现分析不同细菌感染类型 AEBA 患者血清 MD-2、EOS% 表达水平变化, 以寻找两者鉴别细菌感染类型的临界点, 为临床早期用药提供指导, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 8 月—2022 年 2 月鄂东医疗集团市中心医院/湖北理工学院附属医院呼吸内科收治的 AEBA 患者 94 例为观察组, 男 53 例, 女 41 例, 年龄 45 ~ 68 (56.63 ± 5.27) 岁。另选取同期医院健康体检者 94 例为健康对照组, 男 50 例, 女 44 例, 年龄 43 ~ 69 (55.39 ± 5.44) 岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (KY202007-32), 受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1) 纳入标准: 观察组患者均符合支气管哮喘诊断标准^[5], 急性发作期, 且诱因为呼吸道细菌感染; 健康对照组体检结果无异常, 无支气管哮喘

史及家族遗传史; 年龄 > 18 岁, < 70 岁; 近 1 个月未服用抗生素、激素等影响呼吸道生态环境的药物。(2) 排除标准: 合并结核病、急性心力衰竭; 肝肾功能异常; 病毒感染、肺炎支原体感染; 呼吸道畸形; 妊娠期、哺乳期女性; 合并自身免疫性疾病; 合并其他肺部疾病; 肺部发育不良。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 检测呼吸道菌群分布特征: 受试人员清晨以生理盐水漱口, 用力咯出深部痰送检; 标本接种于巧克力平板、血平板、中国蓝平板, 其中中国蓝平板置于培养箱 (35℃) 培养, 巧克力平板、血平板置于二氧化碳孵箱 (35℃) 培养, 48 h 后观察, 挑取单个菌落进行革兰染色, 以细菌生化鉴定管 (杭州天和微生物试剂有限公司) 进行鉴定。质控菌株: 大肠埃希菌 ATCC25922, 金黄色葡萄球菌 ATCC25923, 铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.3.2 临床资料收集: 通过问卷调查方式收集 AEBA 患者临床资料, 包括性别、年龄、哮喘病程、病情程度、合并症、吸烟史、鼻炎史等, 记录是否存在侵入性操作; 检测第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁)、呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO); 检测血清降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、血总免疫球蛋白 E (total immunoglobulin E, TIgE)、白细胞计数 (white blood cell count, WBC) 水平; 以急性发作期哮喘感知控制力问卷评估其控制力, 共 11 个条目, 每项 1 ~ 5 分, 分值越高表明控制力越好。

1.3.3 血清 MD-2 及 EOS% 检测: 观察组入院时、健

康对照组体检时抽取受试人员晨起空腹肘静脉血 6 ml 分为 2 份,每份 3 ml,1 份离心提取上层血清,另 1 份血液样本肝素抗凝。取血清样本根据酶联免疫法试剂盒(上海康朗生物科技有限公司)顺序每孔加入 50 μl 终止反应,于 Aurora-600 型酶标仪(杭州海沛仪器有限公司)调至 450 nm 处,5 min 后测量光密度,绘制标准曲线,计算浓度值。采用全自动贝克曼五分类血细胞分析仪检测 EOS,计算 EOS%。

1.4 病情程度判定标准^[6] 轻度:步行或上楼时气短,呼吸频率稍微增加,肺通气功能、血气检查正常;中度:稍微活动偶感气促,讲话有中断,呼吸频率增加明显,可闻及哮鸣音,有三凹征,血氧饱和度 91% ~ 95%,呼气峰值流速障碍预计值 60% ~ 80%;重度:休息时气短,端坐呼吸,呼吸频率 > 30 次/min,有三凹征,可闻及哮鸣音,心率 > 124 次/min,血氧饱和度 ≤ 90%,血气 pH 降低。

1.5 统计学方法 通过 SPSS 22.0 软件处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用独立样本 *t* 检验,多项指标比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用非参数秩和检验;采用 Spearman 分析血清 MD-2、EOS% 与病情程度的相关性;采用 Logistic 回归分析不同细菌感染类型的影响因素;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清 MD-2、EOS% 鉴别 AEBA 患者细菌类型的价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AEBA 患者呼吸道菌群分布特征 AEBA 患者 94 例共分离细菌 102 株,其中革兰阴性菌 74 株(72.55%),包括流感嗜血菌 22 株(21.57%)、卡他莫拉菌 17 株(16.67%)、感染大肠埃希菌 13 株(12.75%)、肺炎克雷伯菌 11 株(10.78%)、铜绿假单胞菌 6 株(5.88%)、阴沟肠杆菌 3 株(2.94%)、鲍曼不动杆菌 2 株(1.96%);革兰阳性菌 28 株(27.45%),包括肺炎链球菌 18 株(17.65%)、金黄色葡萄球菌 6 株(5.88%)、表皮葡萄球菌 3 株(2.94%)、肠球菌 1 株(0.98%)。单纯感染革兰阴性菌患者 63 例,单纯感染革兰阳性菌患者 26 例,同时感染革兰阴性菌、革兰阳性菌患者 5 例(流感嗜血菌与肺炎链球菌 3 例,卡他莫拉菌与金黄色葡萄球菌 1 例,卡他莫拉菌与肺炎链球菌 1 例)。

2.2 不同类型细菌感染患者临床资料比较 剔除同时感染革兰阴性菌、革兰阳性菌的患者 5 例。革兰阴

性菌感染者病情程度重度比例及血清 MD-2、EOS%、PCT 水平高于革兰阳性菌感染者,控制力评分低于革兰阳性菌感染者(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 革兰阴性菌与革兰阳性菌感染 AEBA 患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of patients infected by gram-negative bacteria and gram-positive bacteria

项 目	革兰阴性菌 (<i>n</i> = 63)	革兰阳性菌 (<i>n</i> = 26)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值	
性别[例(%)]	男	36(57.14)	14(53.85)	0.081	0.776
	女	27(42.86)	12(46.15)		
年龄 [例(%)]	<60 岁	45(71.43)	21(80.77)	0.838	0.360
	≥60 岁	18(28.57)	5(19.23)		
哮喘病程 [例(%)]	<3 年	21(33.33)	10(38.46)	1.729	0.421
	3~8 年	24(38.10)	12(46.15)		
	>8 年	18(28.57)	4(15.39)		
病情程度 [例(%)]	轻度	19(30.16)	13(50.00)	1.996	0.046
	中度	25(39.68)	10(38.46)		
	重度	19(30.16)	3(11.54)		
合并症 [例(%)]	糖尿病	5(7.94)	1(3.85)	0.055	0.814
	高血压	7(11.11)	4(15.38)	0.041	0.839
吸烟史[例(%)]		13(20.63)	5(19.23)	0.023	0.881
FEV ₁ % [例(%)]	<60%	18(28.57)	4(15.38)	3.539	0.170
	60%~80%	24(38.10)	8(30.77)		
	>80%	21(33.33)	14(53.85)		
鼻炎史[例(%)]		19(30.16)	7(26.92)	0.093	0.760
侵入性操作[例(%)]		14(22.22)	6(23.08)	0.008	0.930
MD-2($\bar{x} \pm s$, ng/L)	689.54 ± 80.54	607.45 ± 83.32	4.329	<0.000	
控制力评分($\bar{x} \pm s$, 分)	30.54 ± 3.41	33.28 ± 3.67	3.371	<0.001	
EOS% ($\bar{x} \pm s$, %)	7.04 ± 1.36	5.94 ± 1.09	3.663	<0.001	
PCT($\bar{x} \pm s$, μg/L)	8.03 ± 1.44	2.95 ± 0.88	16.714	<0.001	
CRP($\bar{x} \pm s$, g/L)	88.73 ± 10.61	85.92 ± 11.37	1.113	0.269	
FeNO($\bar{x} \pm s$, ppb)	50.72 ± 6.18	48.75 ± 6.53	1.345	0.182	
TlgE($\bar{x} \pm s$, kU/L)	133.57 ± 23.76	138.84 ± 25.09	0.936	0.352	
WBC($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	11.06 ± 1.43	10.82 ± 1.56	0.701	0.485	

2.3 2 组血清 MD-2、EOS% 比较 观察组血清 MD-2、EOS% 均高于健康对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 健康对照组与观察组血清 MD-2、EOS% 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum MD-2 and EOS% levels between healthy control group and observation group

组 别	例数	MD-2 (ng/L)	EOS% (%)
健康对照组	94	311.72 ± 40.18	2.24 ± 0.67
观察组	94	662.17 ± 155.46	6.72 ± 2.15
<i>t</i> 值		21.161	19.288
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 不同病情程度 AEBA 患者血清 MD-2、EOS% 比较 观察组 94 例患者轻度 35 例,中度 37 例,重度 22 例,血清 MD-2、EOS% 水平随病情程度加重而升高

(P 均 <0.01), 见表 3。

表 3 不同病情程度 AEBA 患者血清 MD-2、EOS% 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum MD-2 and EOS% of AEBA patients with different disease degrees

病情程度	例数	MD-2 (ng/L)	EOS% (%)
轻度	35	570.72 ± 94.18	5.62 ± 0.99
中度	37	687.87 ± 126.22	6.99 ± 1.78
重度	22	782.97 ± 148.87	8.74 ± 2.24
F 值		21.601	23.783
P 值		<0.001	<0.001

2.5 AEBA 患者血清 MD-2、EOS% 与病情程度的相关性 Spearman 相关性分析结果显示, 血清 MD-2、EOS% 与 AEBA 患者病情程度均呈正相关 ($r = 0.842$ 、 0.846 , P 均 <0.001)。

2.6 不同细菌感染类型危险因素分析 将病情程度、血清 MD-2、EOS%、控制力评分、PCT 进行多重共线性检验, 发现 MD-2、EOS% 水平与病情程度存在多重共线性 ($VIF > 5$), 手动移除病情程度。以不同细菌感染类型为因变量 (赋值: 革兰阴性菌 = 1, 革兰阳性菌 = 0), 以血清 MD-2、EOS%、控制力评分、PCT 为自变量 (均以实际值进行赋值), 多因素 Logistic 回归分析结果显示, EOS% 高、血清 MD-2 高是 AEBA 患者感染革兰阴性菌的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 不同细菌感染类型危险因素分析

Tab. 4 Analysis of risk factors of different bacterial infection types

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
MD-2 高	1.090	0.462	5.562	0.033	2.973	1.268 ~ 5.443
EOS% 高	1.227	0.503	5.950	0.032	3.411	1.752 ~ 6.097
控制力评分高	-0.590	0.391	2.279	0.295	0.554	0.194 ~ 1.583
PCT 高	0.163	0.364	0.200	0.787	1.177	0.767 ~ 1.805

2.7 血清 MD-2、EOS% 鉴别 AEBA 患者细菌感染类型的价值 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 MD-2、EOS% 及二者联合鉴别 AEBA 患者细菌感染类型的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.778、0.772、0.877, 二者联合鉴别效能大于单项指标 ($Z/P = 2.118/0.034$ 、 $2.366/0.018$), 见表 5、图 1。

表 5 血清 MD-2、EOS% 鉴别 AEBA 患者细菌感染类型的价值

Tab. 5 The value of serum MD-2 and EOS% to identify the type of bacterial infection in AEBA patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
MD-2	634.08 ng/L	0.778	0.678 ~ 0.860	0.730	0.808	0.538
EOS%	6.24%	0.772	0.671 ~ 0.855	0.746	0.692	0.438
二者联合	-	0.877	0.790 ~ 0.937	0.921	0.692	0.613

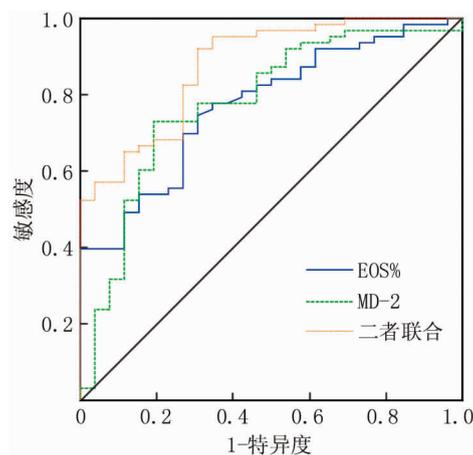


图 1 血清 MD-2、EOS% 鉴别 AEBA 患者细菌感染类型的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum MD-2 and EOS% to identify the type of bacterial infection in AEBA patients

3 讨论

AEBA 在世界范围内均较常见, 有数据显示^[7], 2018 年我国 ≤ 19 岁支气管哮喘患者病死率为 2.3%。相关研究认为^[8], 哮喘发作次数、住院史、鼻部结构异常、家里养动物是支气管哮喘患者合并感染的危险因素, 细菌感染是导致 AEBA 发生及病情进展的重要诱因。一项研究显示^[9], 64 例 AEBA 患者中有 29 例为细菌感染所致, 而检测到最多的病原微生物为流感嗜血菌。本研究细菌培养结果显示, 分离最多的菌株同样为流感嗜血菌, 其次为肺炎链球菌、卡他莫拉菌, 其中革兰阴性菌明显更多。支气管哮喘合并细菌感染患者多存在黏液分泌增加、支气管黏膜肿胀症状, 进一步造成气道狭窄, 促使呼吸困难加重。支气管黏膜感染细菌后通过辅助 T 淋巴细胞及相关因子增加气道高反应性, 可直接导致哮喘再次发作; 同时细菌还可通过神经调节机制、免疫机制诱发哮喘。另外, 细菌感染会产生黏膜变应性炎性反应, 分泌大量白介素, 形成细胞因子风暴现象, 提高免疫性疾病发生风险。因此, 对细菌感染诱发的 AEBA 患者应积极控制呼吸道微生态平衡, 及早明确细菌类型对指导临床经验性用药有一定帮助。既往主要采用细菌培养明确细菌感染类型, 但该检测方法具有明显滞后性, 主要用于后续治疗中将早期经验性抗生素更换为敏感度更高的抗生素, 而对早期经验性用药无直接帮助, 选择可及早鉴别细菌类型的客观指标具有临床价值。

MD-2 与哮喘常见过敏原尘螨具有结构、功能同源性, 可通过与 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4,

TLR4) 复合物直接作用而介导信号转导, 相关研究证实^[10], MD-2 可调节气道上皮细胞、树突状细胞炎症因子, 对尘螨诱导的过敏性哮喘有保护作用, 是临床治疗哮喘的新靶点。已有临床研究证实^[11], 抑制 MD-2 可通过抑制 TLR4 信号通路减轻氧化应激及炎症反应。本研究发现, 观察组血清 MD-2 水平明显较健康对照组高, 且随病情程度加重其水平呈上升趋势, 提示血清 MD-2 对 AEBA 发生、进展有促进作用。进一步分析发现, 感染革兰阴性菌的患者血清 MD-2 水平明显更高, 这可能与革兰阴性菌细胞壁中含有较多 LPS 有关。既往研究认为^[12], LPS 可与其结合蛋白相结合, 在 MD-2 辅助下传递信号至 TLR4, 诱导 TLR4 低聚化, 形成 LPS 信号细胞内传导。但近年来相关报道指出^[13], MD-2 不仅能增强 TLR4 识别 LPS, 其本身作为 LPS 联系 TLR4 的桥梁还具有重要调控作用。MD-2 分子结构含有 LPS 及 TLR4 的独立结合区, 分别为 N 末端 TLR4 结合区、C 末端 LPS 结合区, 其既能直接结合 LPS 形成 LPS/MD-2 复合物再与 TLR4 结合, 也能先和 TLR4 结合形成 TLR4/MD-2 复合物再与 LPS 结合, 但其最终结果均为 LPS/TLR4/MD-2 复合物, 而 TLR4 真正意义上的配基并非单独的 LPS, 而是 LPS/MD-2 复合物^[14]。临床研究证实^[15], MD-2 是识别 LPS 的重要靶点, 通过抑制 MD-2 治疗 LPS 诱导相关疾病已成为靶向治疗研究重点。因此, 通过检测血清 MD-2 鉴别细菌感染类型具有较高敏感度、特异度, 本研究发现其水平高于 634.08 ng/L 时提示患者可能为革兰阴性菌感染。

EOS 是参与 AEBA 慢性炎症反应的重要细胞, 具有释放细胞因子及颗粒蛋白功能, 可产生炎症介质及细胞因子与自身相互作用, 从而促进哮喘进展^[16-18]。相关研究证实, EOS 浸润深度与肺功能、气道重塑关系密切, 且与胸腔气体容量、肺总量存在相关性^[19-20]。本研究发现, AEBA 患者 EOS% 存在异常高表达, 且与病情程度呈正相关, 证实 EOS 参与 AEBA 发生、进展过程。另外, 感染革兰阴性菌 AEBA 患者的 EOS% 水平较感染革兰阳性菌患者更高, 提示检测 EOS% 对鉴别细菌感染类型有积极作用, 其原因在于 EOS 具有调控 LPS 作用。EOS 可通过 PPAR γ 信号通路降低炎症介质表达, 机体感染革兰阴性菌后 LPS 水平提高, 通过激活 TLR4 信号通路产生炎症介质, 促使炎症反应加重, 该过程中 EOS% 代偿性升高以减轻 LPS 诱导的炎症反应^[21-22]。Logistic 回归分析发现, 血清 MD-2、EOS% 水平升高均是革兰阴性菌感染的独立危险因素, 进一步 ROC 分析二者联合鉴别革兰阴性菌感染的

AUC 值达 0.877, 具有较高鉴别效能。

综上, 血清 MD-2、EOS% 在 AEBA 患者体内均呈高水平表达, 且与患者病情程度存在正相关关系, 其中血清 MD-2 > 634.08 ng/L、EOS% > 6.24% 可作为临床鉴别细菌感染类型的临界值, 超过该水平提示患者为革兰阴性菌感染, 便于指导临床早期经验用药。本研究不足之处在于未深入探究 MD-2、EOS 之间的机制关系, 二者作用机制均与 TLR4 明显相关, 在患者感染革兰阴性菌后二者是否存在相互作用可作为下一步的研究方向。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王菲: 设计研究方案, 实施研究过程, 课题设计, 论文撰写; 钱萌: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 欧阳怡: 实施研究过程, 资料搜集整理; 薛晓婕: 进行统计学分析

参考文献

- [1] 农英, 林江涛, 陈萍, 等. 我国 14 岁以上人群吸烟状况及其与支气管哮喘发病和控制的关系[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(7): 485-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.07.003.
Nong Y, Lin JT, Chen P, et al. The relationship between smoking status and epidemiology of asthma in people aged over 14 years in China[J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(7): 485-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.07.003.
- [2] 周春燕, 郭春梅, 林向荣, 等. 支气管哮喘患儿医院感染病原学特点及影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(14): 2228-2231. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-181767.
Zhou CY, Guo CM, Lin XR, et al. Etiological characteristics and influencing factors of hospital infection in children with bronchial asthma[J]. Chinese Journal of Hospital Infection, 2019, 29(14): 2228-2231. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-181767.
- [3] Peng Y, Zhang X, Zhang T, et al. Lovastatin inhibits Toll-like receptor 4 signaling in microglia by targeting its co-receptor myeloid differentiation protein 2 and attenuates neuropathic pain[J]. Brain Behav Immun, 2019, 82(1): 432-444. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.09.013.
- [4] He M, Ichinose T, Yoshida S, et al. Role of iron and oxidative stress in the exacerbation of allergic inflammation in murine lungs caused by urban particulate matter < 2.5 μm and desert dust[J]. J Appl Toxicol, 2019, 39(6): 855-867. DOI: 10.1002/jat.3773.
- [5] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 支气管哮喘基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(10): 751-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.10.002.
Chinese Medical Association, Journal Office of Chinese Medical Association, General Practice Branch of Chinese Medical Association, et al. Guidelines for basic level diagnosis and treatment of bronchial asthma (2018) [J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2018, 17(10): 751-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.100002.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中国哮喘联盟. 支气管哮喘急性发作评估及处理中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 57

- (1):4-14. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.01.002.
- Asthma Group of Respiratory Branch of Chinese Medical Association, China Asthma Alliance. Chinese expert consensus on evaluation and treatment of bronchial asthma acute attack [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2018, 57 (1): 4-14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.01.002.
- [7] 刘婷婷,齐金蕾,殷菊,等. 2008 年至 2018 年中国 0~19 岁人群哮喘死亡现状及变化趋势分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (6): 471-475. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201128-01821.
- Liu TT, Qi JL, Yin J, et al. Analysis on the status quo and change trend of asthma death among Chinese people aged 0-19 years from 2008 to 2018 [J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2021, 36 (6):471-475. DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20201128-01821.
- [8] 彭雅娟,薛菊,李亚薇,等. 支气管哮喘患儿感染病原体的种类及相关危险因素分析[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2019, 42(5): 359-361. DOI:10.16408/j.1004-9770.2019.05.017.
- Peng YJ, Xue J, Li YW, et al. Analysis of pathogens and related risk factors in children with bronchial asthma [J]. Chinese Journal of Frontier Health and Quarantine, 2019, 42(5): 359-361. DOI: 10.16408/j.1004-9770.2019.05.017.
- [9] Yoshii Y, Shimizu K, Morozumi M, et al. Detection of pathogens by real-time PCR in adult patients with acute exacerbation of bronchial asthma [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17 (1): 150. DOI: 10.1186/s12890-017-0494-3.
- [10] Ishii T, Murakami Y, Narita T, et al. Myeloid differentiation protein-2 has a protective role in house dust mite-mediated asthmatic characteristics with the proinflammatory regulation of airway epithelial cells and dendritic cells [J]. Clin Exp Allergy, 2022, 52 (1): 149-161. DOI:10.1111/cea.14002.
- [11] Hu X, Ding C, Ding X, et al. Inhibition of myeloid differentiation protein 2 attenuates renal ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and inflammation via suppressing TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway [J]. Life Sci, 2020, 256(1):117864. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117864.
- [12] Hsieh WT, Hsu MH, Lin WJ, et al. Ergosta-7,9 (11), 22-trien-3 β -ol interferes with LPS docking to LBP, CD14, and TLR4/MD-2 Co-receptors to attenuate the NF- κ B inflammatory pathway in vitro and drosophila [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (12): 6511. DOI: 10.3390/ijms22126511.
- [13] Robison A, Snyder DT, Christensen K, et al. Expression of human TLR4/myeloid differentiation factor 2 directs an early innate immune response associated with modest increases in bacterial burden during *Coxiella burnetii* infection [J]. Innate Immun, 2019, 25 (7): 401-411. DOI:10.1177/1753425919855420.
- [14] Okamoto N, Mizote K, Honda H, et al. Funiculosin variants and phosphorylated derivatives promote innate immune responses via the Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor-2 complex [J]. J Biol Chem, 2017, 292 (37): 15378-15394. DOI: 10.1074/jbc.M117.791780.
- [15] Zhang Y, Xu T, Wu B, et al. Targeting myeloid differentiation protein 2 by the new chalcone L2H21 protects LPS-induced acute lung injury [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(4):746-757. DOI:10.1111/jcmm.13017.
- [16] 古丽班努,苏婷,阿丽娅·艾依提. 支气管哮喘患者诱导痰细胞百分比与外周嗜酸性粒细胞计数的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(1):18-21. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2019.01.005.
- Gulibannu, Su T, Alia A. Study on correlation between percentage of induced sputum cells and eosinophil count in peripheral blood of patients with bronchial asthma [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2019, 24(1): 18-21. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2019.01.005.
- [17] Canas JA, Sastre B, Rodrigo-Munoz JM, et al. Eosinophil-derived exosomes contribute to asthma remodelling by activating structural lung cells [J]. Clin Exp Allergy, 2018, 48 (9): 1173-1185. DOI: 10.1111/cea.13122.
- [18] 张玉,布拉力·热西提,许珺,孙贤黎,等. 血清 IL-10、IL-22 水平对老年重症支气管哮喘患者气道重构程度预测价值[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(12): 1197-1200. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.003.
- Zhang Y, Bulali R, Xu J, et al. Predictive value of serum IL-10 and IL-22 levels on airway remodeling in elderly patients with severe bronchial asthma [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(12): 1197-1200. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.003.
- [19] 陈博智. 支气管哮喘患者呼出气一氧化氮与肺功能、诱导痰及外周嗜酸性粒细胞比例的相关性分析及其临床意义[J]. 中国实用医药, 2019, 14(2): 43-44. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.02.022.
- Chen BZ. Correlation analysis of exhaled nitric oxide with lung function, induced sputum and eosinophil ratio in peripheral blood of patients with bronchial asthma and its clinical significance [J]. China Practical Medicine, 2019, 14(2): 43-44. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.02.022.
- [20] Badar A, Salem AM, Bamosa AO, et al. Association between FeNO, total blood IgE, peripheral blood eosinophil and inflammatory cytokines in partly controlled asthma [J]. J Asthma Allergy, 2020, 13 (1): 533-543. DOI:10.2147/JAA.S274022.
- [21] Mitchell PD, Salter BM, Oliveria JP, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression on human eosinophils and its regulation of eosinophil activation [J]. Clin Exp Allergy, 2017, 47(3): 331-338. DOI: 10.1111/cea.12860.
- [22] 李红,李雅慧. 嗜酸性粒细胞通过调节巨噬细胞极化减轻脂多糖诱导的急性肺损伤[J]. 解剖学杂志, 2021, 44(5): 382-388. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1633.2021.05.002.
- Li H, Li YH. Eosinophils attenuate lipopolysaccharide induced acute lung injury by regulating macrophage polarization [J]. Journal of Anatomy, 2021, 44(5): 382-388. DOI:10.3969/j.issn.1001-1633.2021.05.002.

(收稿日期:2022-11-03)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.005

肿瘤防治专题

干扰 lncRNA ROR1-AS1 通过调节 miR-504 抑制人肝癌细胞株增殖、迁移和侵袭的研究

乌吉斯古楞, 张文华, 张彤

基金项目: 内蒙古自治区教育厅自然科学重点项目(NJZZ22654)

作者单位: 010050 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院肝胆外科

通信作者: 张文华, E-mail: zhangwenhua985@126.com

【摘要】目的 分析长链非编码 RNA 酪氨酸蛋白激酶跨膜受体 1 反义 RNA 1 (lncRNA ROR1-AS1) 通过靶向微小 RNA-504 (miR-504) 对肝癌细胞 MHCC97H 增殖、迁移和侵袭的影响。**方法** 收集 2019 年 6 月—2021 年 5 月于内蒙古医科大学附属医院肝胆外科收治肝癌患者 32 例的癌组织及癌旁组织。肝癌细胞 MHCC97H 分为 si-ROR1-AS1 组、si-NC 组、miR-504 mimics 组、miR-NC 组、si-ROR1-AS1 + anti-miR-504 组及 si-ROR1-AS1 + anti-miR-NC 组, 并进行相应质粒转染。qRT-PCR 法检测组织样本及细胞中 ROR1-AS1、miR-504 的表达; 克隆形成实验和 MTT 法检测细胞增殖; Transwell 检测细胞迁移、侵袭; Western-blot 法检测细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (p21)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、MMP-9 及上皮型钙黏附素 (E-cadherin) 水平; 双荧光素酶报告实验检测 ROR1-AS1 与 miR-504 的调控关系。**结果** 肝癌患者癌组织中 ROR1-AS1 水平高于癌旁组织, miR-504 水平低于癌旁组织 ($t = 11.544, 10.905, P$ 均 < 0.001)。与 si-NC 组比较, si-ROR1-AS1 组 MHCC97H 细胞克隆形成数、细胞存活率、迁移细胞数、侵袭细胞数及 MMP-2、MMP-9 水平降低 ($t = 8.978, 9.647, 8.444, 13.282, 10.026, 12.006, P$ 均 < 0.001), miR-504、p21、E-cadherin 水平上升 ($t = 10.527, 9.722, 12.901, P$ 均 < 0.001)。与 miR-NC 组比较, miR-504 mimics 组 MHCC97H 细胞克隆形成数、细胞存活率、迁移细胞数、侵袭细胞数及 MMP-2、MMP-9 水平降低 ($t = 8.831, 9.680, 8.187, 12.480, 10.026, 10.954, P$ 均 < 0.001), p21、E-cadherin 蛋白水平升高 ($t = 9.418, 12.614, P$ 均 < 0.001)。双荧光素酶报告实验显示, ROR1-AS1 可靶向调控 miR-504。与 si-ROR1-AS1 + anti-miR-NC 组比较, si-ROR1-AS1 + anti-miR-504 组细胞克隆形成数、细胞存活率、迁移细胞数、侵袭细胞数及 MMP-2、MMP-9 水平升高 ($t = 7.064, 7.012, 6.746, 10.222, 7.213, 7.982, P$ 均 < 0.001), p21、E-cadherin 蛋白水平下降 ($t = 4.841, 7.120, P$ 均 < 0.001)。**结论** 干扰 ROR1-AS1 表达可抑制肝癌 MHCC97H 细胞的增殖、迁移及侵袭, 其具体机制可能与靶向作用 miR-504 水平有关。

【关键词】 肝癌; 长链非编码 RNA 酪氨酸蛋白激酶跨膜受体 1 反义 RNA 1; 微小 RNA-504; 增殖; 迁移; 侵袭; 作用机制

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

Inhibition of proliferation, migration and invasion of human hepatoma cell lines by interfering with lncRNA ROR1-AS1 by regulating miR-504 Wu Jisiguleng, Zhang Wenhua, Zhang Tong. *Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Hohhot 010050, China*

Corresponding author: Zhang Wenhua, E-mail: zhangwenhua985@126.com

Funding program: Key Project of Natural Science of the Education Department of the Inner Mongolia Autonomous Region (NJZZ22654)

【Abstract】 Objective To analyze the effect of antisense RNA 1 (lncRNA ROR1-AS1) targeting microRNA-504 (miR-504) on the proliferation, migration and invasion of human hepatoma cell line MHCC97H by long chain non-coding RNA tyrosine protein kinase transmembrane receptor 1. **Methods** The cancer tissues and adjacent tissues of 32 patients with liver cancer were collected from the Department of Hepatobiliary Surgery of the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from June 2019 to May 2021. MHCC97H cells were divided into si-ROR1-AS1 group, si-NC group, miR-504 mimics group, miR-NC group, si-ROR1-AS1 + anti-miR-504 group and si-ROR1-AS1 + anti-miR-NC group, and the corresponding plasmids were transfected. The expression of ROR1-AS1 and miR-504 in tissue samples and cells was detected by qRT-PCR. Cell proliferation was detected by clonogenic assay and MTT assay. Transwell detected cell migration and inva-

sion. The levels of cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9 and E-cadherin were detected by Western-blot method. The regulatory relationship between ROR1-AS1 and miR-504 was detected by double luciferase report experiment. **Results** The level of ROR1-AS1 in cancer tissue of patients with liver cancer was higher than that in paracancerous tissue, and the level of miR-504 was lower than that in paracancerous tissue ($t = 11.544, 10.905, P < 0.001$). Compared with si-NC group, the number of MHCC97H cell clones, cell survival rate, number of migrating cells, number of invasive cells, and levels of MMP-2 and MMP-9 in si-ROR1-AS1 group decreased ($t = 8.978, 9.647, 8.444, 13.282, 10.026, 12.006, P < 0.001$), and the levels of miR-504, p21, E-cadherin increased ($t = 10.527, 9.722, 12.901, P < 0.001$). Compared with the miR-NC group, the number of MHCC97H cell clones, cell survival rate, number of migrating cells, number of invasive cells and the level of MMP-2 and MMP-9 in the miR-504 mimics group decreased ($t = 8.831, 9.680, 8.187, 12.480, 10.026, 10.954, P < 0.001$), and the level of p21 and E-cadherin protein increased ($t = 9.418, 12.614, P < 0.001$). The double luciferase report experiment showed that ROR1-AS1 could target the regulation of miR-504. Compared with si-ROR1-AS1 + anti-miR-NC group, si-ROR1-AS1 + anti-miR-504 group increased the number of cell clones, cell survival rate, number of migrating cells, number of invasive cells, and levels of MMP-2 and MMP-9 ($t = 7.064, 7.012, 6.746, 10.222, 7.213, 7.982, P < 0.001$), while p21 and E-cadherin protein levels decreased ($t = 4.841, 7.120, P < 0.001$). **Conclusion** Interference with the expression of ROR1-AS1 can inhibit the proliferation, migration and invasion of hepatoma MHCC97H cells. The specific mechanism may be related to the targeted miR-504 level.

【Key words】 Liver cancer; Long non-coding RNA ROR1-AS1; microRNA-504; Proliferation; Migration; Invasion; Mechanism

肝癌是全球范围内最常见的致命恶性肿瘤,发病率逐年增加,在发展中国家发病率较高^[1-2]。探究肝癌的发病机制,并寻找分子靶向药物已成为当前的研究热点。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 可在肝脏微环境和慢性肝脏疾病的调节中发挥关键作用,能够调节免疫反应、肝脏再生和氧化还原信号,lncRNA 失调可导致慢性肝炎、肝脏增生和氧化应激,最终导致肝癌的发生和进展^[3]。长链非编码 RNA 酪氨酸蛋白激酶跨膜受体 1 反义 RNA 1 (tyrosine protein kinase transmembrane receptor 1 antisense RNA 1, ROR1-AS1) 在肝细胞癌中表达上调,且与患者临床分期、T 分期及 N 分期有关,ROR1-AS1 高表达与不良预后有关^[4]。但 ROR1-AS1 对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的调控机制尚不清晰。微小 RNA-504 (microRNA-504, miR-504) 在肝细胞癌组织和细胞系中下调,miR-504 通过介导 FZD7/Wnt/ β -catenin 通路在肝癌中发挥抑癌作用^[5]。基于上述研究推测 ROR1-AS1 可能通过靶向 miR-504 参与肝癌疾病进展,本研究对此展开探讨,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1) 组织标本: 选取 2019 年 6 月—2021 年 5 月于内蒙古医科大学附属医院肝胆外科收治肝癌患者 32 例,患者均无放、化疗史。术中收集患者癌组织及癌旁组织(距手术切缘 ≥ 3 cm,病理检测证实无癌细胞)标本。本项研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》,且经医院伦理委员会审核、批准(20190711),患者及家属知情同意并签署知情同意

书。(2) 细胞系及试剂: 人肝细胞癌 MHCC97H 细胞株(中国科学院上海细胞生物学研究所); si-NC、si-ROR1-AS1、miR-NC、miR-504 mimics、anti-miR-NC 及 anti-miR-504 质粒均由上海吉玛制药技术有限公司提供; 三磷酸甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (p21)、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2)、MMP-9、上皮型钙黏附素 (E-cadherin) 兔单克隆抗体及 Luciferase Reporter Assay 底物试剂盒均由英国 Abcam 公司提供; Lipofectamine™2000 试剂盒、Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司); 逆转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司)。(3) 仪器设备: 显微镜 (GMM-900, 上海光密仪器有限公司); 酶标仪 (SpectraMax iD5, 上海美谷分子仪器有限公司)。

1.2 实验方法 采用 RPMI 1640 培养基(含 10% 胎牛血清), 在 97% 湿度、5% CO₂、37℃ 环境下培养 MHCC97H 细胞。培养基每 2 ~ 3 d 更换 1 次, 当细胞汇合度至 80% ~ 90% 时, 胰蛋白酶消化后传代。将对数期 MHCC97H 细胞接种于 6 孔板, 密度调整至 1×10^5 个/孔, 细胞汇合度达 60% 时, 分别将 si-ROR1-AS1、si-NC、miR-504 mimics、miR-NC、si-ROR1-AS1 和 anti-miR-504、si-ROR1-AS1 和 anti-miR-NC 转染至 MHCC97H 细胞, 记为 si-ROR1-AS1 组、si-NC 组、miR-504 mimics 组、miR-NC 组、si-ROR1-AS1 + anti-miR-504 组及 si-ROR1-AS1 + anti-miR-NC 组, 采用 Lipofectamine™2000 试剂盒进行转染。24 h 后更换培养基, 继续培养 24 h, 收集细胞备用。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 qRT-PCR 检测 ROR1-AS1、miR-504 表达:将患者癌组织、癌旁组织标本移植于液氮预冷的研钵体中,研磨成粉末状,并收集人肝细胞癌 MHCC97H 细胞,经 PBS 清洗后,分别加入 TRIzol 试剂 1 ml,然后上下翻动细胞、组织粉末,以保证混合均匀后,静置 10 min,使核酸蛋白复合物完全分离。分别再加入氯仿、异丙醇,翻动混匀后静置 5 min,离心吸取上清液于 EP 管中,留取 RNA 沉淀,最后提取 MHCC97H 细胞及患者癌组织、癌旁组织样本中总 RNA,并检测其纯度和浓度,然后按逆转录试剂盒说明书操作合成 cDNA,并采用荧光定量 PCR 试剂盒和 PCR 仪进行 PCR 反应,反应体系:cDNA 1 μl、SYBR Green Mix 10 μl、上下游引物各 0.5 μl、ddH₂O 8 μl。反应条件:95℃ 10 min、95℃ 15 s、58℃ 30 s、72℃ 30 s,共计 30 个循环。于荧光定量 PCR 仪上扩展,2^{-ΔΔCt}法计算 ROR1-AS1、miR-504 的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 ROR1-AS1、miR-504 及相应内参 GAPDH、U6 的引物序列
Tab.1 Primer sequence of ROR1-AS1, miR-504 and corresponding internal reference GAPDH, U6

基因	上游引物	下游引物
ROR1-AS1	5'-CTGACGAAACACTGGA- ACTC-3'	5'-GTCTGATTGCTAGCT- TGGATG-3'
miR-504	5'-GCTGCTGTTGGGAGACC- 3'	5'-GCCCTCTGTATGGGA- AAC-3'
GAPDH	5'-CCAAAATCAGATGGGG- CAATGCTGG-3'	5'-TGATGGCATGGACTG- TGTCATTCA-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA- TA-3'	5'-ACGCTTACGAATTTC- CGT-3'

1.3.2 细胞克隆形成实验:将转染相应质粒后的各组 MHCC97H 细胞接种于 6 孔板(5 000 个/孔),培养基每 2 d 更换 1 次。培养 14 d 后,甲醛固定 30 min,结晶紫染色 1 h 并风干。于显微镜下观察并记录细胞克隆数。

1.3.3 MTT 法检测细胞增殖:将转染相应质粒后的各组 MHCC97H 细胞接种于 96 孔板(2.5 × 10⁴ 个/孔),培养 24 h,加入 MTT(5 g/L)20 μl,孵育 4 h,加入二甲基亚砷 150 μl,低速震荡,于酶标仪 490 nm 处测定吸光度值(A),计算细胞存活率 = A_{实验组}/A_{对照组} × 100%。

1.3.4 Transwell 检测细胞迁移、侵袭:向各组细胞中加入 RPMI 1640 培养基(不含胎牛血清),并调整细胞浓度为 5 × 10⁴ 个/ml。迁移实验:取上述细胞悬液 100 μl 加入 Transwell 小室上室中,RPMI 1640 培养基(含 10% 胎牛血清)500 μl 加入下室。培养 48 h,经多聚甲

醛固定、结晶紫染色后,倒置显微镜下观察、计数。侵袭实验:采用 RPMI 1640 培养基稀释预冷的 Matrigel 基质胶(8:1),并铺于 Transwell 上室,晾干后加入上述细胞悬液 100 μl。后续步骤与迁移实验相同。

1.3.5 Western-blot 法检测 MMP-2、MMP-9、p21 及 E-cadherin 蛋白表达:RIPA 试剂提取细胞总蛋白,二喹啉甲酸(bicinchoninic acid,BCA)法测定蛋白浓度。将蛋白煮沸使其变性,行聚丙烯酰胺凝胶电泳,各泳道上样量为 30 μg。蛋白分离后,移至聚偏(二)氟乙烯(PVDF)膜,5% 脱脂奶粉封闭 2 h,洗膜,分别置于 MMP-2、MMP-9、p21、E-cadherin 抗体孵育液中,4℃ 过夜。再加入二抗孵育液,37℃ 孵育 2 h。ECL 显影,Quantity One 凝胶软件分析结果。

1.3.6 双荧光素酶报告实验验证 ROR1-AS1 与 miR-504 的靶向关系:Starbase 数据库预测 ROR1-AS1、miR-504 是否存在结合位点。根据 ROR1-AS1、miR-504 结合区域序列,构建 ROR1-AS1 野生型(WT)及突变型(MUT)质粒,并分别转染 miR-504 mimics、miR-NC,培养 48 h 后,检测荧光素酶活性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 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 组比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较行 SNK-*q* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌组织与癌旁组织 ROR1-AS1、miR-504 的表达比较 肝癌患者癌组织中 ROR1-AS1 水平高于癌旁组织(*P* < 0.01),miR-504 水平低于癌旁组织(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 肝癌组织及癌旁组织中 ROR1-AS1、miR-504 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Expression of ROR1-AS1 and miR-504 in hepatocellular carcinoma and paracancerous tissues Comparison

组 织	<i>n</i>	ROR1-AS1	miR-504
癌旁组织	32	1.02 ± 0.06	0.98 ± 0.05
肝癌组织	32	2.74 ± 0.36	0.56 ± 0.08
<i>t</i> 值		11.544	10.905
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 抑制 ROR1-AS1 对 MHCC97H 细胞增殖、迁移、侵袭及蛋白的影响 与 si-NC 组比较,si-ROR1-AS1 组 ROR1-AS1 水平、克隆形成数、细胞存活率、迁移细胞数、侵袭细胞数、MMP-2、MMP-9 蛋白水平下降(*P* < 0.01),miR-504、p21 蛋白、E-cadherin 蛋白水平升高(*P* < 0.01),见图 1、2,表 3、4。

能是 ROR1-AS1 的靶基因。此外, ROR1-AS1 过表达可诱导骨肉瘤 MG-63 细胞迁移, 促进 N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达, 抑制 E-钙黏蛋白的表达。双荧光素酶测定证明, ROR1-AS1 与 miR-504 存在靶向关系, ROR1-AS1 过表达可抑制 MG-63 细胞中 miR-504 的表达, miR-504 过表达可消除 ROR1-AS1 对骨肉瘤细胞迁移和增殖的部分影响^[16]。本研究亦通过双荧光素酶实验验证, miR-504 是 ROR1-AS1 的靶基因。miR-504 在胃癌组织中高表达, 可通过靶向 RBM4 促进胃癌细胞增殖、抑制细胞凋亡^[17]; miR-504 过表达可抑制胶质母细胞瘤细胞的迁移、侵袭、上皮间质转化等恶性行为, miR-504 低表达与患者间充质亚型转变及较差的生存期有关^[18]。以上研究显示, miR-504 可在多种恶性肿瘤中发挥不同作用。本研究结果显示, 肝癌组织中 miR-504 表达下调, 提示 miR-504 在肝癌中发挥抑癌作用。同时, 过表达 miR-504 可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 并下调 MMP-2、MMP-9 蛋白表达, 上调 p21、E-cadherin 蛋白表达, 再次证明 miR-504 的抗肝癌作用, 且这种抗癌作用可能与调控相关蛋白表达有关。此外, 沉默 ROR1-AS1 可导致 miR-504 表达升高, 而抑制 miR-504 表达可减弱沉默 ROR1-AS1 对 MHCC97H 细胞增殖、迁移、侵袭的影响, 进一步证实 miR-504 是 ROR1-AS1 的靶基因。

综上所述, ROR1-AS1 在肝癌组织中表达上调, 抑制 ROR1-AS1 表达可能通过靶向 miR-504 抑制肝癌 MHCC97H 细胞的增殖、迁移及侵袭。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

乌吉斯古楞: 课题实验设计, 实施研究过程, 论文审核; 张文华: 分析实验数据, 论文撰写; 张彤: 论文终审, 论文撰写

参考文献

[1] Yuen VW, Wong CC. Hypoxia-inducible factors and innate immunity in liver cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5052-5062. DOI: 10.1172/JCI137553.

[2] 吴娜, 王东, 李京敏, 等. 羟基红花黄色素 A 抑制人肝癌细胞系 Huh7 发生上皮-间质转化[J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(10): 1423-1427. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2021.10.005.

[3] Huang Z, Zhou JK, Peng Y, et al. The role of long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 77-94. DOI: 10.1186/s12943-020-01188-4.

[4] Zhang Z, Wang S, Yang F, et al. LncRNA ROR1AS1 high expression and its prognostic significance in liver cancer[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(1): 55-74. DOI: 10.3892/or.2019.7398.

[5] Quan H, Li B, Yang J. MicroRNA-504 functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma through inhibiting Frizzled-7-mediated-Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107

(1): 754-762. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.150.

[6] Lim LJ, Wong SYS, Huang F, et al. Roles and regulation of long non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(20): 5131-5139. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0255.

[7] Hu G, Gupta SK, Troska TP, et al. Long non-coding RNA profile in mantle cell lymphoma identifies a functional lncRNA ROR1-AS1 associated with EZH2/PRC2 complex[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80223-80234. DOI: 10.18632/oncotarget.17956.

[8] Wang XY, Jian X, Sun BQ, et al. LncRNA ROR1-AS1 promotes colon cancer cell proliferation by suppressing the expression of DUSP5/CDKN1A[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1116-1125. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20162.

[9] 张萌, 张向东, 夏永欣, 等. 钙周期素结合蛋白促进胃癌细胞迁移侵袭和 MMP-2、MMP-9、p-ERK1/2、p-AKT 水平上调[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2019, 28(2): 134-141. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2019.02.006.

[10] 符甜, 梁爱玲, 刘勇军. P21 参与肺癌耐药的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(7): 597-602. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.101.16.

[11] Na TY, Schecterson L, Mendonsa AM, et al. The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(11): 5931-5937. DOI: 10.1073/pnas.1918167117.

[12] Xu M, Chen X, Lin K, et al. The long noncoding RNA SNHG1 regulates colorectal cancer cell growth through interactions with EZH2 and miR-154-5p[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 141-156. DOI: 10.1186/s12943-018-0894-X.

[13] 王斐斐, 何婷, 李炜, 等. 长链非编码 RNA TPT1-AS1 促进肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用研究[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(1): 24-30. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.005.

[14] 李品青, 徐春阳, 薛晨祺, 等. 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[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(12): 1277-1282. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.010.

[15] 岳成旭, 王文锐, 杨清玲, 等. LncRNA SNHG15 通过调控 miRNA-451a 促进乳腺癌细胞的上皮间质转化研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(4): 421-425. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.04.001.

[16] Wu X, Yan L, Liu Y, et al. LncRNA ROR1-AS1 accelerates osteosarcoma invasion and proliferation through modulating miR-504[J]. *Ageing (Albany NY)*, 2020, 13(1): 219-227. DOI: 10.18632/aging.103498.

[17] Zhang Y, Yong H, Fu J, et al. miR-504 promoted gastric cancer cell proliferation and inhibited cell apoptosis by targeting RBM4[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 5555950-5555958. DOI: 10.1155/2021/5555950.

[18] Liu Q, Guan Y, Li Z, et al. miR-504 suppresses mesenchymal phenotype of glioblastoma by directly targeting the FZD7-mediated Wnt- β -catenin pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 358-375. DOI: 10.1186/s13046-019-1370-1.

(收稿日期: 2022-10-20)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.006

肿瘤防治专题

血清 Tg 和 TgAb 对分化型甲状腺癌切除术后¹³¹I 治疗患者预后的预测价值

巴雅, 祖拉亚提·库尔班, 娜姿·依力哈木, 谢彬, 刘立水

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2017D01C354)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院核医学科(巴雅·祖拉亚提·库尔班、娜姿·依力哈木、谢彬), 甲状腺外科(刘立水)

通信作者: 巴雅, E-mail: 1559009564@qq.com

【摘要】目的 分析血清甲状腺球蛋白(Tg)及甲状腺球蛋白抗体(TgAb)对分化型甲状腺癌切除术后经¹³¹I 治疗患者预后的预测价值。**方法** 选择2017年1月—2019年12月新疆医科大学第一附属医院甲状腺外科手术治疗的 分化型甲状腺癌患者191例,术后接受¹³¹I 治疗,并在治疗后进行为期1年的随访,根据随访结果将患者分为预后良好组及预后不良组,比较2组患者临床资料,甲状腺功能指标[三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺素(TSH)、Tg、TgAb]、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及影像学指标(淋巴结转移、多灶转移、转移灶大小、转移灶数量),采用多因素 Logistic 回归模型分析影响患者预后的因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析影响患者预后指标的预测价值。**结果** 随访过程中失访8例,最终纳入患者183例,其中预后良好127例,预后不良56例。预后不良组肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ期、多灶转移、病灶>1 cm 比例及血清 Tg、TgAb、NGAL 水平高于预后良好组 [$\chi^2(t)/P = 12.601 / < 0.001, 4.165 / 0.042, 7.741 / 0.005, 10.657 / < 0.001, 10.592 / < 0.001, 8.586 / < 0.001$];而2组患者 T₃、T₄、FT₃、FT₄、TSH 及淋巴结转移、转移灶数量等指标比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。多因素 Logistic 回归分析显示,高 Tg、高 TgAb、高 NGAL 水平及多灶转移是患者预后的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.114(1.060 \sim 1.172), 1.016(1.007 \sim 1.025), 1.108(1.042 \sim 1.178), 68.700(2.712 \sim 1740.439)$],而肿瘤分期 I~II 期是患者预后的独立保护因素 [$OR(95\% CI) = 0.026(0.001 \sim 0.696)$]。ROC 曲线显示,血清 Tg、TgAb、NGAL 及三者联合预测患者预后的曲线下面积(AUC)分别为0.908、0.852、0.805、0.977,三者联合预测价值高于单项指标($Z = 3.329, 4.013, 4.881, P$ 均<0.001)。**结论** 血清 Tg 联合 TgAb 能有效对分化型甲状腺癌术后患者行¹³¹I 治疗的预后进行预测,具有较高的诊断价值及诊断效能。

【关键词】 甲状腺癌,分化型;甲状腺球蛋白;甲状腺球蛋白抗体;¹³¹I 治疗;预后**【中图分类号】** R736.1 **【文献标识码】** A

Prognostic value of serum Tg and TgAb in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with ¹³¹I after resection

Baya*, Zulayati Kuerban, Nazi Yilihamu*, Xie Bin, Liu Lishui. *Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Baya, E-mail: yasser216@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2017D01C354)

【Abstract】 Objective To analyze the predictive value of serum thyroglobulin (Tg) and thyroglobulin antibody (TgAb) on the prognosis of patients with differentiated thyroid carcinoma treated with ¹³¹I after resection. **Methods** One hundred and ninety-one patients with differentiated thyroid cancer were treated by thyroid surgery in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2017 to December 2019. They received ¹³¹I treatment after surgery and were followed up for 1 year after treatment. According to the follow-up results, the patients were divided into two groups: the group with good prognosis and the group with poor prognosis. The clinical data of the patients in the two groups were compared, and the indexes of thyroid function [triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄) Free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄), thyrotropin (TSH), Tg, TgAb], neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein (NGAL) and imaging indicators (lymph node metastasis, multi-focus metastasis, size of metastasis, number of metastasis). The factors affecting the prognosis of patients were analyzed by using multivariate logistic regression model, The predictive value of the prognostic indica-

tors of patients was analyzed by the ROC. **Results** During the follow-up, 8 patients were lost and 183 patients were eventually included, including 127 patients with good prognosis and 56 patients with poor prognosis. In the poor prognosis group, the tumor stage III to IV, multiple metastasis, the proportion of lesions > 1 cm, and the serum Tg, TgAb, NGAL levels were higher than those in the good prognosis group [$\chi^2(t)/P=12.601/ <0.001, 4.165/0.042, 7.741/0.005, 10.657/ <0.001, 10.592/ <0.001, 8.586/ <0.001$]; There was no significant difference between the two groups in T₃, T₄, FT₃, FT₄, TSH, lymph node metastasis and the number of metastatic foci ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that high Tg, high TgAb, high NGAL level and multifocal metastasis were independent risk factors for the prognosis of patients [$OR(95\% CI)=1.114(1.060-1.172), 1.016(1.007-1.025), 1.108(1.042-1.178), 68.700(2.712-1740.439)$], while tumor stage I-II was an independent protective factor for the prognosis of patients [$OR(95\% CI)=0.026(0.001-0.696)$]. The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of serum Tg, TgAb, NGAL and their combination to predict the prognosis of patients were 0.908, 0.852, 0.805 and 0.977, respectively. The combined predictive value of the three indicators was higher than that of single indicators ($Z=3.329, 4.013, 4.881, P < 0.001$). **Conclusion** The combination of serum Tg and TgAb can effectively predict the prognosis of patients with differentiated thyroid cancer undergoing ¹³¹I treatment after operation, which has high diagnostic value and diagnostic efficacy.

【Key words】 Thyroid carcinoma, differentiated; Thyroglobulin; Thyroglobulin antibody; ¹³¹I treatment; Prognosis

甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)是目前最常见的内分泌恶性肿瘤,已成为全球第五大高发癌症^[1-2]。其中,超过95%的患者为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)^[3]。DTC恶性程度很低,但易发生局部淋巴结转移,甲状腺切除术+放射性碘治疗(radioiodide therapy, RIT)+L-T₄抑制疗法是目前甲状腺癌的标准治疗,已取得良好的临床疗效^[4-5]。然而,约30%远处转移患者为放射性碘难治性DTC,10年生存率低于10%^[6],若患者对RIT无反应或反应较差,其很难从中获益。因此,及时预测患者对术后¹³¹I治疗的反应及预后可在一定程度上避免不必要的RIT,并使患者转向其他相对有效的治疗方法。甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是DTC的主要血清标志物,正常的甲状腺组织或甲状腺癌细胞是Tg的唯一来源,甲状腺全切术及RIT后Tg水平持续升高是DTC疾病持续或复发的可靠指标^[7]。甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)是在甲状腺组织或甲状腺癌细胞分泌Tg时产生的,即使TgAb水平非常低,也可能导致Tg测量不可靠,从而导致持续性或复发性疾病的诊断不准确,故目前指南推荐针对DTC患者,Tg水平的测量应始终伴有TgAb试验^[3]。基于此,现研究血清Tg联合TgAb对分化型甲状腺癌切除术后¹³¹I治疗患者预后的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2017年1月—2019年12月新疆医科大学第一附属医院甲状腺外科手术切除分化型甲状腺癌患者191例,均在术后行¹³¹I治疗,并在治疗结束后进行为期1年的随访,在随访过程中有8例患者失联,最终纳入患者183例,根据随访结果将患者分为预

后良好组127例,预后不良组56例。预后不良组患者肿瘤分期III~IV期比例高于预后良好组($P < 0.01$),而2组患者性别、年龄、肿瘤类型、原发病灶、手术方式等资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。本研究通过医院伦理委员会审核批准(K201712-08),且患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 预后良好组与预后不良组甲状腺癌患者临床资料比较
Tab. 1 Comparison of clinical data between patients with good prognosis and those with poor prognosis

项目	预后良好组 (n=127)	预后不良组 (n=56)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男 68(53.54)	34(60.71)	0.810	0.368
	女 59(46.46)	22(39.29)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.51 ± 2.91	62.04 ± 3.87	1.022	0.308
肿瘤类型 [例(%)]	乳头状 90(70.87)	35(62.50)	2.090	0.352
	滤泡状 27(21.26)	13(23.21)		
	混合型 10(7.87)	8(14.29)		
原发病灶 [例(%)]	单侧 117(92.13)	47(83.93)	2.807	0.094
	双侧 10(7.87)	9(16.07)		
肿瘤分期 [例(%)]	I~II期 109(85.83)	35(62.50)	12.601	<0.001
	III~IV期 18(14.17)	21(37.50)		
手术方式 [例(%)]	腺叶切除 58(45.67)	25(44.64)	0.925	0.630
	次全切除 52(40.94)	26(46.43)		
	全切 17(13.39)	5(8.93)		

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄18~75岁;②符合分化型甲状腺癌诊断标准,经病理诊断为甲状腺癌;③手术治疗且术后行¹³¹I治疗;④临床资料完整。(2)排除标准:①合并严重心、肺功能不全;②合并肝、肾功能不全;③合并其他部位恶性肿瘤、自身免疫系统疾病;④合并手术及麻醉禁忌证;⑤合并贫血、凝血功能障碍等血液系统疾病;⑥既往行甲状腺手术

者;⑦合并严重精神—神经系统疾病者。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 血清甲状腺功能指标及 NGAL 检测:患者于入院第 2 天抽取空腹肘静脉血 3 ml,离心留取血清,置于 -80°C 环境下待测。采用放射免疫分析法 [Unicel Dxi800 Access 型免疫分析仪,贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司]检测血清三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)、甲状腺素(thyroxine, T_4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb),检测试剂均为配套试剂盒,且操作步骤严格按照说明书进行。采用酶联免疫吸附法检测中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutropil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)水平,试剂盒为美国 R&D 公司产品。

1.3.2 影像学指标检测:采用二维超声联合彩色多普勒超声检查患者是否出现淋巴结转移、多灶转移、转移灶大小及转移灶数量。选用迈瑞 Resena70B 彩色多普勒超声及配套探头(型号 L14-5WU,频率 10 ~ 12 MHz),对患者颈部行二维超声多方位、多切面检查,观察锁骨区域、颈部、胸骨上窝区域等是否存在可疑淋巴结并记录超声征象:(1)微钙化;(2)淋巴结融合、淋巴结门偏移;(3)淋巴结呈圆形或椭圆形则内径 ≥ 10 mm,淋巴结呈长条形则内径 > 20 mm;(4)彩色多普勒超声检查可知肿大淋巴结内可见丰富血流分布(条状、短棒状)、血流评级为 III 型;(5)淋巴结具有模糊边界且皮质增厚幅度 > 3 mm。若患者经二维超声联合彩色多普勒超声检查符合上述任意 2 项即可判断其出现淋巴结转移(阳性)。血流信号分型标准: I 型:未见血流信号; II 型:血流信号差; III 型:血流信号丰富。

1.3.3 随访:在患者治疗后进行为期 1 年随访,前 3 个月每个月于门诊随诊 1 次,而后每 3 个月随访 1 次,根据 WBS 标准^[8]分成预后不良组(II ~ IV 级)及预后良好组(I 级)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件对数据进行分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;多因素 Logistic 回归模型分析影响患者预后的因素;受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)预测血清 Tg、TgAb 对患者的预后价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清甲状腺功能指标及 NGAL 水平比较

预后不良组患者血清 Tg、TgAb 及 NGAL 水平均高于预后良好组($P < 0.01$),2 组患者 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 、TSH 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 预后良好组与预后不良组甲状腺癌患者血清甲状腺功能指标及 NGAL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum thyroid function index and NGAL level between patients with good prognosis and those with poor prognosis

项目	预后良好组 ($n = 127$)	预后不良组 ($n = 56$)	t/χ^2 值	P 值
T_3 (nmol/L)	1.81 ± 0.29	1.83 ± 0.27	0.439	0.661
T_4 (nmol/L)	21.75 ± 4.11	20.96 ± 3.98	1.210	0.228
FT_3 (pmol/L)	2.29 ± 0.40	2.32 ± 0.43	0.457	0.648
FT_4 (pmol/L)	6.75 ± 2.17	6.79 ± 2.14	0.115	0.908
TSH (IU/L)	76.44 ± 21.81	75.01 ± 22.03	0.407	0.684
Tg ($\mu\text{g/L}$)	87.36 ± 27.12	135.41 ± 30.25	10.657	< 0.001
TgAb (IU/ml)	357.23 ± 127.04	589.36 ± 156.37	10.592	< 0.001
NGAL ($\mu\text{g/L}$)	56.75 ± 12.51	75.89 ± 19.83	8.586	< 0.001

2.2 2 组影像学指标比较 预后不良组多灶转移、病灶 ≥ 1 cm 患者比例高于预后良好组($P < 0.05$);2 组患者淋巴结转移、转移灶数量等指标比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 3。

表 3 预后良好组与预后不良组甲状腺癌患者影像学指标比较 [例(%)]

Tab. 3 Comparison of imaging indexes between patients with good prognosis and those with poor prognosis

项目	预后良好组 ($n = 127$)	预后不良组 ($n = 56$)	χ^2 值	P 值
淋巴结转移	89(70.08)	45(80.36)	2.094	0.148
多灶转移	33(25.98)	23(41.07)	4.165	0.042
转移灶大小			7.741	0.005
< 1 cm	62(48.82)	15(26.79)		
≥ 1 cm	65(51.18)	41(73.21)		
转移灶数量			0.488	0.485
单发	21(16.54)	7(12.50)		
多发	106(83.46)	49(87.50)		

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响患者预后的因素 将上述结果中 $P < 0.05$ 的变量纳入二分类 Logistic 回归模型,纳入 Tg、TgAb、NGAL(连续性变量直接代入)、肿瘤分期(赋值:1 = I ~ II 期,2 = III ~ IV 期)、多灶转移(赋值:1 = 有,0 = 无)、转移灶大小(赋值:1 为 < 1 cm,2 为 ≥ 1 cm)为自变量,以患者结局为因变量(0 = 预后良好,1 = 预后不良),结果显示,高 Tg、高 TgAb、高 NGAL 水平及多灶转移是影响患者预后的独立危险因素($P < 0.05$),而肿瘤分期 I ~ II 期是患者预后的保护因素($P < 0.05$),见表 4。

表 4 分化型甲状腺癌切除术后¹³¹I 治疗患者预后影响的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate logistic regression analysis of the prognosis of patients treated with ¹³¹I after resection of differentiated thyroid cancer

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
高 Tg	0.108	0.026	17.933	<0.001	1.114	1.060 ~ 1.172
高 TgAb	0.016	0.004	12.636	<0.001	1.016	1.007 ~ 1.025
高 NGAL	0.103	0.031	10.719	0.001	1.108	1.042 ~ 1.178
分期 I ~ II 期	-3.650	1.677	4.735	0.030	0.026	0.001 ~ 0.696
多灶转移	4.230	1.649	6.579	0.010	68.700	2.712 ~ 1 740.439
转移灶 < 1 cm	-1.717	0.878	3.823	0.051	0.180	0.032 ~ 1.004

2.4 不同指标预测分化型甲状腺癌切除术后¹³¹I 治疗患者的预后价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 Tg、TgAb、NGAL 及三者联合预测患者预后的 AUC 分别为 0.908、0.852、0.805、0.977,三者联合预测患者预后的价值高于单项指标 ($Z = 3.329、4.013、4.881, P$ 均 < 0.001),见表 5、图 1。

表 5 不同指标预测分化型甲状腺癌切除术后¹³¹I 治疗患者预后价值分析

Tab. 5 Analysis of prognostic value of different indicators in patients with differentiated thyroid cancer treated with ¹³¹I after resection

变 量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
Tg	112.75 $\mu\text{g/L}$	0.908	0.857 ~ 0.946	0.821	0.874	0.695
TgAb	531.78 IU/ml	0.852	0.792 ~ 0.900	0.661	0.945	0.606
NGAL	69.23 $\mu\text{g/L}$	0.805	0.740 ~ 0.859	0.643	0.858	0.501
三者联合	—	0.977	0.943 ~ 0.993	0.857	0.976	0.834

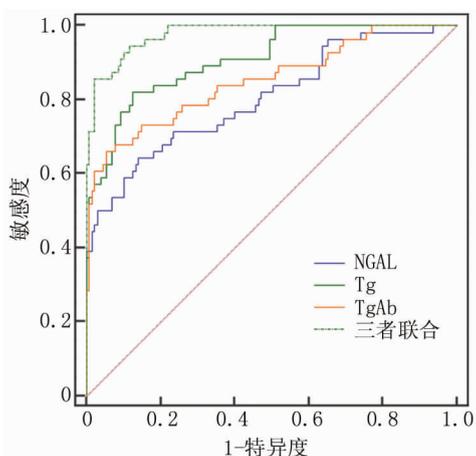


图 1 影响分化型甲状腺癌切除术后¹³¹I 治疗患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve that affects the prognosis of patients treated with ¹³¹I after resection of differentiated thyroid cancer

3 讨论

近年来,甲状腺癌的发病率稳步上升,DTC 是最

常见的类型,DTC 预后良好,10 年生存率在 90% 以上^[9-11]。手术及¹³¹I 治疗为主要的治疗方式,大多数接受相应治疗的患者预后良好,但有近 1/3 DTC 患者存在颈部淋巴结转移,且仍有少数 DTC 患者可能复发,10 年生存率为 10%^[12-14]。故对 DTC 患者的预后进行预测,以便选择针对性治疗方案,对改善患者预后具有重要意义。Tg 是一种敏感的肿瘤标志物,可用于检测残留的甲状腺病变,并能监测复发的 DTC,而 TgAb 水平可能会影响 Tg 测定,故在临床应用时,常将二者同时测定^[15]。故本研究针对血清 Tg 联合 TgAb 预测甲状腺癌患者预后的价值进行研究。

临床常采用 TNM 分期法根据肿瘤大小及淋巴转移等指标作为评估甲状腺癌分期及预后的指标,对于 III ~ IV 期肿瘤患者,其肿瘤较大,甚至突破腺体,合并淋巴及远处转移等患者其自身预后较差,手术并不能完全切除,为预后不良危险因素之一,而合并多灶转移,提示肿瘤进入晚期阶段,预后亦欠佳^[16-17]。Tg 是由正常及病理甲状腺细胞特异表达的蛋白质,为 DTC 的肿瘤标志物,在甲状腺切除术及¹³¹I 治疗后,随着甲状腺彻底的消融,其特异度增加,可作为检测肿瘤残留、持续或复发的最佳标志物^[18-19]。TgAb 是 Tg 的特异性自身免疫抗体,研究显示^[20],甲状腺切除术后,患者体内的 TgAb 水平可能升高,且 TgAb 水平越高,患者在随访期间出现肿瘤复发的风险越高。生理条件下,TgAb 对甲状腺组织无影响,但 TgAb 与 Tg 结合后,可引起 Fc 受体间相互作用,激活自然杀伤细胞,从而损伤甲状腺,所以患者体内 TgAb 水平会对 Tg 的测量产生影响,但可与 Tg 联合预测甲状腺癌患者预后^[21]。本研究结果显示,随着 TgAb 及 Tg 水平的升高,患者预后不良的风险上升,这与 Llorens 等^[20]研究结果一致,即随着 TgAb 水平升高,患者肿瘤复发风险增加。

NGAL 为中性粒细胞活化后产生的分泌性蛋白,高 NGAL 水平可使肿瘤细胞内的铁含量增加,从而导致肿瘤细胞代谢及增殖亢进,使 NGAL 水平进一步升高,目前已证实其与多种肿瘤的发生发展密切相

关^[22-23]。本结果亦显示,高 NGAL 水平与甲状腺癌预后不佳相关,提示 NGAL 对甲状腺癌的复发、转移及预后评估有重要意义。此外,ROC 曲线结果显示,血清 Tg 联合 TgAb 在预测患者预后方面具有较高诊断效能,其诊断价值高于血清 Tg、TgAb 等单一指标诊断,弥补了二者间相互影响的作用缺陷,提高了诊断价值,能有效预测 DTC 患者术后行¹³¹I 治疗的预后情况,以便及时对患者进行干预并选择适合的治疗方案。而本结果显示,肿瘤分期 III ~ IV 期、多灶转移及高 Tg、TgAb、NGAL 水平是影响患者预后的危险因素,且血清 Tg、TgAb 联合 NGAL 预测患者预后具有较高的诊断价值。

综上,血清 Tg 联合 TgAb 能有效对分化型甲状腺癌术后行¹³¹I 治疗患者的预后情况进行预测,具有较高的诊断价值及诊断效能。但本研究仍存在一定不足,首先,本研究纳入样本量有限,使结果具有一定局限性;其次,本研究纳入指标相对有限,且未对患者进行长期随访,故应进一步行大样本、多中心的长期试验对其诊断及预测价值进行分析,以便为临床预后提供更有效的预测工具。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

巴雅:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;祖拉亚提·库尔班:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;刘立水:课题设计,论文撰写;娜姿·依力哈木:实施研究过程,资料搜集整理;谢彬:进行统计学分析

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(12): 1164-1201. DOI:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013. Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO) Differentiated Thyroid Cancer[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(12): 1164-1201. DOI:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.
- [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] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [4] 田文, 郝洪庆. 分化型甲状腺癌外科诊疗进展及展望[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(1): 78-82. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.01.14. Tian W, Xi HQ. Current status and future perspectives in differentiated thyroid cancer[J]. China Academic Journal Electronic Publishing House, 2020, 40(1): 78-82. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.01.14.
- [5] Simsek FS, Balci TA, Donder Y, et al. How important is the timing of radioiodine ablation in differentiated thyroidal carcinomas; A Referral Centre Experience [J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed), 2020, 39(3): 157-162. DOI:10.1016/j.remm.2019.08.004.
- [6] Chai J, Zhang R, Zheng W, et al. Predictive value of clinical and pathological characteristics for metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma; A 16-year Retrospective Study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 930180. DOI:10.3389/fendo.2022.930180.
- [7] Xi C, Zhang GQ, Song HJ, et al. Change in antithyroglobulin antibody levels is a good predictor of responses to therapy in antithyroglobulin antibody-positive pediatric papillary thyroid carcinoma patients[J]. Int J Endocrinol, 2022, 2022: 7173919. DOI: 10.1155/2022/7173919.
- [8] Zilioli V, Peli A, Panarotto MB, et al. Differentiated thyroid carcinoma; Incremental diagnostic value of ¹³¹I SPECT/CT over planar whole body scan after radioiodine therapy[J]. Endocrine, 2017, 56(3): 551-559. DOI:10.1007/s12020-016-1086-3.
- [9] Zhai M, Zhang D, Long J, et al. The global burden of thyroid cancer and its attributable risk factor in 195 countries and territories: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Cancer Med, 2021, 10(13): 4542-4554. DOI:10.1002/cam4.3970.
- [10] Farahati J, Mäder U, Gilman E, et al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma [J]. Nuklearmedizin, 2019, 58(2): 86-92. DOI:10.1055/a-0859-7454.
- [11] Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium [J]. Thyroid, 2019, 29(1): 7-26. DOI:10.1089/thy.2017.0129.
- [12] Sutherland R, Tsang V, Clifton-Bligh RJ, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: Is active surveillance always enough [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 95(6): 811-817. DOI: 10.1111/cen.14529.
- [13] Park J, Kim K, Lim DJ, et al. Male sex is not an independent risk factor for recurrence of differentiated thyroid cancer; a propensity score-matching study [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14908. DOI:10.1038/s41598-021-94461-5.
- [14] Feng K, Ma R, Li H, et al. Upregulated SLC27A2/FATP2 in differentiated thyroid carcinoma promotes tumor proliferation and migration [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(1): e24148. DOI: 10.1002/jcla.24148.
- [15] Albano D, Tulchinsky M, Dondi F, et al. The role of Tg kinetics in predicting 2-[¹⁸F]-FDG PET/CT results and overall survival in patients affected by differentiated thyroid carcinoma with detectable Tg and negative ¹³¹I-scan [J]. Endocrine, 2021, 74(2): 332-339. DOI: 10.1007/s12020-021-02755-5.
- [16] Lu HZ, Qiu T, Ying JM, et al. Association between BRAF(V600E) mutation and the clinicopathological features of solitary papillary thyroid microcarcinoma [J]. Oncol Lett, 2017, 13(3): 1595-1600. DOI:10.3892/ol.2017.5661.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.007

肿瘤防治专题

MYBL2、miR-631 在膀胱癌组织中表达 及与患者预后的关系

黄宇, 李响, 胡旭

基金项目: 四川省教育厅科研项目(20ZA0201)

作者单位: 621000 四川省精神卫生中心/绵阳市第三人民医院泌尿外科(黄宇); 610041 成都, 四川大学华西医院
泌尿外科(李响、胡旭)

通信作者: 李响, E-mail: Xiang.87@163.com

【摘要】目的 探讨成髓细胞瘤转录因子第 2 亚型(MYBL2)、微小 RNA-631(miR-631)在膀胱癌组织中的表达情况及与患者预后的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月—2019 年 5 月在四川大学华西医院泌尿外科行手术治疗的膀胱癌患者 133 例作为研究对象,术中取患者膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织。随访 3 年,以生存 89 例作为预后良好组,死亡 44 例作为预后不良组。荧光定量 PCR 法检测膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织 MYBL2 mRNA、miR-631 表达;免疫组化法检测膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织中 MYBL2 表达阳性率;采用 Spearman 法分析膀胱癌组织 MYBL2 与 miR-631 的相关性;Kaplan-Meier 法分析膀胱癌组织 MYBL2、miR-631 表达与患者预后的关系;Logistic 回归分析膀胱癌患者预后不良的危险因素。**结果** 预后不良组 T3~4 期、低分化、有淋巴结转移患者比例显著高于预后良好组($\chi^2/P=6.590/0.010$ 、 $14.208/<0.001$ 、 $20.828/<0.001$);与癌旁正常膀胱组织比较,膀胱癌组织 MYBL2 mRNA 表达水平、MYBL2 阳性表达率明显升高($t/P=21.501/<0.001$ 、 $\chi^2/P=92.371/<0.001$),miR-631 表达水平明显降低($t/P=7.875/<0.001$);MYBL2、miR-631 存在结合位点,膀胱癌组织 MYBL2 与 miR-631 表达呈负相关($r/P=-0.424/<0.001$);MYBL2 阳性组 3 年生存率低于 MYBL2 阴性组($\chi^2/P=5.052/0.025$),miR-631 低表达组 3 年生存率低于 miR-631 高表达组($\chi^2/P=5.934/0.015$)。Logistic 回归分析显示,TNM 分期 T3~4 期、肿瘤低分化、有淋巴结转移及膀胱癌组织 MYBL2 阳性、miR-631 低表达是影响患者预后不良的危险因素[OR(95% CI)=2.153(1.453~3.191)、2.204(1.274~3.812)、2.458(1.153~5.239)、2.569(1.614~4.088)、2.941(1.798~4.810)]。**结论** MYBL2、miR-631 均与膀胱癌的发生有关,检测二者水平对评估膀胱癌患者预后具有重要意义。

【关键词】 膀胱癌;成髓细胞瘤转录因子第 2 亚型;微小 RNA-631;预后**【中图分类号】** R737.14 **【文献标识码】** A

Expression of MYBL2 and miR-631 in bladder cancer and their relationship with prognosis Huang Yu*, Li Xiang, Hu Xu. * Department of Urology, Sichuan Provincial Mental Health Center/Third People's Hospital of Mianyang, Sichuan Province, Mianyang 621000, China

Corresponding author: Li Xiang, E-mail: Xiang.87@163.com

Funding program: Scientific Research Program of Sichuan Provincial Department of Education (20ZA0201)

【Abstract】 Objective To investigate the expression of myeloblastoma transcription factor subtype 2 (MYBL2) and microRNA-631 (miR-631) in bladder cancer tissues and their relationship with the prognosis of patients. **Methods** 133 patients with bladder cancer who underwent surgery in the Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University from January 2017 to May 2019 were selected as the study subjects. During the surgery, the bladder cancer tissue and normal bladder tissue adjacent to the cancer were taken. Follow-up for 3 years showed that 89 patients survived as a good prognosis group and 44 patients died as a poor prognosis group. The expression of MYBL2 mRNA and miR-631 in bladder cancer tissues and normal adjacent bladder tissues were detected by fluorescence quantitative PCR. The positive rate of MYBL2 expression in bladder cancer tissues and adjacent normal bladder tissues was detected by immunohistochemistry. Spearman method was used to analyze the correlation between MYBL2 and miR-631 in bladder cancer tissue. Kaplan Meier method was used to analyze the relationship between the expression of MYBL2, miR-631 and the prognosis of bladder cancer; Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of poor prognosis in bladder cancer patients. **Results**

The proportion of patients with T3-4 stage, low differentiation and lymph node metastasis in poor prognosis group was significantly higher than that in good prognosis group ($\chi^2/P=6.590/0.010, 14.208/ <0.001, 20.828/ <0.001$). Compared with normal bladder tissue adjacent to cancer, the expression level of MYBL2 mRNA and the positive expression rate of MYBL2 in bladder cancer tissue were significantly higher [$t/P=21.501/ <0.001, \chi^2/P=92.371/ <0.001$], the expression level of miR-631 was significantly decreased ($t/P=7.875/ <0.001$). MYBL2 and miR-631 have binding sites, and the expression of MYBL2 and miR-631 in bladder cancer tissue is negatively correlated ($r/P= -0.424/ <0.001$). The 3-year survival rate of MYBL2 positive group is lower than that of MYBL2 negative group ($\chi^2/P=5.052/0.025$), the 3-year survival rate of miR-631 low expression group is lower than that of miR-631 high expression group ($\chi^2/P=5.934/0.015$). Logistic regression analysis showed that TNM stage T3-4, poor differentiation of tumor, lymph node metastasis, positive MYBL2 and low expression of miR-631 in bladder cancer tissue were risk factors for poor prognosis of patients [$OR (95\% CI) = 2.153(1.453 - 3.191), 2.204(1.274 - 3.812), 2.458(1.153 - 5.239), 2.569(1.614 - 4.088), 2.941(1.798 - 4.810)$]. **Conclusion** MYBL2 and miR-631 are both related to the occurrence of bladder cancer, and detection of their levels is of great significance in evaluating the prognosis of bladder cancer patients.

【Key words】 Bladder cancer; MYB proto-oncogene like 2; MicroRNA-631; Prognosis

膀胱癌是产生于膀胱壁上皮组织和间质组织的恶性肿瘤,临床特征主要表现为肉眼可见的间歇性血尿、肾积水、膀胱刺激症(尿痛、尿频、尿急)等,严重危害人们生命健康^[1-2]。目前临床上非肌层浸润性膀胱癌患者通过尿道膀胱肿瘤切除手术治疗预后良好,但肌层浸润性且发生远处转移的膀胱癌患者经手术治疗后效果不理想,预后较差,有45%~80%的患者出现复发,再次就诊时已严重扩散,患者3年内生存率仍没有得到很大提高^[3-4]。因此,寻找与膀胱癌有关的靶基因并深入探索其发病机制,对提高患者生存率具有重要意义。成髓细胞瘤转录因子第2亚型(MYB proto-oncogene like 2, MYBL2)是癌基因编码转录因子,在细胞增殖、生长、分化等过程中起重要作用^[5]。研究表明,MYBL2参与肾细胞癌、胃癌、肺癌等多种癌症的发生发展过程^[6-8]。微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一类非编码小分子RNA,在细胞生长、分化、增殖等过程中具有极其重要的作用,可调控多种mRNA的表达,其在许多癌症疾病中具有早期诊断和准确评估预后情况的巨大潜力^[9-10]。miR-631作为一种miRNA,在卵巢上皮性癌等肿瘤中起重要作用^[11]。但是MYBL2、miR-631二者在膀胱癌中的表达情况及功能尚未可知。因此现研究膀胱癌组织中MYBL2、miR-631表达水平,并分析它们与患者预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月—2019年5月在四川大学华西医院泌尿外科行手术治疗的膀胱癌患者133例,术中取患者膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织。其中男81例,女52例,年龄41~80(55.34±12.29)岁;TNM分期^[12]:T1~2期81例,T3~4期52例;肿瘤分化程度:中高分化86例,低分化47例;发生淋巴

结转移55例,无淋巴结转移78例;病理类型:膀胱尿路上皮癌110例,鳞状细胞癌13例,腺癌10例。纳入标准:(1)符合膀胱癌诊断标准^[12],且经病理学确诊;(2)首次患膀胱癌;(3)所有膀胱癌患者在手术前均未进行任何免疫治疗、放化疗或其他辅助治疗;(4)无肾、肺、心脏等其他重要器官疾病。排除标准:(1)膀胱癌家族遗传史;(2)长期服用抑制剂或免疫增强剂药物者;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)存在严重心血管疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病、感染性疾病者;(5)肝肾功能异常者。本研究经医院伦理委员会批准(审批号LSJD2016-191),且患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器 MYBL2 mRNA、 β -actin、miR-631、U6由北京赛百盛基因技术有限公司构建;Trizol试剂、兔抗人MYBL2单克隆抗体(上海钰博生物科技有限公司);PCR试剂盒、山羊抗兔二抗(南京新惠通生物科技有限公司);PCR基因扩增仪(上海凌仪生物科技有限公司,型号EP1);显微镜(东莞市谱标实验器材科技有限公司,型号SPCC-200)。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 MYBL2 mRNA、miR-631表达水平检测:采用荧光定量PCR法进行检测,将膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织制成匀浆,提取组织中总RNA,之后反转录为cDNA模板,使用PCR试剂盒对MYBL2 mRNA、miR-631进行扩增。反应条件为95℃ 5 min;91℃ 19 s,55℃ 21 s,60℃ 22 s,循环31次。MYBL2 mRNA上游引物:5'-CTAGACCGGTTTCTCCTCATTC-3',下游引物:5'-GCCGTGATTGGCGGTCAAAAGAG-3';内参 β -actin上游引物:5'-CAGGGCGTGATGGTGGCA-3',下游引物:5'-GCTGTCAACCGTTCAGGTCG-3'。miR-

631 上游引物:5'-TCTGGCTCCGTGTCTTC-3',下游引物:5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3';内参 U6 上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法分析 MYBL2 mRNA、miR-631 的表达水平。

1.3.2 MYBL2 表达情况检测:采用免疫组化法检测,标本经石蜡包埋后,制作 5 μm 的膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织石蜡切片,将其编码并烘干,进行脱蜡、修复抗原等一系列操作后,加入兔抗人 MYBL2 单克隆抗体(1:500)作为一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,使用磷酸缓冲溶液清洗后加入山羊抗兔二抗 25 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h,使用二氨基联苯胺(DAB)染色,苏木素轻微复染。使用显微镜高倍视野($\times 200$)下观察切片,PBS 代替一抗作为空白对照。染色强度评分:0 分(无)、1 分(弱,浅黄色)、2 分(中等,棕黄色)、3 分(强,棕褐色)。阳性细胞百分比评分:0 分(0~5%)、1 分(6%~25%)、2 分(26%~50%)、3 分(51%~75%)、4 分(76%~100%)。将染色强度评分和阳性细胞百分比评分的乘积作为总计分^[13]:0 分为阴性(-),1~5 分为弱阳性(+),6~9 分为中度阳性(++),10~12 分为强阳性(+++),其中,阴性(-)记为 MYBL2 阴性,弱阳性(+)、中度阳性(++)、强阳性(+++)记为 MYBL2 阳性。

1.3.3 随访情况:通过电话、医院复查或家访等方式对膀胱癌患者进行 3 年随访,术后第 1 天为随访起始日期,术后第 1 年每 3 个月医院复查 1 次,第 2、3 年每 6 个月医院复查 1 次,3 年内每 2 个月通过电话或家访,记录膀胱癌患者生存情况。随访截止日期 2022 年 5 月 31 日,以膀胱癌患者 3 年内死亡定义为预后不良。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;采用 Spearman 法分析膀胱癌组织 MYBL2 与 miR-631 表达的相关性;采用 Kaplan-Meier 法分析膀胱癌组织 MYBL2、miR-631 表达与患者预后的关系;采用 Logistic 回归分析膀胱癌患者预后不良的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后良好组与预后不良组临床资料比较 经过 3 年随访,患者生存 89 例(预后良好组),死亡 44 例(预后不良组),无失访病例。预后不良组 T3~4 期、低分化、有淋巴结转移患者比例显著高于预后良好组($P < 0.01$),见表 1。

2.2 膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织 MYBL2 mRNA、

miR-631 表达水平及 MYBL2 阳性表达率比较 与癌旁正常膀胱组织比较,膀胱癌组织 MYBL2 mRNA 表达水平、MYBL2 阳性率明显升高,miR-631 表达水平明显降低($P < 0.01$),见表 2、图 1。

表 1 预后良好组与预后不良组膀胱癌患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of bladder cancer patients in the group with good prognosis and the group with poor prognosis

项目	预后良好组 (n=89)	预后不良组 (n=44)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	53/36	28/16	0.206	0.650
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.22 \pm 13.37	55.58 \pm 10.11	0.158	0.875
TNM 分期[例(%)]			6.590	0.010
T1~2 期	61(68.54)	20(45.45)		
T3~4 期	28(31.46)	24(54.55)		
肿瘤分化程度[例(%)]			14.208	<0.001
中高分化	67(75.28)	19(43.18)		
低分化	22(24.72)	25(56.82)		
淋巴结转移[例(%)]	17(19.10)	38(86.36)	20.828	<0.001
病理类型[例(%)]			1.641	0.440
膀胱尿路上皮癌	71(79.78)	39(88.64)		
鳞状细胞癌	10(11.24)	3(6.82)		
腺癌	8(8.98)	2(4.54)		

表 2 膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织 MYBL2 mRNA、miR-631 表达水平及 MYBL2 阳性率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of MYBL2 mRNA, miR-631 expression levels and MYBL2 positive rate between bladder cancer tissue and normal bladder tissue adjacent to cancer

组别	n	MYBL2 mRNA ($\bar{x} \pm s$)	miR-631 ($\bar{x} \pm s$)	MYBL2 阳性率 (%)
癌旁正常膀胱组织	133	1.02 \pm 0.10	1.01 \pm 0.14	25.56
膀胱癌组织	133	2.24 \pm 0.51	0.71 \pm 0.29	84.21
t/χ^2 值		21.501	7.875	92.371
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

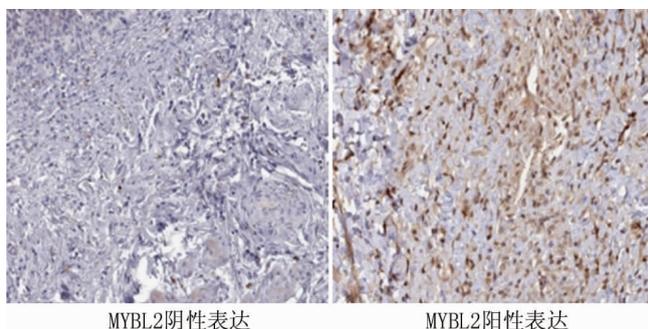


图 1 膀胱癌组织 MYBL2 表达情况(免疫组化染色, $\times 200$)

Fig.1 MYBL2 immunohistochemical staining diagram of bladder cancer tissue($\times 200$)

2.3 膀胱癌组织 MYBL2 与 miR-631 的相关性分析

生物信息学 ENCOR1 网站显示, MYBL2、miR-631 存在结合位点。Spearman 相关性分析发现,膀胱癌组织 MYBL2 与 miR-631 表达呈负相关($r = -0.424, P < 0.001$)。

2.4 膀胱癌组织 MYBL2、miR-631 表达与患者的预后关系 MYBL2 阳性组、阴性组 3 年生存率分别为 62.50% (70/112)、90.48% (19/21), MYBL2 阳性组 3 年生存率低于 MYBL2 阴性组($\chi^2 = 5.052, P = 0.025$); 根据膀胱癌组织 miR-631 表达水平平均数(0.71)将患者分为 miR-631 高表达组 56 例(≥ 0.71), miR-631 低表达组 77 例(< 0.71); miR-631 低表达组、高表达组 3 年生存率分别为 58.44% (45/77)、78.57% (44/56), miR-631 低表达组 3 年生存率低于 miR-631 高表达组($\chi^2 = 5.934, P = 0.015$), 见图 2。

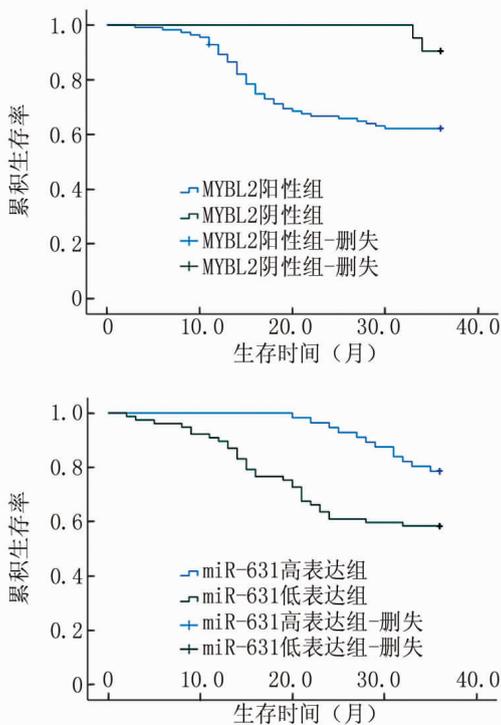


图 2 膀胱癌组织 MYBL2、miR-631 表达与患者 3 年内生存的关系

Fig. 2 The relationship between the expression of MYBL2, miR-631 in bladder cancer tissue and the patient's survival within 3 years

2.5 Logistic 回归分析膀胱癌患者预后不良的危险因素

多因素 Logistic 回归分析表明, TNM 分期 T3 ~ 4 期、肿瘤低分化、有淋巴结转移及膀胱癌组织 MYBL2 阳性、miR-631 低表达是影响膀胱癌患者预后不良的危险因素($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 Logistic 回归分析膀胱癌患者预后不良的危险因素

Tab. 3 Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis of bladder cancer patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
TNM 分期 T3 ~ 4 期	0.767	0.232	10.930	<0.001	2.153	1.453 ~ 3.191
肿瘤低分化	0.790	0.343	5.305	<0.001	2.204	1.274 ~ 3.812
淋巴结转移	0.899	0.256	12.332	<0.001	2.458	1.153 ~ 5.239
MYBL2 阳性	0.944	0.237	15.849	<0.001	2.569	1.614 ~ 4.088
miR-631 低表达	1.079	0.251	18.471	<0.001	2.941	1.798 ~ 4.810

3 讨论

膀胱癌是泌尿外科最常见的恶性肿瘤之一,好发于 50 岁以上中老年人,我国每年约有 7 万多例新确诊的患者,且男性患病率高于女性,膀胱癌在我国男性泌尿生殖系统疾病中排名第 8 位,具有较高的发病率、复发率和病死率,近年来,膀胱癌的患病率、致死率仍逐年上升,且具有趋向年轻化的特点^[14-15]。膀胱癌发病初期病情隐匿,一些患者就诊时已经发生了远处转移,治疗后复发和转移是患者预后较差、3 年生存率较低的重要原因^[16-17]。因此,寻找与膀胱癌有关的合适的预测因子,可为膀胱癌的临床诊治和预后评估提供重要依据。

MYBL2 是转录因子 MYB 家族的成员之一,是高度保守的癌基因编码转录因子,可参与调控细胞周期、细胞增殖分化、细胞生存等多种生理病理过程^[18]。卢洪胜等^[19]研究结果表明,MYBL2 在胃腺癌组织中呈高表达,且 MYBL2 高表达患者预后不良,提示 MYBL2 可能在胃癌的发生发展中发挥重要作用。本研究结果表明,膀胱癌组织中 MYBL2 mRNA 表达水平和 MYBL2 阳性表达率明显高于癌旁正常膀胱组织,提示 MYBL2 在膀胱癌的发生中发挥一定作用;Kaplan-Meier 结果显示,MYBL2 阳性组 3 年生存率低于 MYBL2 阴性组,提示 MYBL2 高表达患者预后不良;多因素 Logistic 回归分析表明,MYBL2 阳性是影响膀胱癌患者预后不良的危险因素,提示 MYBL2 可作为膀胱癌患者预后评估的肿瘤标志物。

大量研究表明,miRNAs 在多种恶性肿瘤侵袭转移等过程起着不可忽视的作用,近年来,其在膀胱癌的发生发展中发挥的作用引起了研究者的极大兴趣^[20-21],例如,miR-137 在膀胱癌组织中呈高表达,且其水平随患者病理分级恶性程度的增加而升高,miR-137 在膀胱癌的侵袭转移等过程中具有极其重要的作用^[22]。郝朝辉等^[23]研究结果表明,miR-182-5p 在膀胱癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织,miR-182-5p 可能具有促进膀胱癌发生的作用。miR-631 作为一

种 miRNAs,在细胞增殖、分化、凋亡等过程具有重要作用,余丹扬等^[11]研究结果表明,卵巢上皮性癌患者 miR-631 表达下调,且 miR-631 低表达患者预后不良。miR-631 在膀胱癌中发挥的作用研究较少,本研究结果表明,膀胱癌组织中 miR-631 表达水平明显低于癌旁正常膀胱组织,提示 miR-631 在膀胱癌的发生中发挥一定作用;Kaplan-Meier 结果显示,miR-631 低表达组 3 年生存率低于 miR-631 高表达组,提示 miR-631 低表达患者预后不良。多因素 Logistic 回归分析表明,TNM 分期 T3~4 期、肿瘤低分化、有淋巴结转移、miR-631 低表达是影响膀胱癌患者预后不良的危险因素,提示 miR-631 可作为膀胱癌患者预后评估的肿瘤标志物,且临床上要重点关注 T3~4 期、肿瘤低分化、淋巴结转移的患者,及时给予患者干预和治疗,以减少不良预后的发生。生物信息学 ENCORI 网站显示,MYBL2、miR-631 存在结合位点,本研究经进一步 Spearman 分析发现,膀胱癌组织中 MYBL2 与 miR-631 表达呈负相关,提示 MYBL2、miR-631 可能存在某种靶向关系,共同参与膀胱癌的发生进展过程。

综上所述,miR-631 可能通过负调控 MYBL2 的表达参与膀胱癌的发生发展过程,MYBL2 阳性、miR-631 低表达均与膀胱癌的发生及不良预后有关,检测 MYBL2、miR-631 水平对膀胱癌的早期防治及预后评估具有重要意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

黄宇:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李响:病例收集,数据整理;胡旭:统计学分析,论文修改

参考文献

[1] Dracham CB, Kumar N, Kumar S, et al. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy followed by organ preservation in patients with muscle-invasive bladder cancer[J]. *Asian J Urol*, 2022, 9(3):318-328. DOI:10.1016/j.ajur.2021.06.006.

[2] Chung J, Kulkarni GS, Bender J, et al. Modifiable lifestyle behaviours impact the health-related quality of life of bladder cancer survivors [J]. *BJU Int*, 2020, 125(6):836-842. DOI: 10.1111/bju.15007.

[3] 贺海蓉,李莉,冯敖梓,等.1990—2017 年全球膀胱癌发病率和死亡率的研究[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(11):23-31. DOI:10.7507/1672-2531.202007095.

He HR, Li L, Feng AZ, et al. The incidence and mortality of global bladder cancer from 1990 to 2017[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2020, 20(11):23-31. DOI: 10.7507/1672-2531.202007095.

[4] Taoka R, Tsunemori H, Matsuoka Y, et al. Use of surgical checklist during transurethral resection increases detrusor muscle collection rate and improves recurrence-free survival in patients with non-mus-

cle-invasive bladder cancer[J]. *Int J Urol*, 2021, 28(7):727-732. DOI:10.1111/iju.14548.

[5] Xin Z, Li Y, Meng L, et al. Elevated expression of the MYB proto-oncogene like 2 (MYBL2)-encoding gene as a prognostic and predictive biomarker in human cancers [J]. *Math Biosci Eng*, 2022, 19(2):1825-1842. DOI:10.3934/mbe.2022085.

[6] 睦怡群,杨芹,涂健,等.透明细胞性肾细胞癌中 MYBL2 表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(9):1049-1054. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2021.09.006.

Sui YQ, Yang Q, Tu J, et al. Expression and clinical significance of MYBL2 protein in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2021, 37(9):1049-1054. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2021.09.006.

[7] Deng Q, Wu L, Li Y, et al. MYBL2 in synergy with CDC20 promotes the proliferation and inhibits apoptosis of gastric cancer cells[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(9):957-966. DOI: 10.17219/acem/135938.

[8] Xiong YC, Wang J, Cheng Y, et al. Overexpression of MYBL2 promotes proliferation and migration of non-small-cell lung cancer via upregulating NCAPH[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 468(1-2):185-193. DOI:10.1007/s11010-020-03721-x.

[9] Tian J, Dong Y, Chang S, et al. Epidemiological evidence for associations between variants in microRNA and cancer risk[J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(4):321-337. DOI:10.1093/carcin/bgac011.

[10] Ding T, Yang B, Yang D, et al. Screening of microrna biomarkers related to the progression of bladder cancer[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(6):424-434. DOI:10.1089/cbr.2020.4217.

[11] 余丹扬,梁宗文,徐超逸,等.miR-631 的表达与卵巢上皮性癌预后的关系[J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(10):712-717. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2019.10.002.

Yu DY, Liang ZW, Xu CY, et al. The relationship between expression of miR-631 and prognosis of epithelial ovarian cancer[J]. *Journal of Wenzhou Medical University*, 2019, 49(10):712-717. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2019.10.002.

[12] Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(1):4-15. DOI:10.1016/j.eururo.2012.09.057.

[13] 许良中,杨文涛.免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. *中国癌症杂志*, 1996, 6(4):229-231. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.1996.04.001.

Xu LZ, Yang WT. Criteria for judging the results of immunohistochemical reaction[J]. *China Oncology*, 1996, 6(4):229-231. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.1996.04.001.

[14] 中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组.中国膀胱癌保膀胱治疗多学科诊治协作共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(3):209-218. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220113-00035.

Chinese Cancer Hospital Urinary Cancer Collaboration Group. Expert consensus of multi-disciplinary collaboration on bladder-preserving treatment for bladder cancer in China[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2022, 44(3):209-218. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220113-00035.

- [15] Akushevich I, Yashkin AP, Inman BA, et al. Partitioning of time trends in prevalence and mortality of bladder cancer in the United States[J]. *Ann Epidemiol*, 2020, 47(1): 25-29. DOI: 10.1016/j.annepidem.2020.05.006.
- [16] Rosiello G, Knipper S, Palumbo C, et al. Increasing rates of perioperative chemotherapy are associated with improved survival in men with urothelial bladder cancer with prostatic stromal invasion[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18(1): 35-44. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.10.012.
- [17] Jin K, He M, Chen B, et al. A single-sample mRNA molecular classification of bladder cancer predicting prognosis and response to immunotherapy[J]. *Transl Androl Urol*, 2022, 11(7): 943-958. DOI: 10.21037/tau-21-887.
- [18] Jiao M, Zhang F, Teng W, et al. MYBL2 is a novel independent prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in prostate cancer[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15(1): 3003-3030. DOI: 10.2147/IJGM.S351638.
- [19] 卢洪胜, 曹学全, 包卫光, 等. MYBL2 和 p53 在胃癌组织中的表达及临床意义研究[J]. *浙江医学*, 2018, 40(10): 1041-1044, 1150. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.10.2017-2389. Lu HS, Cao XQ, Bao WG, et al. Expression of MYBL2 and p53 in gastric carcinoma and its clinical significance[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2018, 40(10): 1041-1044, 1150. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.10.2017-2389.
- [20] 王哲, 张敬, 吴仁通, 等. miR-489-3p 靶向 PTEN/PI3K/Akt 信号通路对膀胱癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(8): 856-862. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.015. Wang Z, Zhang J, Wu RT, et al. Effects of miR-489-3p targeting PTEN/PI3K/Akt signaling pathway on proliferation, apoptosis and invasion of bladder cancer cells[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(8): 856-862. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.015.
- [21] 罗华荣, 王天如, 陈晨, 等. ROS/SRC/FAK 信号通路在膀胱癌疾病进展中的作用机制研究[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(9): 918-923. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.012. Luo HR, Wang TR, Chen C, et al. Role of ROS/SRC/FAK signaling pathway in the progression of bladder cancer[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(9): 918-923. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.012.
- [22] 毛艳艳, 江文凇, 姜丽, 等. MicroRNA-137 在膀胱癌中的表达与膀胱癌细胞侵袭迁移的关系[J]. *广东医学*, 2018, 39(2): 235-237, 243. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.02.017. Mao YY, Jiang WL, Jiang L, et al. MicroRNA-137 expression in bladder cancer tissues and the impact on its biological characteristics[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2018, 39(2): 235-237, 243. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.02.017.
- [23] 郝朝辉, 张楠, 陈昆, 等. miR-182-5p 在膀胱癌中的表达及其机制[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(10): 527-532. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2021.10.589. Hao ZH, Zhang N, Chen K, et al. Expression of miR-182-5p and its mechanism in bladder carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2021, 48(10): 527-532. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2021.10.589.

(收稿日期: 2022-09-13)

(上接 148 页)

- [17] 宋创业, 严丽, 孟艳林, 等. 甲状腺癌发生发展及预后的相关影响因素[J/OL]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2020, 14(1): 72-75. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.01.022. Song CY, Yan L, Meng YL, et al. Related factors of occurrence, development and prognosis of thyroid cancer[J/OL]. *Chin Arch Gen Surg: Electronic Edition*, 2020, 14(1): 72-75. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.01.022.
- [18] Giovannella L. Circulating biomarkers for the detection of tumor recurrence in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(1): 7-12. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000588.
- [19] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1856-1883. DOI: 10.1093/annonc/mds230.
- [20] Llorens F, Schmitz M, Knipper T, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease show different but partially overlapping profile compared to vascular dementia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 289. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00289.
- [21] 付佳宇, 刘宏雁, 于玮炜. 血栓心脉宁对血管性痴呆大鼠学习记忆功能与脑组织炎症因子表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(1): 149-154. DOI: CNKI: SUN; ZYYL. 0.2019-01-033. Fu JY, Liu HY, Yu WW. Effect of Xueshuan Xinmaining on learning and memory function and expression of inflammatory factors in brain tissue of vascular dementia mice[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2019, 35(1): 149-154. DOI: CNKI: SUN; ZYYL. 0.2019-01-033.
- [22] Bauvois B, Susin SA. Revisiting neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in Cancer: Saint or Sinner[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9): 336-348. DOI: 10.3390/cancers10090336.
- [23] 王厚东, 沈忠, 杨生根, 等. siRNA 沉默 NGAL 基因对结肠癌细胞行为的影响[J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(2): 122-127. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.02.006. Wang HD, Shen Z, Yang GG, et al. Effect of NGAL gene silencing by siRNA on the behavior of colon cancer cells[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2018, 33(2): 122-127. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.02.006.

(收稿日期: 2022-09-28)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.008

肿瘤防治专题

血清 miR-214、miR-143 在急性髓性白血病中的表达水平及与疾病复发的关系

罗婷, 刘丽, 饶琦, 巫涵, 沈恺

基金项目: 四川省自然科学基金项目(2022NSFSC1463)

作者单位: 610044 成都, 四川大学华西医院血液内科/四川大学华西护理学院

通信作者: 沈恺, E-mail: 545235787@qq.com

【摘要】目的 探讨急性髓性白血病(AML)患者血清微小 RNA(miR)-214、miR-143 的表达水平,并分析二者与 AML 治疗后复发的关系。**方法** 选取 2019 年 1 月—2021 年 4 月四川大学华西医院血液内科治疗的 AML 患者 94 例作为研究对象(AML 组),根据 AML 患者治疗后 1 年内是否复发分为 AML 缓解亚组 60 例和 AML 复发亚组 34 例,另选择同期医院健康体检者 50 例作为健康对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测血清 miR-214、miR-143 表达水平; Spearman 等级相关分析 AML 患者血清 miR-214、miR-143 表达与治疗后复发的关系,多因素 Logistic 回归分析 AML 患者复发的影响因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 miR-214、miR-143 水平预测 AML 患者治疗后复发的效能。**结果** AML 组患者血清 miR-214 表达水平高于健康对照组,miR-143 表达水平低于健康对照组($t/P = 7.024 / <0.001, 7.191 / <0.001$);复发亚组 AML 患者血清 miR-214 表达水平高于缓解亚组,miR-143 表达水平显著低于缓解亚组($t/P = 2.940 / 0.004, 6.596 / <0.001$);复发亚组 AML 患者 WBC 高于缓解亚组,Hb、PLT 水平低于缓解亚组($t/P = 3.788 / <0.001, 2.093 / 0.039, 2.974 / 0.004$);AML 患者复发与血清 miR-214 表达呈正相关($r/P = 0.584 / <0.001$),与血清 miR-143 表达呈负相关($r/P = -0.428 / <0.001$);多因素 Logistic 回归分析显示,WBC 高、miR-214 高为 AML 患者复发的危险因素[$OR(95\% CI) = 1.647(1.062 \sim 2.555), 1.392(1.031 \sim 1.879)$],Hb 高、PLT 高、miR-143 高是其保护因素[$OR(95\% CI) = 0.839(0.805 \sim 0.991), 0.714(0.514 \sim 0.992), 0.768(0.606 \sim 0.974)$];ROC 曲线分析显示,血清 miR-214、miR-143 及二者联合预测 AML 复发的曲线下面积为 0.765、0.900、0.939,二者联合预测 AML 复发的效能优于单项指标预测($Z/P = 3.318 / 0.002, 2.342 / 0.019$)。**结论** AML 患者血清 miR-214 表达上调,miR-143 表达下调,二者对预测 AML 患者复发具有较好的效能。

【关键词】 急性髓性白血病;微小 RNA-214;微小 RNA-143;复发**【中图分类号】** R733.71 **【文献标识码】** A

The expression level of serum miR-214 and miR-143 in acute myeloid leukemia and their relationship with disease recurrence Luo Ting, Liu Li, Rao Qi, Wu Han, Shen Kai. Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University/West China School of Nursing, Sichuan University, Sichuan Province, Chengdu 610044, China

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

Funding program: Sichuan Natural Science Foundation Project (2022NSFSC1463)

【Abstract】 Objective To investigate the expression level of serum microRNA (miR) - 214 and miR-143 in patients with acute myeloid leukemia (AML), and analyze the relationship between them and relapse after AML treatment. **Methods** Ninety-four AML patients treated in the Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University from January 2019 to April 2021 were selected as the study subjects (AML group). According to whether the AML patients recurred within 1 year after treatment, they were divided into 60 AML remission subgroups and 34 AML recurrence subgroups. In addition, 50 healthy people in the same hospital were selected as the healthy control group. The expression levels of serum miR-214 and miR-143 were detected by real-time fluorescence quantitative PCR; Spearman grade correlation analysis was used to analyze the relationship between the expression of serum miR-214 and miR-143 and the relapse of AML patients after treatment. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of relapse of AML patients. The work characteristic curve (ROC) analysis of subjects was used to analyze the level of serum miR-214 and miR-143 to predict the efficacy of relapse of AML patients after treatment. **Results** The expression level of serum miR-214 in AML

group was higher than that in healthy control group, and the expression level of miR-143 was lower than that in healthy control group ($t/P=7.024/ <0.001$, $7.191/ <0.001$). The serum miR-214 expression level of AML patients in the relapse subgroup was higher than that in the remission subgroup, and the miR-143 expression level was lower than that in the remission subgroup ($t/P=2.940/0.004$, $6.596/ <0.001$). The WBC of AML patients in the relapse subgroup was higher than that in the remission subgroup, and the levels of Hb and PLT were lower than those in the remission subgroup ($t/P=3.788/ <0.001$, $2.093/0.039$, $2.974/0.004$). Recurrence of AML patients was positively correlated with the expression of serum miR-214 ($r/P=0.584/ <0.001$), and negatively correlated with the expression of serum miR-143 ($r/P=-0.428/ <0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that high WBC and miR-214 were risk factors for relapse in AML patients [$OR(95\% CI)=1.647(1.062-2.555)$, $1.392(1.031-1.879)$], and high Hb, PLT and miR-143 were protective factors [$OR(95\% CI)=0.839(0.805-0.991)$, $0.714(0.514-0.992)$, $0.768(0.606-0.974)$]. ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum miR-214, miR-143 and their combination to predict the recurrence of AML was 0.765, 0.900 and 0.939. The combined prediction of the two was better than the single index prediction ($Z/P=3.318/0.002$, $2.342/0.019$). **Conclusion** The expression of miR-214 and miR-143 in serum of AML patients were up-regulated and down-regulated, both of which were effective in predicting the recurrence of AML patients.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; miR-214; miR-143; Recurrence

急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)是指髓系造血干细胞、祖细胞发生分化障碍,恶性克隆性增生导致的恶性肿瘤,具有高度异质性^[1-2]。AML 一旦发生,病情恶化可能引发患者出现严重感染、出血和器官浸润等一系列症状,导致患者预后效果差,易出现复发等现象^[3]。因此,探究 AML 复发的影响因素对提高患者预后生活质量具有重要的意义。研究发现,微小 RNA(miRNA)调控机体约 30% 的基因表达,作为促癌基因或抑癌基因参与多种疾病的发生与发展过程^[4]。大量研究表明,miR-214 在多种恶性肿瘤中异常表达,如在乳腺癌、胃癌和胰腺癌等肿瘤中呈高表达,在宫颈癌和食管鳞癌等肿瘤中呈低表达^[5-6]。miR-143 在胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤中亦有异常表达,参与并调控细胞因子及相关通路表达^[7]。目前,miR-214 和 miR-143 在 AML 中的作用研究较少,因此,本研究检测 AML 患者血清 miR-214、miR-143 的表达水平,并分析二者与 AML 治疗后复发的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2021 年 4 月四川大学华西医院血液内科治疗的 AML 患者 94 例作为研究对象(AML 组),男 48 例,女 46 例,年龄 44 ~ 73 (58.37 ± 12.41)岁。按照 AML 患者治疗后 1 年内是否复发分为 AML 缓解亚组 60 例和 AML 复发亚组 34 例,另选择同期医院体检的健康者 50 例作为健康对照组,男 28 例,女 22 例,年龄 45 ~ 78 (59.18 ± 12.59)岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准(201811-21),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)诊断标准:复发诊断标准依

据“复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017 年版)”中的相关标准^[8]。(2)纳入标准:①符合世界卫生组织关于 AML 的诊断标准^[9];②AML 患者之前未接受过放疗、化疗和分子靶向治疗;③患者均首次诊断为 AML,且临床资料和随访资料完整。(3)排除标准:①伴有严重感染者;②伴有严重肝肾功不全等患者;③伴有严重心力衰竭或免疫缺陷患者;④伴有恶性肿瘤等相关疾病的患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 miR-214、miR-143 表达水平检测:健康对照组体检时、AML 患者入院时采集空腹肘静脉血 4 ~ 6 ml,离心留取血清置于 -80℃ 保存备用。采用实时荧光定量 PCR 方法检测血清中 miR-214、miR-143 相对表达量。使用 RNA 提取试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司)提取各组血清中总 RNA,然后将 RNA 反转录为 cDNA,根据实时荧光定量 PCR 试剂盒(武汉默沙克生物科技有限公司)操作说明进行操作。引物序列见表 1,以 U6 作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示相对表达水平。

表 1 miR-214、miR-143 PCR 反应引物序列

Tab. 1 miR-214, miR-143 PCR reaction primer sequence

基 因		引物序列
miR-214	上游引物	5'-ACAGCAGCACAGACAGGCAGT-3'
	下游引物	5'-GTCTACGGCCATACCACCCTGA-3'
miR-143	上游引物	5'-ATGGCTAGTAGCCTAGCAGTAG-3'
	下游引物	5'-GATCTGATGACTATCTGAAGTCC-3'
U6	上游引物	5'-TCCACTGGCGTCTTCACC-3'
	下游引物	5'-GCCAGAGATGATGACCCTTTT-3'

1.3.2 实验室相关指标检测:采用 BC-5000 全自动血

液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),检测 AML 患者入院时白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)和血小板计数(PLT)。采用 BS-830 型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),检测 AML 患者入院时总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)表达水平,检测试剂盒均购自美康生物科技股份有限公司。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用成组 *t* 检验;采用 Spearman 等级相关分析 AML 患者治疗后复发与血清 miR-214、miR-143 表达的关系;采用多因素 Logistic 回归分析 AML 患者复发的影响因素;使用 medcal 软件绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 miR-214、miR-143 水平检测对预测 AML 患者治疗后复发的效能。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 miR-214、miR-143 表达水平比较

AML 组患者血清 miR-214 表达水平高于健康对照组,miR-143 表达水平低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 健康对照组与 AML 组血清 miR-214、miR-143 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum miR-214 and miR-143 expression levels between healthy control group and AML group

组别	例数	miR-214	miR-143
健康对照组	50	0.97 ± 0.28	1.04 ± 0.31
AML 组	94	1.39 ± 0.37	0.74 ± 0.19
<i>t</i> 值		7.024	7.191
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组血清 miR-214、miR-143 表达水平比较 复发亚组 AML 患者血清 miR-214 表达水平高于缓解亚组,miR-143 表达水平低于缓解亚组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.3 缓解亚组和复发亚组 AML 患者临床资料比较 复发亚组 AML 患者 WBC 高于缓解亚组,Hb、PLT 水平低于缓解亚组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),2 亚组患者性别、年龄、体质量、病程、吸烟史、饮酒史、家族遗传史、基础病、疾病分型、脾肿大、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 等指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 3 AML 缓解亚组和复发亚组血清 miR-214、miR-143 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum miR-214 and miR-143 expression levels between AML remission subgroup and relapse subgroup

组别	例数	miR-214	miR-143
缓解亚组	60	1.32 ± 0.29	0.84 ± 0.22
复发亚组	34	1.51 ± 0.32	0.56 ± 0.15
<i>t</i> 值		2.940	6.596
<i>P</i> 值		0.004	<0.001

表 4 缓解亚组和复发亚组 AML 患者临床病理特征比较

Tab. 4 Comparison of clinical pathological characteristics of AML patients in remission subgroup and relapse subgroup

项目	缓解亚组 (n=60)	复发亚组 (n=34)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值	
性别(男/女)	32/28	16/18	0.342	0.559	
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	57.59 ± 11.86	59.76 ± 12.63	0.833	0.407	
体质量($\bar{x} \pm s$,kg)	21.14 ± 6.48	21.85 ± 6.92	0.498	0.620	
病程($\bar{x} \pm s$,月)	11.28 ± 2.24	10.68 ± 1.95	1.306	0.195	
吸烟史[例(%)]	28(46.67)	13(38.24)	0.627	0.428	
饮酒史[例(%)]	31(51.67)	18(52.94)	0.014	0.905	
家族遗传史[例(%)]	3(5.00)	4(11.76)	1.441	0.230	
基础病 [例(%)]	高血压	13(21.67)	5(14.71)	0.679	0.410
	冠心病	8(13.33)	3(8.82)	0.427	0.513
	糖尿病	10(16.67)	6(17.65)	0.015	0.903
疾病分型 [例(%)]	M1	26(43.33)	11(32.35)	2.189	0.534
	M2	14(23.33)	8(23.53)		
	M3	16(26.67)	10(29.41)		
	M5	4(6.67)	5(14.71)		
脾肿大[例(%)]	33(55.00)	21(61.76)	0.406	0.524	
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.46 ± 0.94	4.51 ± 1.02	0.240	0.811	
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.56 ± 0.73	2.62 ± 0.79	0.372	0.711	
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.58 ± 0.42	1.64 ± 0.48	0.632	0.529	
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.79 ± 0.81	2.71 ± 0.75	0.472	0.638	
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	10.37 ± 2.90	12.84 ± 3.27	3.788	<0.001	
Hb($\bar{x} \pm s$,g/L)	93.62 ± 20.76	84.63 ± 18.60	2.093	0.039	
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	82.64 ± 20.50	70.16 ± 17.73	2.974	0.004	

2.4 血清 miR-214、miR-143 水平与 AML 患者复发的关系分析 Spearman 等级相关分析显示,AML 患者复发与血清 miR-214 表达呈正相关,与血清 miR-143 表达呈负相关($r/P = 0.584/ <0.001$, $-0.428/ <0.001$)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 AML 患者治疗复发的影响因素 以 AML 患者复发为因变量(复发 = 1,缓解 = 0),以上述单因素分析中具有显著性差异的指标为自变量,WBC、Hb、PLT、miR-214 和 miR-143 水平均为连续变量。多因素 Logistic 回归分析显示,WBC 高、miR-214 高为 AML 患者复发的危险因素($P < 0.05$),而 Hb 高、PLT 高、miR-143 高为其保护因素($P < 0.05$),见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 AML 患者复发的影响因素

Tab. 5 Multivariate logistic regression analysis of factors affecting relapse in AML patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
WBC 高	0.499	0.224	4.962	0.026	1.647	1.062 ~ 2.555
Hb 高	-0.113	0.053	4.559	0.033	0.893	0.805 ~ 0.991
PLT 高	-0.337	0.168	4.021	0.045	0.714	0.514 ~ 0.992
miR-214 高	0.331	0.153	4.673	0.031	1.392	1.031 ~ 1.879
miR-143 高	-0.264	0.121	4.759	0.029	0.768	0.606 ~ 0.974

2.6 血清 miR-214、miR-143 水平预测 AML 复发的价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-214、miR-143 及二者联合预测 AML 复发的曲线下面积为 0.765、0.886、0.938,二者联合预测 AML 复发的效能优于血清 miR-214、miR-143 单独预测 ($Z/P = 3.318/0.002$, $2.342/0.019$),见表 6、图 1。

表 6 血清 miR-214、miR-143 水平预测 AML 复发的价值比较

Tab. 6 Value comparison of serum miR-214 and miR-143 levels in predicting AML recurrence

变量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
血清 miR-214	1.51	0.765	0.666 ~ 0.846	0.529	0.950	0.479
血清 miR-143	0.66	0.886	0.804 ~ 0.942	0.853	0.783	0.636
二者联合	—	0.938	0.868 ~ 0.977	0.912	0.883	0.795

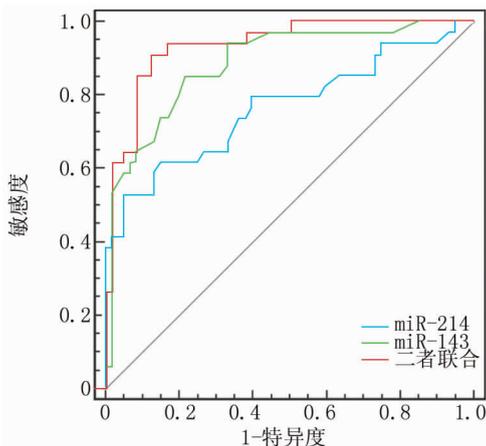


图 1 血清 miR-214 和 miR-143 水平对 AML 患者复发的预测效能

Fig. 1 The predictive effect of serum miR-214 and miR-143 levels on relapse in AML patients

3 讨论

AML 是最为常见的急性白血病之一,据统计,成年人患急性白血病类型中 80% ~ 90% 为 AML^[10]。AML 发病机制复杂、发病急、病情进展快且易复发,严

重影响患者预后生活质量^[11]。AML 主要发病特点是患者造血干细胞功能出现障碍,临床症状主要表现为乏力、贫血、细菌感染和发热等,严重者还会出现肝、脾和淋巴结肿大^[12]。目前,AML 患者主要采用化疗和干细胞移植的手段进行治疗,但大约有 70% 的患者在治疗后会出现复发现象,随着病情恶化发展为难治性白血病,威胁患者生命健康^[13]。因此,寻找 AML 复发的影响因素进行及时干预治疗对改善患者预后生活质量具有重要的意义。沈宏宇等^[14]研究显示,AML 复发患者血清 WBC 水平显著高于缓解患者,Hb、PLT 水平显著低于缓解患者。本研究显示,与缓解亚组比较,AML 复发亚组患者 WBC 水平更高,Hb、PLT 水平更低,与上述研究结果一致。

miRNA 是一类内源性非编码的小分子单链 RNA,在机体内广泛且稳定存在,具有高度保守性、表达阶段特异性和组织特异性等特点^[15-17]。miRNA 在体内的主要作用方式是其与靶基因 mRNA 的 3'-UTR 互补配对,降解 mRNA 或抑制翻译过程,另一方面,miRNA 可以与 5'-UTR、编码序列及基因启动子的 mRNA 序列相互作用^[18-20]。正常情况下,miRNA 稳定存在于机体各个组织部位,调节蛋白质编码基因的表达,当机体出现炎症反应、肿瘤、心脑血管疾病等各类疾病时,相应的 miRNA 就会出现异常表达,可作为相关疾病诊断治疗的临床生物性指标^[21]。近年来研究发现,miRNA 的异常表达参与并影响 AML 的发生与发展,AML 属于遗传学高度异质性疾病,体内约有 200 种染色体异常,miRNA 的异常表达与染色体异常密切相关^[22]。miR-214 在多种肿瘤组织中异常表达,可能参与肿瘤疾病的发展,miR-214 在不同类型疾病中存在异质性,既可作为致癌基因发挥作用,也可作为抑癌基因缓解疾病的发展^[23]。miR-214 在机体内可调控细胞的凋亡过程,影响细胞增殖并对细胞的耐药性产生影响^[24]。王中等^[25]研究发现,食管鳞癌 (ESCC) 患者血浆 miR-214 水平较健康者明显上调,其水平变化与 ESCC 分期密切相关,ROC 曲线分析显示其可作为 ESCC 诊断的分子标志物。本研究显示,与健康人群比较,AML 患者血清 miR-214 表达明显上调,其变化趋势与 ESCC 疾病中 miR-214 表达变化一致,此外研究还发现,miR-214 表达与 AML 患者复发呈正相关,与缓解亚组比较,复发亚组 miR-214 表达明显上升,提示 miR-214 水平变化与 AML 患者治疗后复发情况密切相关。

miR-143 位于 5q33 染色体上,具有茎环结构的前体,在多种肿瘤组织中呈低表达状态,如直肠癌、乳腺癌和卵巢癌等^[26]。miR-143 通过参与细胞增殖、分化

和凋亡等过程发挥作用,影响多种疾病的发生发展^[27]。姚金晓等^[28]研究显示,AML 患者血浆和细胞系中 miR-143 表达水平显著降低($P < 0.05$),miR-143 过表达可显著抑制人髓性白血病细胞 HL60 细胞的迁移和侵袭能力。本研究显示,与健康人群比较,AML 患者血清 miR-143 表达水平明显下调,与既往研究结果一致。此外研究还发现,miR-143 表达与 AML 患者复发呈负相关,与缓解亚组比较,复发亚组 miR-143 表达明显下调,提示 miR-143 可能作为抑癌因子参与 AML 的发生与发展,其水平变化与 AML 患者复发情况密切相关。

综上所述,AML 患者血清 miR-214 水平上调,miR-143 水平下调,两者均与 AML 患者复发有关,二者联合检测可提高对 AML 患者复发的预测价值,有利于临床判断 AML 患者预后情况。但本研究未深入探讨两者影响 AML 复发的作用机制,后续需进一步设计试验进行研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

罗婷:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘丽、沈悦:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;饶琦:提出研究思路,论文审核;巫涵:分析试验数据,进行统计学处理

参考文献

[1] Fu D, Zhang B, Wu S, et al. Prognosis and characterization of immune microenvironment in acute myeloid leukemia through identification of an autophagy-related signature[J]. *Front Immunol*, 2021, 31(12):6958-6965. DOI:10.3389/fimmu.2021.695865.

[2] Yan H, Qu J, Cao W, et al. Identification of prognostic genes in the acute myeloid leukemia immune microenvironment based on TCGA data analysis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(12):1971-1978. DOI:10.1007/s00262-019-02408-7.

[3] Aitken MJL, Ravandi F, Patel KP, et al. Prognostic and therapeutic implications of measurable residual disease in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):13-17. DOI: 10.1186/s13045-021-01148-5.

[4] 高秋英, 苟利如, 李岚, 等. 上调 miR-125a-5p 抑制急性髓系白血病细胞系的增殖和侵袭[J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(11):1594-1605. DOI:10.3969/j.issn.1001-6325.2021.11.008.

Gao QY, Xun LR, Li L, et al. Up-regulation of miR-125a-5p inhibits proliferation and invasion of acute myeloid leukemia cell lines[J]. *Basic and Clinical Medicine*, 2021, 41(11):1594-1605. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2021.11.008.

[5] Zhang H, Sun P, Wang YL, et al. MiR-214 promotes proliferation and inhibits apoptosis of oral cancer cells through MAPK/ERK signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(7):3710-3716. DOI:10.26355/eurrev_202004_20834.

[6] Peng R, Cheng X, Zhang Y, et al. miR-214 down-regulates MKK3 and suppresses malignant phenotypes of cervical cancer cells[J].

Gene, 2020, 72(4):1441-1446. DOI: 10.1016/j.gene.2019.144146.

[7] Harati-Sadegh M, Sargazi S, Saravani M, et al. Relationship between miR-143/145 cluster variations and cancer risk: proof from a Meta-analysis[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2021, 40(5):578-591. DOI:10.1080/15257770.2021.1916030.

[8] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):183-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.002.

Leukemia Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. The guidelines for diagnosis and treatment of acute myelogenous leukemia (relapse/refractory) in China (2017)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2017, 38(3):183-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.002.

[9] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.

[10] 潘静, 张园园, 焦霞霞, 等. CD47 分子在初诊成人急性髓系白血病患者中的表达及与临床预后的相关性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(4):1071-1078. DOI:10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.04.015.

Pan J, Zhang YY, Jiao XX, et al. Correlation between expression of CD47 molecule in patients with newly diagnosed adult acute myeloid leukemia and clinical prognosis[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2022, 30(4):1071-1078. DOI:10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.04.015.

[11] 杨涛, 张莺莺, 张军. 急性髓性细胞白血病免疫分型特点及其与疗效、预后关系的研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(3):462-465, 523. DOI: 10.11748/bimy.issn.1006-1703.2021.03.021.

Yang C, Zhang YY, Zhang J, et al. Immunophenotyping features of acute myeloid leukemia and their relationship with curative effect and prognosis[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2021, 28(3):462-465, 523. DOI: 10.11748/bimy.issn.1006-1703.2021.03.021.

[12] Kantarjian HM, Short NJ, Fathi AT, et al. Acute myeloid leukemia: Historical perspective and progress in research and therapy over 5 decades[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(9):580-597. DOI:10.1016/j.clml.2021.05.016.

[13] 张蕾, 刘英, 王欢, 等. 血清 miR-203、miR-217 表达与急性髓系白血病患者预后的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(9):1743-1748. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.029.

Zhang L, Liu Y, Wang H, et al. Relationship between the expression of serum miR-203 and miR-217 and the efficacy and prognosis of patients with acute myeloid leukemia[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2022, 22(9):1743-1748. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.029.

[14] 沈宏宇, 何川, 余娟, 等. 急性髓系白血病患者血清 miR-182-5p 和 HOXA9 mRNA 表达及与复发的关系[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(1):7-11, 23. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.002.

- Shen HY, He C, Yu J, et al. Expression of miR-182-5p and HOXA9 mRNA in serum of patients with acute myeloid leukemia and its relationship with recurrence[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2022, 21(1): 7-11, 23. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.002.
- [15] Cheng Y, Su Y, Wang S, et al. Identification of circRNA-lncRNA-miRNA-mRNA competitive endogenous RNA network as novel prognostic markers for acute myeloid leukemia[J]. Genes (Basel), 2020, 11(8): 86-78. DOI: 10.3390/genes11080868.
- [16] 阿依姆妮萨·阿卜杜热合曼, 徐丽, 艾克拜尔·阿布都热衣木, 等. WT-1 mRNA 表达动态分析对成人急性髓系白血病患者早期复发风险的预测价值[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 588-592, 598. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.06.007.
- Ayimunisa A, Xu L, Aikebaier A, et al. Predictive value of dynamic analysis of WT-1 mRNA expression for early relapse risk in adult patients with acute myeloid leukemia[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(6): 588-592, 598. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.06.007.
- [17] 沈宏宇, 何川, 余娟, 等. 急性髓系白血病患者血清 miR-182-5p 和 HOXA9 mRNA 表达及与复发的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(1): 7-11, 23. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.002.
- Shen HY, He C, Yu J, et al. Expression of miR-182-5p and HOXA9 mRNA in serum of patients with acute myeloid leukemia and its relationship with recurrence[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(1): 7-11, 23. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.002.
- [18] Zhang L, Nguyen LXT, Chen YC, et al. Targeting miR-126 in inv(16) acute myeloid leukemia inhibits leukemia development and leukemia stem cell maintenance[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 615-624. DOI: 10.1038/s41467-021-26420-7.
- [19] 王真真, 李炜静. 奥佐米星对急性髓细胞性白血病的细胞毒性及其与 CD33 表达水平的关系研究[J]. 中国医药导报, 2022, 19(7): 15-18.
- Wang ZZ, Li WJ. Study on cytotoxicity of Gemtuzumab Ozogamicin in acute myeloid leukemia and its relationship with expression level of CD33[J]. China Medical Herald, 2022, 19(7): 15-18.
- [20] 张诗佳, 许旋旋, 唐元艳. 地西他滨联合维奈克拉与地西他滨联合 CAG 方案治疗老年初治急性髓系白血病的临床疗效比较[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(11): 1061-1066. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2022.11.13.
- Zhang SJ, Xu XX, Tang YY. Comparison of the clinical efficacy of decitabine combined with venetoclax and decitabine combined with CAG regimen in treatment of elderly patients with newly treated acute myeloid leukemia[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2022, 15(11): 1061-1066. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2022.11.13.
- [21] 胡秀娟, 徐晓东. miRNA-600 在急性髓系白血病中的表达及意义[J]. 中国临床研究, 2020, 33(1): 69-72. DOI: 10.13429/j.cnki.ejcr.2020.01.016.
- Hu XJ, Xu XD. Expression and significance of miRNA-600 in acute myeloid leukemia[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2020, 33(1): 69-72. DOI: 10.13429/j.cnki.ejcr.2020.01.016.
- [22] 缪华伟, 孔凡良, 蒋英俊, 等. miRNA-100 低表达间充质干细胞对急性髓细胞性白血病细胞增殖、凋亡的影响及机制[J]. 山东医药, 2020, 60(20): 20-23. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.20.005.
- Miao HW, Kong FL, Jiang YJ, et al. Effects and mechanism of low expression of miR-100 in mesenchymal stem cells on proliferation and apoptosis of acute myeloid leukemia cells[J]. Shandong Medical Journal, 2020, 60(20): 20-23. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.20.005.
- [23] Jia J, Li H, Chu J, et al. LncRNA FAM83A-AS1 promotes ESCC progression by regulating miR-214/CDC25B axis[J]. J Cancer, 2021, 12(4): 1200-1211. DOI: 10.7150/jca.54007.
- [24] 周立涛, 陶善东, 史文婷, 等. 长链非编码 RNA ENST00000415964 调控 miR-214/DKK3 对急性白血病细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(8): 1959-1964. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.08.051.
- [25] 王中平, 范晓英, 李亮亮, 等. 食管鳞癌患者血浆 miR-106b-3p 和 miR-214 检测的临床价值[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2021, 21(23): 4-5, 9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.23.002.
- Wang ZP, Fan XY, Li LL, et al. Clinical value of plasma miR-106b-3p and miR-214 in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. World Latest Medicine Information (Electronic Version), 2021, 21(23): 4-5, 9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.23.002.
- [26] Luan Y, Li X, Luan Y, et al. Circulating lncRNA UCA1 promotes malignancy of colorectal cancer via the miR-143/MYO6 axis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 6(19): 790-803. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.009.
- [27] 黄劲龙, 方静平, 沈建箴. MicroRNA-143 对白血病细胞系 U-937 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(6): 1695-1703. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.06.001.
- Huang JL, Fang JP, Shen JZ. The effect of microRNA-143 on the proliferation and apoptosis of leukemia cell line U-937[J]. Journal of Experimental Hematology, 2021, 29(6): 1695-1703. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.06.001.
- [28] 姚金晓, 杨如玉, 马海龙, 等. miR-143 通过靶向调控 HK2 的表达抑制急性髓系白血病细胞迁移和侵袭的分子机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6): 1397-1401. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.06.039.
- Yao JX, Yang RY, Ma HL, et al. miR-143 inhibiting the migration and invasion of acute myelogenous leukemia via targeting hexokinase 2[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39(6): 1397-1401. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.06.039.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.009

病理妊娠专题

sFlt-1、PLGF 及其比值在早期稽留流产孕妇外周血中的变化规律及早诊价值

韩燕媚, 符免艾, 王文芳, 付彬彬

基金项目: 海南省自然科学基金资助项目(821MS0847)

作者单位: 570203 海口市妇幼保健院医学遗传科(韩燕媚、王文芳、付彬彬), 生殖医学中心(符免艾)

通信作者: 韩燕媚, E-mail: hanyanmei669@163.com

【摘要】目的 分析可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 (sFlt-1)、胎盘生长因子 (PLGF)、sFlt-1/PLGF 在早期稽留流产孕妇外周血中的变化规律及其对早期稽留流产的诊断价值。**方法** 选取 2021 年 6 月—2022 年 6 月海口市妇幼保健院就诊或体检异常的早期孕妇 200 例作为研究组, 另选取同期医院产检的健康孕妇 200 例作为对照组, 研究组孕妇持续跟踪监测至孕 12 周, 根据其早期稽留流产发生情况分为未流产亚组 171 例和流产亚组 29 例。比较孕妇血清 β -HCG、孕酮、sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF 变化, 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF 单独及三者联合对早期稽留流产的诊断价值。**结果** 研究组血清 β -HCG、孕酮、PLGF 水平低于对照组, sFlt-1、sFlt-1/PLGF 值高于对照组 ($t/P = 31.993 / < 0.001, 2.906 / 0.004, 21.297 / < 0.001, 11.444 / < 0.001, 22.599 / < 0.001$)。研究组 200 例孕妇中早期稽留流产 29 例 (14.50%) ; 流产亚组入院、确诊时血清 sFlt-1、sFlt-1/PLGF 高于未流产亚组入院及孕 12 周时 (sFlt-1: $t/P = 1.980 / 0.049, 4.487 / < 0.001$; sFlt-1/PLGF: $t/P = 2.876 / 0.004, 6.756 / < 0.001$) , 流产亚组入院、确诊时 PLGF 低于未流产亚组入院及孕 12 周时 ($t/P = 2.012 / 0.046, 7.691 / < 0.001$) ; 流产亚组孕妇入院时、确诊时、清宫前血清 sFlt-1、sFlt-1/PLGF 呈上升趋势, 清宫 3 d 后显著下降 ($F/P = 21.503 / < 0.001, 16.400 / < 0.001$) , 而血清 PLGF 呈下降趋势 ($F/P = 42.184 / < 0.001$)。ROC 曲线结果显示, 血清 sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF 及三者联合诊断早期稽留流产的 AUC 分别为 0.755、0.858、0.866、0.873, 三者联合诊断价值更高, 但差异无统计学意义 ($Z/P = 1.593 / 0.111, 0.241 / 0.810, 0.121 / 0.904$)。**结论** 血清 sFlt-1、PLGF 及其比值在早期稽留流产孕妇确诊、清宫前后呈动态变化, 可用于早期稽留流产的早期诊断。

【关键词】 稽留流产; 可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1; 胎盘生长因子; 诊断**【中图分类号】** R714.21**【文献标识码】** A

Changes of sFlt-1, PLGF and their ratios in peripheral blood of pregnant women with early missed abortion and their early diagnostic value

Han Yanmei*, Fu Mianai, Wang Wenfang, Fu Binbin. * Department of Medical Genetics, Haikou Hospital of Maternal and Child Health, Hainan Province, Haikou 570203, China

Corresponding author: Han Yanmei, E-mail: hanyanmei669@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Hainan Province (821MS0847)

【Abstract】 Objective To analyze the changes of soluble fms like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PLGF) and their ratios in the peripheral blood of pregnant women with early missed abortion and their diagnostic value for early missed abortion. **Methods** From June 2021 to June 2022, 200 early pregnant women with abnormal medical genetics or physical examination in Haikou Maternal and Child Health Care Institute were selected as the study group, and 200 healthy pregnant women with prenatal examination in the same hospital were selected as the control group. The pregnant women in the study group were continuously monitored until 12 weeks of pregnancy, and were divided into 171 non abortion subgroups and 29 abortion subgroups according to the occurrence of early missed abortion. Compare the changes of maternal serum β -HCG, progesterone, sFlt-1, PLGF, sFlt-1/PLGF. The diagnostic value of serum sFlt-1, PLGF, sFlt-1/PLGF alone or in combination for early missed abortion was analyzed by the subject's work characteristic curve (ROC). **Results** The levels of study group serum β -HCG, progesterone and PLGF were lower than those in the control group, and the values of sFlt-1 and sFlt-1/PLGF were higher than those in the control group ($t/P = 31.993 / < 0.001, 2.906 / 0.004, 21.297 / < 0.001, 11.444 / < 0.001, 22.599 / < 0.001$). 29 (14.50%) of the 200 pregnant women in the study group had early missed abortion. Serum sFlt-1 and

sFlt-1/PLGF at admission and diagnosis of abortion subgroup were higher than those of non-abortion subgroup at admission and 12 weeks of pregnancy (sFlt-1: $t/P=1.980/0.049, 4.487/ <0.001$; sFlt-1/PLGF: $t/P=2.876/0.004, 6.756/ <0.001$), and PLGF at admission and diagnosis of abortion subgroup was lower than those of non-abortion subgroup at admission and 12 weeks of pregnancy ($t/P=2.012/0.046, 7.691/ <0.001$). In the abortion subgroup, the serum sFlt-1 and sFlt-1/PLGF showed an upward trend at the time of admission, diagnosis and before uterine clearance, and decreased significantly 3 days after uterine clearance ($F/P=21.503/ <0.001, 16.400/ <0.001$), while the serum PLGF showed a downward trend ($F/P=42.184/ <0.001$). ROC curve results showed that the AUC of serum sFlt-1, PLGF, sFlt-1/PLGF and their combination in diagnosing early missed abortion were 0.755, 0.858, 0.866 and 0.873, respectively. The combined diagnostic value of the three was higher, but the difference was not statistically significant ($Z/P=1.593/0.111, 0.241/0.810, 0.121/0.904$). **Conclusion** Serum sFlt-1, PLGF and their ratios showed dynamic changes before and after the diagnosis of early missed abortion and the curettage, which can be used for the early diagnosis of early missed abortion.

【Key words】 Missed abortion; Soluble fms like tyrosine kinase-1; Placental growth factor; Diagnosis

稽留流产孕妇胎儿确切的死亡时间往往难以确定,若胎儿稽留时间过长,可能会导致母体出现凝血功能障碍,造成严重出血,威胁母体生命安全^[1]。目前,临床上尚无明确的检查手段可反映稽留流产发生前或发生初期的实际情况,很难达到早发现与早治疗的目的^[2]。而有研究指出,胎盘发育完全与否在维持正常妊娠过程中具有重要作用,胎盘缺陷可能导致母胎物质及能量交换出现异常,引发妊娠终止,导致稽留流产的发生^[3]。可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase, sFlt-1) 可抑制内皮细胞的增殖及血管生成效应,导致胎盘绒毛血管发育不良,影响胎盘正常功能^[4]。胎盘生长因子 (placenta growth factor, PLGF) 可调节滋养层细胞及内皮细胞功能,促进新生血管形成^[5]。因此,现分析血清 sFlt-1、PLGF 及其比值在早期稽留流产孕妇外周血中的变化规律及早期诊断价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 6 月—2022 年 6 月海口市妇幼保健院就诊或体检异常的早期孕妇 200 例作为研究组,其中出现早期稽留流产 29 例 (14.50%) 作为流产亚组,未出现者 171 例作为未流产亚组。另选取同期于医院进行产检的健康孕妇 200 例作为对照组。研究组孕妇年龄 23 ~ 34 [26 (24, 28)] 岁;孕周 6 ~ 10 [8 (8, 9)] 周;孕前月经情况:正常 178 例,异常 22 例;孕次 1 ~ 4 [2 (2, 3)] 次;产次 0 ~ 2 [1 (0, 1)] 次;家族遗传史:糖尿病 42 例,高血压 51 例,高脂血症 57 例。对照组孕妇年龄 22 ~ 34 [26 (24, 28)] 岁;孕周 6 ~ 11 [8 (8, 8)] 周;孕前月经情况:正常 184 例,异常 16 例;孕次 1 ~ 4 [2 (2, 3)] 次;产次 0 ~ 2 [1 (0, 1)] 次;家族遗传史:糖尿病 39 例,高血压 45 例,高脂血症 52 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 [2020

(015) 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年龄 < 35 岁;②自然受孕,超声检查显示孕囊、胎芽或胎心与孕期相符;③有轻微阴道出血或腹部疼痛现象;④配合后续的追踪访问。(2) 排除标准:①就诊时孕周 ≥ 12 周;②患有恶性肿瘤;③存在染色体、生殖器官异常;④妊娠期间服用过保胎药;⑤孕前存在高血压、糖尿病病史。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 sFlt-1、PLGF 检测:对照组于产检时,未流产亚组于初次入组及孕 12 周时,流产亚组孕妇于入院时、确诊为稽留流产时及清宫前、清宫后 3 d 时,分别采集肘静脉血 5 ml,离心留取血清待测。以酶联免疫法检测血清 sFlt-1、PLGF 水平,试剂盒购自江苏凯基生物技术股份有限公司,并计算 sFlt-1/PLGF 值。

1.3.2 血清雌激素检测:上述血清以胶体金法检测 β -人绒毛促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -HCG) 水平,试剂盒购自英科新创(厦门)科技股份有限公司;以化学发光法检测孕酮水平,试剂盒购自深圳市卓润生物科技有限公司。

1.4 早期稽留流产诊断方法^[6] 对研究组孕妇持续跟踪监测至孕 12 周,观察其稽留流产发生情况。稽留流产诊断标准为:阴道不规则出血,宫颈口未开,子宫较停经周数小,质地不软;B 型超声确认无胎心音,胎心音监测超过 24 h 确认。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。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,组内比较采用配对样本 t 检验,组内多时点比较采用 F 检验,两两比较采用 q 检验;偏态分布计量资料采用 [$M(Q_1, Q_3)$] 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;绘制受试者工作特征曲线

(receiver operating characteristic curve, ROC) 分析血清 sFlt-1、PLGF 及其比值对早期稽留流产的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 sFlt-1、PLGF 及雌激素指标比较 入院时研究组血清 β -HCG、孕酮、PLGF 水平低于对照组, 血清 sFlt-1、sFlt-1/PLGF 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 不同亚组血清 sFlt-1、PLGF 及其比值比较 流产亚组入院、确诊时血清 sFlt-1、sFlt-1/PLGF 水平分别高于未流产亚组入院及孕 12 周时, PLGF 低于未流产亚组入院及孕 12 周时, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 2。

表 2 流产亚组与未流产亚组血清 sFlt-1、PLGF 及其比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of sFlt-1, PLGF and their ratios between abortion subgroup and non abortion subgroup

组别	时间	sFlt-1 ($\mu\text{g/L}$)	PLGF ($\mu\text{g/L}$)	sFlt-1/PLGF
未流产亚组	入院时	12.81 \pm 1.81	17.57 \pm 2.70	0.75 \pm 0.15
	($n = 171$) 孕 12 周时	11.94 \pm 1.73	18.64 \pm 2.06	0.65 \pm 0.13
流产亚组	入院时	13.55 \pm 2.16	16.50 \pm 2.27	0.83 \pm 0.15
	($n = 29$) 确诊时	14.18 \pm 2.61	15.34 \pm 2.55	0.95 \pm 0.23
t/P	未流产亚组内值	4.858/ <0.001	4.126/ <0.001	6.727/ <0.001
t/P	流产亚组内值	0.866/ 0.394	1.712/ 0.098	2.009/ 0.054
t/P	入院时组间值	1.980/ 0.049	2.012/ 0.046	2.876/ 0.004
t/P	住院期组间值	4.487/ <0.001	7.691/ <0.001	6.756/ <0.001

2.3 流产亚组不同时点血清 sFlt-1、PLGF 及其比值比较 流产亚组孕妇入院时、确诊时、清宫前血清 sFlt-1、sFlt-1/PLGF 呈上升趋势, 清宫 3 d 后下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 而血清 PLGF 呈下降趋势, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 血清 sFlt-1、PLGF 及其比值对早期稽留流产的诊断价值 将研究组孕妇早期稽留流产情况作为状态变量 (1 = 流产, 0 = 未流产), 确诊或孕 12 周时的血清 sFlt-1、PLGF 及其比值作为检验变量, 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 sFlt-1、PLGF 及其比值诊断早期稽留

流产的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.755、0.858、0.866、0.873, 三者联合诊断较各指标单独检测价值更高, 但差异无统计学意义 ($Z/P = 1.593/0.111$ 、 $0.241/0.810$ 、 $0.121/0.904$), 见表 4、图 1。

表 4 血清 sFlt-1、PLGF 对早期稽留流产的诊断价值

Tab. 4 Diagnostic value of serum sFlt-1 and PLGF in early missed abortion

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
sFlt-1	12.845 $\mu\text{g/L}$	0.755	0.935 ~ 0.874	0.690	0.743	0.433
PLGF	17.075 $\mu\text{g/L}$	0.858	0.767 ~ 0.948	0.862	0.655	0.517
sFlt-1/PLGF	0.710	0.866	0.788 ~ 0.944	0.862	0.702	0.564
三者联合	—	0.873	0.790 ~ 0.956	0.828	0.830	0.658

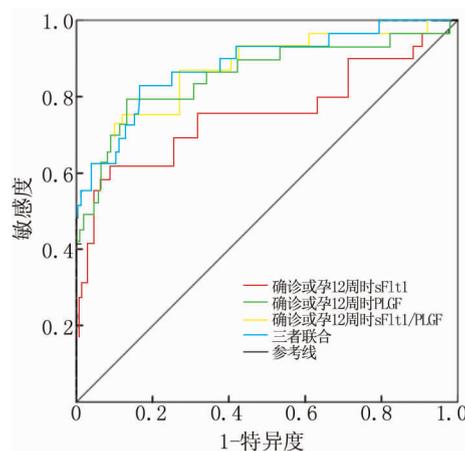


图 1 血清 sFlt-1、PLGF 对早期稽留流产诊断的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum sFlt-1 and PLGF in diagnosis of early missed abortion

3 讨论

稽留流产是一种比较特殊的流产类型, 主要病因包括母体因素、胚胎因素、环境因素等, 可引发弥散性血管内凝血、激发感染等并发症, 严重者还会影响后期正常妊娠, 给孕妇的身体及心理均带来了严重的不良影响^[7]。相关研究指出, 育龄期女性稽留流产发生率为 13.4%, 且呈逐年增加趋势^[8]。本研究 200 例异常

表 1 对照组与研究组血清 sFlt-1、PLGF 及雌激素指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum sFlt-1, PLGF and estrogen indicators between the control group and the study group

组别	例数	β -HCG (U/L)	孕酮 (nmol/L)	sFlt-1 ($\mu\text{g/L}$)	PLGF ($\mu\text{g/L}$)	sFlt-1/PLGF
对照组	200	11.75 \pm 1.12	75.36 \pm 10.16	9.30 \pm 1.51	20.36 \pm 2.47	0.46 \pm 0.10
研究组	200	8.23 \pm 1.07	72.59 \pm 8.85	12.92 \pm 1.88	17.41 \pm 2.67	0.76 \pm 0.15
t 值		31.993	2.906	21.297	11.444	22.599
P 值		<0.001	0.004	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 流产亚组不同时点血清 sFlt-1、PLGF 及其比值变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Changes of serum sFlt-1, PLGF and their ratios at different time points in abortion subgroups

项 目	入院时	确诊时	清宫前	清宫后 3 d	F 值	P 值
sFlt-1 ($\mu\text{g/L}$)	13.55 \pm 2.16	14.18 \pm 2.61	16.38 \pm 2.23 ^{ab}	11.46 \pm 2.17 ^{abc}	21.503	<0.001
PLGF ($\mu\text{g/L}$)	16.50 \pm 2.27	15.34 \pm 2.55	13.19 \pm 2.04 ^{ab}	10.35 \pm 1.85 ^{abc}	42.184	<0.001
sFlt-1/PLGF	0.83 \pm 0.15	0.95 \pm 0.23 ^a	1.28 \pm 0.29 ^{ab}	1.15 \pm 0.36 ^{ab}	16.400	<0.001

注:与入院时比较,^a $P < 0.05$;与确诊时比较,^b $P < 0.05$;与清宫前比较,^c $P < 0.05$

孕妇早期稽留流产发生率为 14.50%,略高于上述研究结果,分析原因可能为本研究所纳入的 200 例孕妇均存在一定轻微阴道出血或腹部疼痛等异常现象有关。由此可见,稽留流产发生率较高,临床需及早发现并治疗,对于降低母体所受到的伤害,改善孕妇预后具有重要意义。

sFlt-1 是胎盘血管生长的重要调节因子,与血管内皮生长因子具有较高的亲和力,可负向调节血管内皮生长因子诱导的胎盘新生血管的形成^[9]。PLGF 是一种分泌性二聚体糖蛋白,其与血管内皮生长因子高度同源,能促进胎盘血管生长,保证胎儿正常生长发育^[10]。由此可见,sFlt-1、PLGF 与胎盘功能密切,而胎盘功能对于胚胎正常生长发育及稽留流产的发生具有重要影响。本研究结果显示,研究组入院时血清 PLGF 水平低于对照组,sFlt-1、sFlt-1/PLGF 水平高于对照组,证实上述猜测,提示血清 sFlt-1、PLGF 及其比值与早期稽留流产的发生密切相关。

本研究对存在异常状况的研究组孕妇进行持续跟踪监测发现,早期稽留流产孕妇确诊前血清 PLGF 异常降低,sFlt-1 异常升高,且在孕妇确诊、清宫前后呈动态变化。分析原因可能为,血清 sFlt-1 作为血管内皮生长因子的特异性受体,其水平异常升高时可与大量的血管内皮生长因子进行竞争性结合,阻断其信号传导,抑制胎盘血管的形成,从而导致胎盘功能出现异常,无法进行正常的母体物质及养分交换,最终导致胚胎停止发育,引发稽留流产^[11]。另外,sFlt-1 水平过高时还能刺激一氧化氮的合成,抑制滋养细胞的分裂与分化,导致绒毛血管发育不良,胎盘绒毛浅着床,进而导致子宫—胎盘循环障碍,使胚胎得不到足够的血液供应,影响胚胎正常生长发育,增加稽留流产发生风险,且当血清 sFlt-1 水平呈明显上升趋势时孕妇稽留流产发生风险更高^[12]。而相关研究指出,sFlt-1 在稽留流产孕妇滋养细胞中呈现高表达^[13]。当清宫结束后,胚胎及胎盘组织被清除干净,胚胎外的滋养细胞有所减少,滋养细胞中的 sFlt-1 也会随之减少,因此血清 sFlt-1 水平显著下降。PLGF 可刺激脐静脉内皮细胞与微血管内皮细胞的迁移与增生,并能通过激活应激

活化蛋白激酶信号传导途径的方式抑制滋养细胞凋亡,促进胚胎正常发育^[14]。当血清 PLGF 水平异常降低时,可能会导致脐静脉与胎盘血管出现异常,并会导致滋养细胞快速凋亡,从而影响胚胎发育,增加稽留流产发生风险^[15]。随着胎盘及胚胎组织被清除,由合体滋养层细胞合成的 PLGF 也会随之减少,因此,血清 PLGF 也会逐渐降低至妊娠前的低水平状态。

Dröge 等^[16]研究指出,血清 sFlt-1、PLGF 之间可相互作用、相互协调、相互制约,二者水平及比例失调或导致病理性妊娠。本研究结果还发现,sFlt-1/PLGF 在早期稽留流产孕妇确诊、清宫前后呈动态变化。分析原因在于,sFlt-1/PLGF 值异常升高时提示 sFlt-1 所占比例增大,PLGF 所占比例减小,胎盘血管产生受抑制程度较重,血管生成数量较少,可能会影响胎盘正常功能,导致胚胎发育出现异常,进而导致稽留流产情况的发生^[17]。另外,sFlt-1 占比异常升高还会增加滋养细胞自发性凋亡率,而滋养细胞的凋亡会减少 PLGF 的分泌,进一步减少 PLGF 所占比例,影响胎盘血管生成,降低母胎血管转换,进而形成恶性循环,影响胎盘功能,增加稽留流产发生风险。

最后,本研究将血清 sFlt-1、PLGF 及其比值用于早期稽留流产的早期诊断中,ROC 曲线结果显示,血清 sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF 单独及三者联合诊断早期稽留流产的 AUC 分别为 0.755、0.858、0.866、0.873,均有一定诊断价值,提示血清 sFlt-1、PLGF 及其比值对早期稽留流产具有一定诊断价值,临床可据此建立稽留流产的预警体系,可能为稽留流产的早诊早治提供有利价值,对促进母体健康具有积极意义。

综上所述,血清 sFlt-1、PLGF 及其比值在早期稽留流产孕妇确诊、清宫前后呈动态变化,可用于早期稽留流产的诊断中。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩燕妮:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;符免艾:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;王文芳:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;付彬彬:进行统计学分析,课题设计,论文撰写

参考文献

[1] Yang Y, Wu J, Wang X, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 as a potential biomarker for missed abortion in humans [J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(4): 1040-1049. DOI: 10.1016/j.fertnstert. 2021. 05. 098.

[2] Suwanwongse K, Shabarek N. Missed abortion presented with worsening hyperemesis gravidarum [J]. *Cureus*, 2020, 12(4): 7499. DOI: 10.7759/cureus. 7499.

[3] 石紫云, 张颖, 折开娥, 等. HIF-1 α /VEGF 在稽留流产患者绒毛组织中的表达及其与微血管密度的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(7): 1230-1235. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb. 2020. 07. 006.

Shi ZY, Zhang Y, Zhe KE, et al. Expression of HIF-1 α /VEGF in villosous tissue of missed abortion patients and its relationship with microvessel density [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2020, 20(7): 1230-1235. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb. 2020. 07. 006.

[4] Wewers TM, Schulz A, Nolte I, et al. Circulating soluble Fms-like tyrosine kinase in renal diseases other than preeclampsia [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(8): 1853-1863. DOI: 10.1681/ASN. 2020111579.

[5] Hirashima C, Ohkuchi A, Sasaki K, et al. Low placental growth factor levels and high soluble endoglin levels at 26-31 weeks of gestation precede light placenta with and without relatively heavy infant, respectively: A retrospective cohort study [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(3): 1040-1051. DOI: 10.1111/jog. 14636.

[6] 中华医学会儿科学分会. 早期妊娠稽留流产围手术期检查及优生检查建议专家共识 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(12): 1168-1171. DOI: 10.19538/j.fk2020120111.

Family Planning Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on perioperative examination and eugenic examination of missed abortion in early pregnancy [J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2020, 36(12): 1168-1171. DOI: 10.19538/j.fk2020120111.

[7] Allameh Z, Goharian M, Eslamian M. Effect of misoprostol with and without letrozole on the induction of abortion for women with first-trimester missed abortion [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020, 151(2): 214-218. DOI: 10.1002/ijgo. 13326.

[8] 韩杰霞, 孙欣, 黄明莉, 等. 妊娠组织中 CD146 和 HGF 的表达与稽留流产的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(4): 654-658. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb. 2021. 04. 011.

Han JX, Sun X, Huang ML, et al. Correlation analysis between the expression of CD146 and HGF in pregnancy tissues and missed abortion [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2021, 21(4): 654-658. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb. 2021. 04. 011.

[9] Cerdeira AS, O Sullivan J, Ohuma EO, et al. Performance of soluble Fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio of ≥ 85 for ruling in preeclampsia within 4 weeks [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(3): 322-323. DOI: 10.1016/j.ajog. 2020. 11. 007.

[10] Faraji A, Akbarzadeh-Jahromi M, Bahrami S, et al. Predictive value of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor for placenta accreta spectrum [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(5): 900-905. DOI: 10.1080/01443615. 2021. 1955337.

[11] 谢素娟, 肖迪, 罗欣, 等. sFlt-1, IGFBP-3, PAPP-A 在稽留流产中的表达及意义 [J]. *局解手术学杂志*, 2020, 29(1): 17-21. DOI: 10.11659/jjssx. 05E019041.

Xie SJ, Xiao D, Luo X, et al. Expression and significance of sFlt-1, IGFBP-3, PAPP-A in missed abortion [J]. *Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery*, 2020, 29(1): 17-21. DOI: 10.11659/jjssx. 05E019041.

[12] 胡文峰, 黄秀敏, 梁辉声. 血清 HMGB1, sCD40L, PIGF, sFlt-1 预测子痫前期价值 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(12): 2683-2687. DOI: 10.3969/j.issn. 1004-8189. 2021. 12. 043.

Hu WF, Huang XM, Liang HS. Value of serum HMGB1, sCD40L, PIGF, sFlt-1 in predicting preeclampsia [J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2021, 29(12): 2683-2687. DOI: 10.3969/j.issn. 1004-8189. 2021. 12. 043.

[13] 何宜静, 欧琼, 李婷, 等. 过表达 NDRG1 通过调控 VEGF/sFlt-1 轴增强缺氧条件下滋养细胞的促血管形成能力 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(5): 745-750. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492. 2020. 05. 018.

He YJ, Ou Q, Li T, et al. Overexpression of NDRG1 enhances the angiogenic ability of trophoblast cells under hypoxic conditions by regulating the VEGF/sFlt-1 axis [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2020, 55(5): 745-750. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492. 2020. 05. 018.

[14] 顾红梅, 柴晓文. 胎盘生长因子对妊娠影响的研究进展 [J]. *国际生物医学工程杂志*, 2020, 43(2): 166-170. DOI: 10.3760/cma.j.cn121382-20191110-00215.

Gu HM, Chai XW. Research progress on the effect of placental growth factor on pregnancy [J]. *International Journal of Biomedical Engineering*, 2020, 43(2): 166-170. DOI: 10.3760/cma.j.cn121382-20191110-00215.

[15] 刘兆敏, 蒲元林, 吴慧捷, 等. 不同孕期胎盘生长因子和血管内皮生长因子水平与胎儿生长受限发生风险的关联分析 [J]. *福建医科大学学报*, 2020, 54(5): 333-338. DOI: 10.3969/j.issn. 1672-4194. 2020. 05. 011.

Liu ZM, Pu YL, Wu HJ, et al. Association analysis of placental growth factor and vascular endothelial growth factor levels with the risk of fetal growth restriction during different pregnancy [J]. *Journal of Fujian Medical University*, 2020, 54(5): 333-338. DOI: 10.3969/j.issn. 1672-4194. 2020. 05. 011.

[16] Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, et al. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase 1)/PIGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine: A real-world study [J]. *Hypertension*, 2021, 77(2): 461-471. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA. 120. 15146.

[17] 赵晟隆, 刘晓巍, 刘静, 等. 血清 sFlt-1/PIGF 比值与围产儿结局的关系 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(12): 2035-2039. DOI: 10.11748/bjmy.issn. 1006-1703. 2020. 12. 004.

Zhao SL, Liu XW, Liu J, et al. Relationship between serum sFlt-1/PIGF ratio and perinatal outcomes [J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2020, 27(12): 2035-2039. DOI: 10.11748/bjmy.issn. 1006-1703. 2020. 12. 004.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.010

病理妊娠专题

基于血清 TSP-1、PTX-3 表达构建妊娠期高血压疾病患者不良妊娠结局的风险模型

王茹, 邓乾葆, 张忠霞, 黄素静

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200457)

作者单位: 570145 海口, 海南医学院第二附属医院产科

通信作者: 黄素静, E-mail: huangsujing2013@163.com

【摘要】目的 分析血清血小板反应蛋白 1(TSP-1)、正五聚蛋白-3(PTX-3)在妊娠期高血压疾病(HDP)患者中的表达,并构建二者预测不良妊娠结局的风险模型。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 3 月海南医学院第二附属医院产科诊治 HDP 患者 148 例为观察组,并根据妊娠结局分为妊娠结局良好亚组 109 例和妊娠结局不良亚组 39 例。选取同期在医院产检并分娩的健康孕妇 148 例为对照组。比较 2 组血清 TSP-1、PTX-3 水平及不良妊娠结局发生率。Logistic 回归分析 HDP 发生不良妊娠结局的影响因素,并构建风险模型。绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 TSP-1、PTX-3 评估 HDP 患者不良妊娠结局的价值。**结果** 观察组患者血清 TSP-1、PTX-3 水平高于对照组($t/P = 6.146/ < 0.001, 24.532/ < 0.001$);妊娠结局不良亚组孕妇血清 TSP-1、PTX-3 水平高于妊娠结局良好亚组($t/P = 6.224/ < 0.001, 3.360/ 0.001$);观察组早产、胎儿窘迫及不良妊娠结局总发生率高于对照组($\chi^2/P = 11.594/ < 0.001, 7.498/ 0.006, 24.306/ < 0.001$);Logistic 回归分析显示,血清 TSP-1、PTX-3 升高是 HDP 患者不良妊娠结局的危险因素 [$OR(95\% CI) = 3.493(1.864 \sim 6.544), 3.030(1.607 \sim 5.712)$]。建立 Logistic 回归模型: $\text{logit}(P) = -6.384 + 1.251 \times \text{TSP-1} + 1.108 \times \text{PTX-3}$,经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示拟合度较好;ROC 曲线分析显示,基于血清 TSP-1、PTX-3 构建的风险模型评估不良妊娠结局的 AUC 值大于单项预测($Z/P = 2.756/ 0.005, 2.741/ 0.004$)。**结论** HDP 患者血清 TSP-1、PTX-3 均呈高表达,基于血清 TSP-1、PTX-3 表达构建的不良妊娠结局的风险模型可有效评估 HDP 患者不良妊娠结局情况。

【关键词】 妊娠期高血压疾病;血小板反应蛋白 1;正五聚蛋白-3;妊娠结局**【中图分类号】** R714.25 **【文献标识码】** A

Risk model of adverse pregnancy outcome in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy based on the expression of serum TSP-1 and PTX-3 Wang Ru, Deng Qianbao, Zhang Zhongxia, Huang Sujing. Department of Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan Province, Haikou 570145, China

Corresponding author: Huang Sujing, E-mail: huangsujing2013@163.com

Funding program: Hainan Health Industry Scientific Research Project (20A200457)

【Abstract】 Objective To analyze the expression of serum platelet reactive protein 1 (TSP-1) and pentameric protein 3 (PTX-3) in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy (HDP), and to establish a risk model for predicting adverse pregnancy outcomes. **Methods** One hundred and forty eight cases of HDP patients diagnosed and treated in the Obstetrics Department of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January 2020 to March 2022 were selected as the observation group, and were divided into 109 cases with good pregnancy outcomes and 39 cases with bad pregnancy outcomes according to pregnancy outcomes. 148 healthy pregnant women were selected as control group. The levels of serum TSP-1, PTX-3 and the incidence of adverse pregnancy outcomes were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcome in HDP, and a risk model was constructed. Draw the ROC to analyze the value of serum TSP-1 and PTX-3 in evaluating the adverse pregnancy outcome of HDP patients. **Results** The levels of serum TSP-1 and PTX-3 in the observation group were higher than those in the control group ($t/P = 6.146/ < 0.001, 24.532/ < 0.001$). The levels of serum TSP-1 and PTX-3 in the subgroup with poor pregnancy outcome were higher than those in the subgroup with good pregnancy outcome ($t/P = 6.224/ < 0.001, 3.360/ 0.001$). The incidence of premature delivery, fetal distress and total adverse pregnancy outcome in the observation group was high-

er than that in the control group ($\chi^2/P = 11.594 / < 0.001, 7.498 / 0.006, 24.306 / < 0.001$). Logistic regression analysis showed that the increase of serum TSP-1 and PTX-3 was a risk factor for adverse pregnancy outcomes in HDP patients [$OR(95\% CI) = 3.493 (1.864 - 6.544), 3.030 (1.607 - 5.712)$]. Establish logistic regression model: $\text{logit}(P) = -6.384 + 1.251 \times \text{TSP-1} + 1.108 \times \text{PTX-3}$, according to the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test, the goodness of fit is good. ROC curve analysis showed that AUC value of adverse pregnancy outcome assessed by risk model based on serum TSP-1 and PTX-3 was greater than single prediction ($Z/P = 2.756 / 0.005, 2.741 / 0.004$). **Conclusion** The serum TSP-1 and PTX-3 were highly expressed in HDP patients. The risk model of adverse pregnancy outcome based on the expression of serum TSP-1 and PTX-3 can effectively evaluate the adverse pregnancy outcome of HDP patients.

【Key words】 Hypertensive disorders of pregnancy; Thrombospondin 1; Pentraxin-3; Pregnancy outcomes

妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorders in pregnancy, HDP) 是妊娠期常见疾病, 在妊娠期孕妇中占 5% ~ 10%^[1]。HDP 可严重影响母婴健康, 甚至引发早产、产后出血、胎儿窘迫等不良妊娠结局^[2-3]。血小板反应蛋白 1 (thrombospondin 1, TSP-1) 是内源性血管生成抑制因子, 可抑制血管新生, 介导血管内皮损伤, 已有研究显示, TSP-1 在早发型子痫前期、妊娠期糖尿病等妊娠期疾病中呈现异常高表达^[4-5]。正五聚蛋白-3 (pentraxin-3, PTX-3) 是一种新型炎性标志物, 其表达情况与内皮细胞损伤、血管功能障碍等密切相关, 既往关于 PTX-3 的研究报道多集中在心血管疾病方面^[6-7]。近年有研究发现, 在重度子痫前期患者中 PTX-3 亦呈现高表达^[8]。但血清 TSP-1、PTX-3 表达情况与 HDP 患者妊娠结局是否存在相关性尚缺乏循证依据。基于此, 现检测 HDP 患者血清 TSP-1、PTX-3 水平, 并首次根据二者表达情况构建不良妊娠结局的风险模型, 旨在为指导临床制定、调整防治策略, 降低不良妊娠结局发生风险, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 3 月海南医学院第二附属医院产科诊治 HDP 患者 148 例为观察组, 选取同期医院产检并分娩的健康孕妇 148 例为对照组。观察组年龄 23 ~ 45 (34.62 ± 5.03) 岁; 入组孕周 32 ~ 41 (37.68 ± 1.26) 周; 孕前体质指数 (BMI) 20 ~ 27 (24.49 ± 1.47) kg/m²; 产妇类型: 初产妇 77 例, 经产妇 71 例。对照组年龄 21 ~ 45 (33.82 ± 5.24) 岁; 入组孕周 33 ~ 41 (38.01 ± 1.31) 周; 孕前 BMI 20 ~ 27 (24.17 ± 1.38) kg/m²; 产妇类型: 初产妇 79 例, 经产妇 69 例。2 组孕妇年龄、入组孕周、孕前 BMI、产妇类型比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。观察组孕妇以是否出现不良妊娠结局分为妊娠结局不良亚组 39 例、妊娠结局良好亚组 109 例。2 亚组产妇的孕前 BMI、产妇类型、受孕方式、高血压家族史、产检情况、生活习惯、基础疾病比较, 差异无统

计学意义 ($P > 0.05$)。妊娠结局不良亚组的年龄、收缩压、舒张压、流产史比例、24 h 尿蛋白定量、血肌酐、血尿素氮、尿酸、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转肽酶高于妊娠结局良好亚组 ($P < 0.05$), 入院孕周、分娩孕周小于妊娠结局良好亚组 ($P < 0.01$), 见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (20200104012), 受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1) 纳入标准: ①观察组均符合 HDP 诊断标准^[9], 对照组产检结果显示无 HDP; ②单胎妊娠。(2) 排除标准: ①妊娠前存在严重肝肾功能障碍; ②感染性疾病; ③由于系统性红斑狼疮、甲状腺功能亢进等引起的血压升高; ④合并恶性肿瘤; ⑤心血管疾病史; ⑥其他妊娠期并发症。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 TSP-1、PTX-3 水平检测: 受试者入组时抽取清晨外周静脉血 3 ml, 离心取上层血清, 储存于低温冰箱中待检。采用贝克曼库尔特 AU5800 型全自动生化分析仪以酶联免疫法测定血清 TSP-1、PTX-3 水平, 试剂盒由仪器配套提供, 检测步骤严格遵守试剂盒说明书进行。

1.3.2 不良妊娠结局发生率: 记录 2 组孕妇早产、产后出血、胎盘早剥、新生儿窒息、胎儿窘迫等不良妊娠结局情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 2 组比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以频数或率 (%) 描述, 组间比较采用 χ^2 检验。二元 Logistic 多因素分析 HDP 发生不良妊娠结局的影响因素, 构建不良妊娠结局的风险模型, 内部验证采用 Bootstrap 法重复抽样 100 次进行, 采用 Hosmer-Lemeshow 检验风险模型拟合度。采用 MedCalc 11.4 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 TSP-1、PTX-3 评估不良妊娠结局的价值, 获取曲线下面积 (AUC), Delong 非参数法比较不同 AUC 差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 不同妊娠结局亚组 HDP 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of HDP patients in different subgroups of pregnancy outcomes

项 目	妊娠结局良好亚组 (n = 109)	妊娠结局不良亚组 (n = 39)	t/χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	33.76 ± 4.92	37.02 ± 5.39	3.462	0.001
入院孕周 ($\bar{x} \pm s$, 周)	38.23 ± 1.32	36.14 ± 1.51	8.164	<0.001
分娩孕周 ($\bar{x} \pm s$, 周)	38.57 ± 1.38	37.56 ± 1.75	3.645	<0.001
孕前 BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.39 ± 1.52	24.77 ± 1.46	1.159	0.248
产妇类型 [例 (%)]				
初产妇	56 (51.38)	21 (53.85)	0.070	0.791
经产妇	53 (48.62)	18 (46.15)		
受孕方式 [例 (%)]				
自然受孕	107 (98.17)	37 (94.87)	0.263	0.608
生殖技术辅助受孕	2 (1.83)	2 (5.13)		
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	142.23 ± 12.53	152.04 ± 15.51	3.932	<0.001
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	105.25 ± 13.37	112.19 ± 12.86	2.809	0.006
流产史 [例 (%)]	37 (33.95)	23 (58.97)	7.465	0.006
高血压家族史 [例 (%)]	4 (3.67)	2 (5.13)	0.006	0.939
产检情况 [例 (%)]				
按时	59 (54.13)	16 (41.03)	1.973	0.160
不按时	50 (45.87)	23 (58.97)		
生活习惯 [例 (%)]				
吸烟史	6 (5.50)	3 (7.69)	0.010	0.920
饮酒史	9 (8.26)	5 (12.82)	0.267	0.605
偏好高糖饮食	8 (7.34)	4 (10.26)	0.053	0.817
偏好高盐饮食	10 (9.17)	6 (15.38)	0.595	0.441
偏好高脂饮食	9 (8.26)	5 (12.82)	0.267	0.605
基础疾病 [例 (%)]				
糖尿病	11 (10.09)	4 (10.26)	-	1.000
高血脂	98 (89.91)	35 (89.74)	-	1.000
24 h 尿蛋白定量 ($\bar{x} \pm s$, g/24 h)	2.81 ± 0.61	3.06 ± 0.54	2.261	0.025
血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	44.57 ± 8.68	48.62 ± 9.64	2.428	0.016
血尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.98 ± 0.96	4.41 ± 1.02	2.361	0.020
尿酸 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	339.05 ± 92.43	391.02 ± 102.34	2.929	0.004
丙氨酸氨基转移酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	41.32 ± 8.21	45.65 ± 7.32	2.905	0.004
天冬氨酸氨基转移酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	62.43 ± 9.27	67.02 ± 8.94	2.678	0.008
γ-谷氨酰转肽酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	41.02 ± 6.98	45.30 ± 7.52	3.220	0.002

2 结 果

2.1 2 组血清 TSP-1、PTX-3 水平比较 观察组血清 TSP-1、PTX-3 水平高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 对照组与观察组血清 TSP-1、PTX-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)

Tab. 2 Comparison of serum TSP-1 and PTX-3 levels between the control group and the observation group

组 别	例数	TSP-1	PTX-3
对照组	148	1.30 ± 0.31	1.03 ± 0.46
观察组	148	1.54 ± 0.36	2.43 ± 0.52
t 值		6.146	24.532
P 值		<0.001	<0.001

注: TSP-1. 血小板反应蛋白 1; PTX-3. 正五聚蛋白-3

2.2 不同妊娠结局亚组间孕妇血清 TSP-1、PTX-3 水平比较 妊娠结局不良亚组孕妇血清 TSP-1、PTX-3 水平高于妊娠结局良好亚组 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.3 2 组不良妊娠结局发生率比较 观察组早产、胎儿窘迫发生率高于对照组 ($P < 0.01$), 2 组产后出血、

表 3 不同妊娠结局亚组血清 TSP-1、PTX-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)

Tab. 3 Comparison of serum TSP-1 and PTX-3 levels in different subgroups of pregnancy outcomes

组 别	例数	TSP-1	PTX-3
妊娠结局良好亚组	109	1.40 ± 0.44	2.56 ± 0.59
妊娠结局不良亚组	39	1.93 ± 0.50	2.94 ± 0.65
t 值		6.224	3.360
P 值		<0.001	0.001

注: TSP-1. 血小板反应蛋白 1; PTX-3. 正五聚蛋白-3

胎盘早剥、新生儿窒息比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组不良妊娠结局总发生率为 26.35% (39/148), 高于对照组的 5.41% (8/148), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 24.306, P < 0.001$), 见表 4。

2.4 HDP 患者发生不良妊娠结局的 Logistic 多因素分析 以妊娠结局 (不良 = 1, 良好 = 0) 作为因变量, 以年龄、收缩压、舒张压、流产史 (有 = 1, 无 = 0)、入院孕周、分娩孕周、24 h 尿蛋白定量、血肌酐、血尿素氮、尿酸、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、γ-谷

氨酰转肽酶、血清 TSP-1、PTX-3 水平作为自变量(除流产史外赋值均为实际值),纳入 Logistic 回归模型,结果显示,血清 TSP-1、PTX-3 升高是 HDP 患者发生不良妊娠结局的危险因素($P < 0.01$),见表 5。

表 4 对照组与观察组不良妊娠结局发生率比较 [例(%)]

Tab. 4 Comparison of adverse pregnancy outcomes between the control group and the observation group

组别	例数	早产	产后出血	胎盘早剥	新生儿窒息	胎儿窘迫
对照组	148	2(1.35)	2(1.35)	1(0.68)	1(0.68)	2(1.35)
观察组	148	16(10.81)	4(2.70)	3(2.03)	4(2.70)	12(8.11)
χ^2 值		11.594	0.170	0.253	0.814	7.498
P 值		0.001	0.680	0.615	0.367	0.006

2.5 不良妊娠结局的 Logistic 回归模型的建立及评价

(1) 建立 Logistic 回归模型: $\text{logit}(P) = -6.384 + 1.251 \times \text{TSP-1} + 1.108 \times \text{PTX-3}$ 。(2) 评价 Logistic 回归模型总有效性: 似然卡方比 = 203.72, $DF = 8, P < 0.001$, 模型建立有效。Wald 检验结果显示, $\chi^2 = 315.73, DF = 7, P < 0.001$, 回归方程的系数差异有统计学意义。(3) 检验 Logistic 回归方程的拟合优度: 经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示, $\chi^2 = 4.629, DF = 5, P = 0.487$, 拟合度较好, 表明该模型对妊娠期高血压疾病患者发生不良妊娠结局有良好的预测效果。

2.6 ROC 曲线分析血清 TSP-1、PTX-3 评估不良妊娠结局价值 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 TSP-1、PTX-3 及二者联合评估 HDP 患者发生不良妊娠结局

的 AUC 分别为 0.799、0.798、0.906, 二者联合评估不良妊娠结局的效能高于单项指标 ($Z/P = 2.756/0.005, 2.741/0.004$), 见表 6、图 1。

表 6 血清 TSP-1、PTX-3 评估 HDP 患者发生不良妊娠结局的价值

Tab. 6 the value of serum TSP-1 and PTX-3 in evaluating adverse pregnancy outcomes in HDP patients

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
TSP-1	1.62 $\mu\text{g/L}$	0.799	0.725 ~ 0.860	0.692	0.762	0.454
PTX-3	2.63 $\mu\text{g/L}$	0.798	0.725 ~ 0.860	0.744	0.780	0.524
二者联合	—	0.906	0.847 ~ 0.948	0.898	0.798	0.696

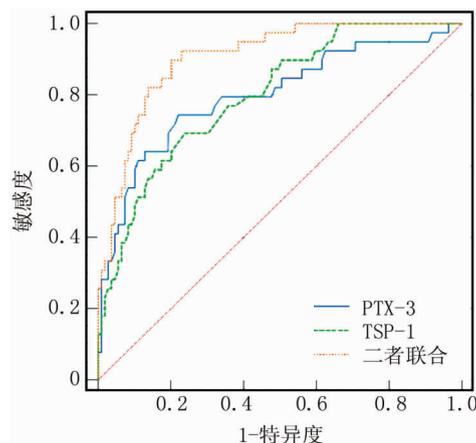


图 1 血清 TSP-1、PTX-3 评估 HDP 患者不良妊娠结局的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum TSP-1 and PTX-3 for evaluating adverse pregnancy outcome of HDP patients

表 5 HDP 患者发生不良妊娠结局的多因素分析

Tab. 5 Multifactor analysis of adverse pregnancy outcomes in HDP patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常数项	-6.384	—	—	—	—	—
年龄大	0.481	0.396	1.474	0.106	1.617	0.379 ~ 6.901
收缩压高	0.515	0.358	2.068	0.091	1.673	0.409 ~ 6.847
舒张压高	0.660	0.346	3.638	0.069	1.935	0.534 ~ 7.009
流产史	0.643	0.403	2.543	0.082	1.901	0.496 ~ 7.289
入院孕周低	-0.248	0.411	0.363	0.523	0.781	0.204 ~ 2.987
分娩孕周低	-0.218	0.352	0.384	0.506	0.804	0.215 ~ 3.006
24 h 尿蛋白定量高	0.584	0.325	3.231	0.072	1.794	0.402 ~ 8.002
血肌酐高	0.592	0.361	2.690	0.079	1.808	0.453 ~ 7.214
血尿素氮高	0.577	0.347	2.761	0.076	1.780	0.501 ~ 6.324
尿酸高	0.605	0.415	2.127	0.087	1.832	0.479 ~ 7.005
丙氨酸氨基转移酶高	0.480	0.408	1.381	0.112	1.615	0.388 ~ 6.725
天冬氨酸氨基转移酶高	0.391	0.347	1.271	0.153	1.479	0.369 ~ 5.926
γ -谷氨酰转肽酶高	0.447	0.352	1.615	0.099	1.564	0.391 ~ 6.257
血清 TSP-1 高	1.251	0.369	11.487	<0.001	3.493	1.864 ~ 6.544
血清 PTX-3 高	1.108	0.357	9.641	0.005	3.030	1.607 ~ 5.712

3 讨论

HDP 主要以全身小动脉痉挛为病理基础,患者出现血管腔狭窄,血管内皮功能受损,从而影响胎盘氧供,致使胎盘功能降低、胎儿生长发育受限,增加不良妊娠结局风险^[10-11]。王莉等^[12]研究结果显示,HDP 患者早产、剖宫产、胎盘早剥、胎儿窘迫、新生儿窒息、低体质量儿发生率高于正常对照组。俄洛吉等^[13]研究亦指出,孕妇合并 HDP 会增加低体质量儿、胎儿窘迫、新生儿窒息、围生儿死亡等风险。本研究结果显示,观察组早产、胎儿窘迫发生率高于对照组,与上述研究相符。目前已有学者构建了 HDP 不良结局的预测模型^[14],但由于患者个体化差异显著,能否通过客观生化检测指标预测 HDP 患者妊娠结局情况成为临床研究的重点。

TSP-1 是组织细胞外间质的重要成分,主要由纤维细胞、系膜细胞等分泌,具有抗血管生成的作用,同时参与血管内皮细胞的激活,促使机体血管活性物质及氧化代谢产物增加,甚至加剧局部氧化应激损伤^[15]。此外,TSP-1 还会促进炎性细胞因子富集,影响多形细胞的激活及趋化作用,诱导细胞凋亡,干扰血管新生^[16]。本研究中观察组血清 TSP-1 水平明显高于对照组,可能是因为 HDP 患者内皮细胞功能受损明显,子宫螺旋动脉血管平滑肌细胞大量增生,血管内皮遭到破坏,构成血管壁的细胞质缺乏,以上因素致使 TSP-1 呈现高表达,而 TSP-1 高表达进一步抑制新生血管形成,加剧胎盘组织缺血、缺氧。故推测 TSP-1 高表达可能会引发不良妊娠结局。李小敏等^[17]对妊娠期糖尿病孕妇分娩时胎盘组织 TSP-1 进行检测发现,其 TSP-1 表达阳性率高于正常胎盘组织,且 TSP-1 表达阳性会增加胎儿缺氧风险。范徐妃等^[18]对比早发型子痫前期患者治疗前后血清 TSP-1 水平发现,经有效治疗后患者血清 TSP-1 水平明显降低,患者新生血管形成环境得到有效改善,与本研究结果较为一致。PTX-3 是由脂肪细胞、单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞等在肿瘤坏死因子、白介素 1 等促炎因子刺激下产生,可长时间存在于体内,可反映机体炎症反应持续时间,同时参与血管炎性反应、动脉粥样硬化的发生等^[19-20]。此外,PTX-3 对成纤维细胞生长因子具有抑制作用,可干扰血管内皮修复并加剧局部组织损伤。胡丽芳等^[21]研究表明,妊娠期糖尿病患者血清 PTX-3 明显升高,且 PTX-3 水平升高是妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的独立危险因素,血清 PTX-3 预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.782。相关研究指出,妊娠期高血压、重度子痫前期患者的血清 PTX-3 呈异常高表

达^[22]。本研究对比 HDP 患者及正常孕妇血清 PTX-3 水平发现,HDP 患者血清 PTX-3 水平明显高于正常孕妇,分析其原因可能为 PTX 作为典型的急性期蛋白,可比 C 反应蛋白更迅速地反映出局部炎症反应和损伤,HDP 是低度慢性炎症反应过程,高血压状态下血管组成成分重新排布,损伤血管内皮,引发机体炎症反应。本研究结果显示,血清 TSP-1、PTX-3 升高是不良妊娠结局的危险因素。主要是因为血清 TSP-1、PTX-3 水平升高会导致胎盘组织新生血管受到抑制,刺激炎性细胞活性,内皮细胞凋亡加剧,加重胎盘组织缺血、缺氧状况,降低胎盘灌注,从而对胎儿生长、发育造成不利影响。另外基于血清 TSP-1、PTX-3 构建的风险模型评估不良妊娠结局的 AUC 值大于血清 TSP-1、PTX-3 单独评估值,可能原因在于,HDP 患者不良妊娠结局的病理机制均与机体炎症反应、血管内皮功能损伤有关,而血清 TSP-1、PTX-3 均参与炎症反应和血管重塑等过程,因此二者同时高表达会发挥协同效应,提高预测效能。

综上所述,HDP 患者血清 TSP-1、PTX-3 水平异常升高,不良妊娠结局发生率较高,基于血清 TSP-1、PTX-3 表达构建的风险模型对评估不良妊娠结局发生风险具有较高效能。但本研究未分析血清 TSP-1、PTX-3 在 HDP 患者发生不良妊娠结局中的具体交互作用,可作为今后研究的方向。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王茹:实施研究过程,论文撰写;邓乾葆:实施研究过程,资料搜集整理;张忠霞:实施研究过程,统计学分析;黄素静:实施研究过程,论文审核

参考文献

- [1] Pedersen DC, Bjerregaard LG, Nohr EA, et al. Associations of childhood BMI and change in BMI from childhood to adulthood with risks of hypertensive disorders in pregnancy [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112(5):1180-1187. DOI:10.1093/ajcn/nqaa187.
- [2] Makhija A, Khatik N, Raghunandan C. A randomized control trial to study the effect of integrated yoga on pregnancy outcome in hypertensive disorder of pregnancy [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2021, 43:101366. DOI:10.1016/j.ctcp.2021.101366.
- [3] O'Callaghan KM, Kiely M. Systematic review of vitamin D and hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Nutrients*, 2018, 10(3):294. DOI:10.3390/nu10030294.
- [4] 桑丹, 罗彩娟, 叶艺艺, 等. VEGF、VEGFR-2、TSP-1 在老年 T2DM 患者血清中的表达水平及其意义 [J]. *医学临床研究*, 2018, 35(4):679-681. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2018.04.018. Sang D, Luo CX, Ye YY, et al. Expression levels of VEGF, VEGFR-2, and TSP-1 in the serum of elderly T2DM patients and their significance [J]. *Medical Clinical Research*, 2018, 35(4):679-681. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2018.04.018.

- [5] 何云. 不同生化指标对妊娠糖尿病临床结局的预测意义[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(3): 266-269. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-878X. 2019. 03. 016.
He Y. Predictive significance of different biochemical indicators for clinical outcomes in gestational diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Reproductive Health, 2019, 30(3): 266-269. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-878X. 2019. 03. 016.
- [6] He D, Yan L. MiR-29b-3p aggravates cardiac hypoxia/reoxygenation injury via targeting PTX3 [J]. Cytotechnology, 2021, 73(1): 91-100. DOI: 10. 1007/s10616-020-00446-z.
- [7] Li H, Chang HM, Shi Z, et al. SNAIL Mediates TGF-beta 1-induced downregulation of pentraxin 3 expression in human granulosa cells[J]. Endocrinology, 2018, 159(4): 1644-1657. DOI: 10. 1210/en. 2017-03127.
- [8] 江国花, 谭小平, 钱莹, 等. 血清正五聚蛋白 3 与重度子痫前期心肝肾肾功能指标及妊娠结局的相关性研究[J]. 中国医学工程, 2020, 28(2): 79-81. DOI: 10. 19338/j. issn. 1672-2019. 2020. 02. 024.
Jiang GH, Tan XP, Qian Y, et al. Correlation of serum orthopentameric protein 3 with cardiac, hepatic and renal functional parameters and pregnancy outcome in severe preeclampsia[J]. China Medical Engineering, 2020, 28(2): 79-81. DOI: 10. 19338/j. issn. 1672-2019. 2020. 02. 024.
- [9] Kattah A, Parashuram S, Milic NM, et al. Cohort profile: the olmsted county hypertensive disorders of pregnancy (HDP) cohort using the rochester epidemiology project [J]. BMJ Open, 2022, 12(4): e055057. DOI: 10. 1136/bmjopen-2021-055057.
- [10] Magun E, DeFilippis EM, Noble S, et al. Cardiovascular care for pregnant women with cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(18): 2102-2113. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2020. 08. 071.
- [11] Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, et al. High body mass index and hypercholesterolemia; risk of hypertensive disorders of pregnancy[J]. Obstetrics and Gynecology, 2019, 94(4): 543-550. DOI: 10. 1016/s0029-7844(99)00400-7.
- [12] 王莉, 赵霞, 吴莎, 等. 妊娠期高血压疾病 300 例妊娠结局分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(5): 588-591. DOI: 10. 19538/j. fk2021050120.
Wang L, Zhao X, Wu S, et al. Analysis of pregnancy outcomes in 300 cases of hypertensive disorders during pregnancy[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2021, 37(5): 588-591. DOI: 10. 19538/j. fk2021050120.
- [13] 俄洛吉, 张长存, 王桂花, 等. 2007—2016 年西宁地区妊娠期高血压疾病发病情况、危险因素及妊娠结局的调查[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(3): 642-644. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2018. 03. 55.
Oloj, Zhang CC, Wang GH, et al. Investigation of the incidence of hypertensive disorders in pregnancy, risk factors and pregnancy outcomes in Xining from 2007 to 2016[J]. China Maternal and Child Health Care, 2018, 33(3): 642-644. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2018. 03. 55.
- [14] 孙芳璨, 韩冰, 陈友国, 等. 妊娠期高血压疾病不良结局预测模型的构建及验证[J]. 中华围产医学杂志, 2022, 25(3): 169-178. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113903-20210623-00575.
Sun FC, Han B, Chen YG, et al. Construction and validation of an adverse outcome prediction model for hypertensive disorders in pregnancy[J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2022, 25(3): 169-178. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113903-20210623-00575.
- [15] Viklund F, Hallingström M, Kacerovsky M, et al. Protein concentrations of thrombospondin-1, MIP-1 β , and S100A8 suggest the reflection of a pregnancy clock in mid-trimester amniotic fluid[J]. Reprod Sci, 2020, 27(12): 2146-2157. DOI: 10. 1007/s43032-020-00229-z.
- [16] Sun S, Dong H, Yan T, et al. Role of TSP-1 as prognostic marker in various cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1): 139. DOI: 10. 1186/s12881-020-01073-3.
- [17] 李小敏, 李娜. TSP-1 和 TGF- β_1 在妊娠期糖尿病胎盘组织中的意义及与胎儿缺氧的关系[J]. 中国医学创新, 2020, 17(7): 108-112. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2020. 07. 027.
Li XM, Li N. Significance of TSP-1 and TGF- β_1 in placental tissues of gestational diabetes mellitus and the relationship with fetal hypoxia[J]. Chinese Medical Innovation, 2020, 17(7): 108-112. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2020. 07. 027.
- [18] 范徐妃, 廖志梅, 郑秀娟, 等. 血清和胎盘组织 TSP-1、Endoglin 表达与早发型子痫前期血管生成的相关性[J]. 中国妇幼保健研究, 2019, 30(2): 186-189. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5293. 2019. 02. 012.
Fan XF, Liao ZM, Zheng XJ, et al. Correlation of TSP-1 and Endoglin expression in serum and placental tissues with preterm pre-eclampsia angiogenesis[J]. China Maternal and Child Health Research, 2019, 30(2): 186-189. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5293. 2019. 02. 012.
- [19] Jeon J, Lee Y, Yu H, et al. Pseudomonas aeruginosa DnaK stimulates the production of pentraxin 3 via TLR4-dependent NF- κ B and ERK signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4652. DOI: 10. 3390/ijms22094652.
- [20] Temelli B, Yetkin Ay Z, Savas HB, et al. Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface area [J]. J Appl Oral Sci, 2018, 26: e20170322. DOI: 10. 1590/1678-7757-2017-0322.
- [21] 胡丽芳, 武李岚, 严倩. 血清 VAP-1、PTX-3、PANDER 在妊娠期糖尿病患者中的水平变化及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 14-17, 22. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2022. 01. 003.
Hu LF, Wu LL, Yan Q. Changes in the levels of serum VAP-1, PTX-3 and PANDER in patients with gestational diabetes and their clinical significance[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2022, 43(1): 14-17, 22. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2022. 01. 003.
- [22] 刘伟, 赵丹, 刘倩, 等. 维生素 E 低相对分子质量肝素联合硫酸镁对早发型重度子痫前期患者核因子 κ B 正五聚蛋白 3 水平及围生结局的影响[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(23): 2797-2799. DOI: 10. 3969/j. issn. 0253-9926. 2018. 23. 007.
Liu W, Zhao D, Liu Q, et al. Effects of vitamin E low relative molecular mass heparin combined with magnesium sulfate on nuclear factor κ B orthopentameric protein 3 levels and perinatal outcomes in patients with early-onset severe preeclampsia [J]. Shanxi Journal of Medicine, 2018, 47(23): 2797-2799. DOI: 10. 3969/j. issn. 0253-9926. 2018. 23. 007.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.011

病理妊娠专题

子痫前期孕妇血清 FGF5、TF 水平与妊娠不良结局的关系

崔张霞, 张娜

基金项目: 陕西省教育厅专项科研计划项目(19JK0224)

作者单位: 712000 陕西咸阳, 陕西中医药大学第二附属医院产科

通信作者: 张娜, E-mail: zhyxbj01@163.com

【摘要】目的 探究子痫前期孕妇血清成纤维细胞生长因子 5 (FGF5)、组织因子(TF)水平与妊娠不良结局的相关性。**方法** 选取 2017 年 1 月—2022 年 3 月在陕西中医药大学第二附属医院产科就诊的子痫前期孕妇 72 例为观察组,根据患者病情严重程度分为轻度亚组 40 例和重度亚组 32 例,并根据子痫前期患者妊娠结局分为不良妊娠结局亚组 22 例和妊娠结局良好亚组 50 例。另选择同期医院产科健康的单胎妊娠孕妇 78 例作为健康对照组。实时定量 PCR 法检测血清 FGF5 表达水平,酶联免疫吸附法测定血清 TF 水平,采用全自动凝血仪检测血浆中活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT)、血小板(PLT)水平。Pearson 法分析子痫前期患者血清 FGF5、TF 与血浆凝血指标的相关性。Logistic 回归分析影响子痫前期孕妇不良妊娠结局的独立危险因素。**结果** 与健康对照组比较,观察组血清 FGF5、TF 表达水平升高($t/P = 19.916 / < 0.001, 14.530 / < 0.001$)。与轻度亚组比较,重度亚组血清 FGF5、TF 表达水平升高($t/P = 5.624 / < 0.001, 6.938 / < 0.001$)。与妊娠结局良好亚组比较,不良妊娠结局亚组 APTT、PT、PLT 水平降低($t/P = 12.202 / < 0.001, 4.294 / < 0.001, 78.325 / < 0.001$),Fib、FGF5、TF 表达水平升高($t/P = 6.436 / < 0.001, 10.600 / < 0.001, 12.562 / < 0.001$)。Pearson 分析显示,子痫前期患者血清 FGF5、TF 与 APTT、PT、PLT 呈负相关(FGF5: $r = -0.386, -0.416, -0.463$; TF: $r = -0.394, -0.434, -0.459$, P 均 < 0.001),与 Fib 呈正相关($r = 0.447, 0.428$, P 均 < 0.001)。Logistic 回归分析显示,FGF5 高、TF 高、Fib 高、PLT 低是子痫前期孕妇不良妊娠结局的独立危险因素[OR(95% CI) = 2.432(1.577 ~ 3.750)、2.203(1.494 ~ 3.248)、1.957(1.169 ~ 3.277)、2.018(1.327 ~ 3.069), $P < 0.05$]。**结论** 子痫前期孕妇血清 FGF5、TF 表达水平显著升高,是子痫前期孕妇不良妊娠结局的独立危险因素。

【关键词】 子痫前期;成纤维细胞生长因子 5;组织因子;不良妊娠结局;相关性**【中图分类号】** R714.25 **【文献标识码】** A

Relationship between serum FGF5, TF levels and adverse pregnancy outcome in pre-eclampsia pregnant women *Cui Zhangxia, Zhang Na. Department of Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Province, Xiayang 712000, China*

Corresponding author: Zhang Na, E-mail: zhyxbj01@163.com

Funding program: Special Scientific Research Plan Project of Shaanxi Provincial Department of Education (19JK0224)

【Abstract】 Objective To explore the correlation between the levels of serum fibroblast growth factor 5 (FGF5), tissue factor (TF) and adverse pregnancy outcome in pre-eclampsia pregnant women. **Methods** Seventy-two pregnant women with preeclampsia who were examined and delivered in the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to March 2022 were selected as the observation group. According to the severity of the patient's condition, they were divided into mild subgroup of 40 cases and severe subgroup of 32 cases. According to the pregnancy outcome of preeclampsia patients, they were divided into poor pregnancy outcome subgroup of 22 cases and good pregnancy outcome subgroup of 50 cases. In addition, 78 singleton pregnant women with healthy obstetrics in the same period were selected as the healthy control group. The expression level of serum FGF5 was detected by real-time quantitative PCR, the level of serum TF was determined by enzyme-linked immunosorbent assay, and the level of activated partial prothrombin time (APTT), fibrinogen (FIB), prothrombin time (PT), and platelet (PLT) in plasma were detected by automatic hemagglutination instrument. Pearson method was used to analyze the correlation between serum FGF5, TF and

plasma coagulation index in patients with preeclampsia. Logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors affecting the adverse pregnancy outcome of pre-eclampsia pregnant women. **Results** Compared with the healthy control group, the expression level of serum FGF5 and TF in the observation group increased ($t/P=19.916/ <0.001$, $14.530/ <0.001$). Compared with mild subgroup, the expression level of serum FGF5 and TF in severe subgroup increased ($t/P=5.624/ <0.001$, $6.938/ <0.001$). Compared with the subgroup with good pregnancy outcome, the levels of APTT, PT and PLT in the subgroup with poor pregnancy outcome decreased ($t/P=12.202/ <0.001$, $4.294/ <0.001$, $78.325/ <0.001$), and the expression levels of FIB, FGF5 and TF increased ($t/P=6.436/ <0.001$, $10.600/ <0.001$, $12.562/ <0.001$). Pearson analysis showed that serum FGF5 and TF were negatively correlated with APTT, PT and PLT (FGF5 $r=-0.386$, -0.416 , -0.463 ; TF: $r=-0.394$, -0.434 , -0.459 , $P<0.001$), and positively correlated with FIB ($r=0.447$, 0.428 , $P<0.001$). Logistic regression analysis showed that high FGF5, high TF, high FIB and low PLT were independent risk factors for adverse pregnancy outcome in pre-eclampsia pregnant women [$OR(95\% CI)=2.432(1.577-3.750)$, $2.203(1.494-3.248)$, $1.957(1.169-3.277)$, $2.018(1.327-3.069)$, $P<0.05$]. **Conclusion** The expression level of serum FGF5 and TF in pre-eclampsia pregnant women was significantly increased, which was an independent risk factor for adverse pregnancy outcome in pre-eclampsia pregnant women.

[Key words] Preeclampsia; Fibroblast growth factor 5; Tissue factor; Adverse pregnancy outcomes; Correlation

子痫前期是妊娠期常见的妊娠疾病,临床特征为高血压、蛋白尿等,如不尽早治疗,将发展为子痫,严重影响产妇及胎儿的生命^[1]。相关研究报道,初产妇产前子痫前期发病率为 3% ~ 8%,存在子痫前期病史的经产妇产前子痫前期再发生率为 10% ~ 65%^[2]。子痫前期会导致孕妇血压上升,引起孕妇发生抽搐、全身痉挛,甚至导致胎盘早剥、胎儿生长受限等,造成围产期胎儿死亡^[3]。因此,发现与子痫前期孕妇妊娠结局相关的指标是临床研究要点。子痫前期发病机制尚不清楚,有学者认为子痫前期与胎盘灌注不足、血管内皮功能障碍、凝血功能异常等密切相关^[4]。成纤维细胞生长因子 5 (fibroblast growth factor 5, FGF5) 是成纤维细胞生长因子之一, Ren 等^[5] 研究报道,原发性高血压患者外周血中 FGF5 表达水平显著上升。组织因子 (tissue factor, TF) 是血管内皮下层及周围组织的组成成分,在降低血管损伤后出血反应中发挥关键作用^[6]。赵会荣等^[7] 研究报道,TF 在妊娠期高血压患者血清中表达水平显著上升。基于此,本研究探究子痫前期孕妇血清 FGF5、TF 水平与妊娠不良结局相关性,早期分析孕妇妊娠结局,有利于早期对孕妇行干预措施,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月—2022 年 3 月在陕西中医药大学第二附属医院产检及分娩的子痫前期孕妇 72 例作为观察组,均为单胎妊娠,参照“妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)”^[8] 中对子痫前期病情严重程度判断标准,将患者分为轻度亚组 ($n=40$) 和重度亚组 ($n=32$)。另选择同期医院产科健康的单胎妊娠孕妇 78 例作为健康对照组,2 组年龄、孕周、BMI、孕次、产次比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可

比性,见表 1。本研究通过医院伦理委员会批准(2016-01205),受试者及其家属对本研究均知情同意并自愿签署知情同意书。

表 1 健康对照组与观察组孕妇基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of basic data between healthy control group and observation group

项 目	健康对照组 ($n=78$)	观察组 ($n=72$)	t 值	P 值
年龄(岁)	31.50 ± 4.26	32.50 ± 4.18	1.449	0.075
孕周(周)	29.16 ± 3.41	29.05 ± 3.56	0.193	0.424
BMI(kg/m ²)	23.87 ± 1.98	23.82 ± 2.02	0.153	0.879
孕次(次)	2.26 ± 0.41	2.21 ± 0.42	0.738	0.462
产次(次)	1.51 ± 0.64	1.52 ± 0.45	0.110	0.913

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1)符合第 8 版《妇产科学》关于子痫前期诊断标准^[9];(2)孕前月经周期规律;(3)在本院分娩。排除标准:(1)有先兆流产史;(2)妊娠期糖尿病、原发性高血压患者;(3)免疫性疾病、肝肾功能严重不全者;(4)人工授精或试管婴儿的孕妇。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 实时定量 PCR 法检测血清中 FGF5 表达水平:子痫前期患者在入组次日,健康对照组孕妇在产检当日早上抽取空腹静脉血 4 ml, 4 000 r/min 离心,取血清保存于 -80℃ 备测。用 RNA 提取试剂盒(日本 Takara 公司)提取总 RNA,依据 PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser(日本 Takara 公司)指导书反转录得到 cDNA。采用 StepOne Plus 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)对血清中 FGF5 及内参 GAPDH 进行扩增反应。FGF5 引物序列:上游引物 5'-CCCACGAAGCCAGTGTGTTA-3', 下游引物 5'-

ATCGCGGACGCATAGGTATT-3'。GAPDH 引物序列:上游引物 5'-AAGGTCATCCCAGAGCTGAA-3',下游引物 5'-CTGCTTACCACCTTCTTGA-3'。反应条件:95℃ 5 min,95℃ 30 s,56℃ 30 s,72℃ 30 s,36 个循环。FGF5 相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算。

1.3.2 血清 TF 水平检测:上述血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 TF 水平,试剂盒购于英国 abcam 公司,利用酶标仪(美国 Thermo Scientific 公司)于 450 nm 处测定吸光度,计算血清 TF 水平。

1.3.3 凝血功能指标检测:收集子痫前期患者在入组次日清晨空腹静脉血 3 ml。采用全自动凝血仪(美国 Beckman Coulter 公司)检测血浆中活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen,Fib)、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、血小板(platelets,PLT)水平。

1.3.4 随访情况:随访所有子痫前期患者至妊娠结束,记录围生儿预后情况,不良妊娠结局包括孕妇不良结局及胎儿、新生儿不良结局。孕妇不良结局:发展为子痫、重要器官衰竭、胎盘早剥、死亡等;胎儿不良结局:生长受限、羊水过少、死胎等;新生儿不良结局:新生儿窒息、死亡等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 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 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Pearson 法分析子痫前期患者血清 FGF5、TF 与凝血指标的相关性;Logistic 回归分析影响子痫前期孕妇不良妊娠结局的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 FGF5、TF 水平比较 与健康对照组比较,观察组血清 FGF5、TF 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 健康对照组与观察组血清 FGF5、TF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum FGF5 and TF expression levels between healthy control group and observation group

组别	例数	FGF5	TF (ng/L)
健康对照组	78	1.02 ± 0.23	139.06 ± 14.07
观察组	72	2.11 ± 0.42	173.18 ± 19.08
<i>t</i> 值		19.916	14.530
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 轻度亚组与重度亚组血清 FGF5、TF 水平比较 与轻症亚组比较,重症亚组血清 FGF5、TF 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

表 3 轻度亚组与重度亚组血清 FGF5、TF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum FGF5 and TF expression levels between mild and severe subgroups

组别	例数	FGF5	TF (ng/L)
轻度亚组	40	1.86 ± 0.37	161.86 ± 18.06
重度亚组	32	2.43 ± 0.49	187.34 ± 20.35
<i>t</i> 值		5.624	6.938
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 不良妊娠结局亚组和妊娠结局良好亚组临床资料比较 本组子痫患者中,不良妊娠结局 22 例,妊娠结局良好 50 例。与妊娠结局良好亚组比较,不良妊娠结局亚组 APTT、PT、PLT 水平降低($P < 0.01$),Fib、FGF5、TF 表达水平升高($P < 0.01$),见表 4。

表 4 妊娠结局良好亚组和不良妊娠结局亚组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of clinical data between subgroups with good pregnancy outcome and subgroups with bad pregnancy outcome

项目	妊娠结局良好亚组 (<i>n</i> = 50)	不良妊娠结局亚组 (<i>n</i> = 22)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	32.44 ± 4.11	32.65 ± 4.34	0.196	0.422
BMI(kg/m ²)	23.71 ± 1.97	24.08 ± 2.13	0.716	0.476
孕周(周)	29.03 ± 3.54	29.10 ± 3.61	0.077	0.469
APTT(s)	35.26 ± 1.34	30.27 ± 2.08	12.202	<0.001
PT(s)	11.62 ± 1.27	10.26 ± 1.16	4.294	<0.001
Fib(g/L)	3.64 ± 0.57	4.62 ± 0.65	6.436	<0.001
PLT(×10 ⁹ /L)	188.24 ± 2.03	145.47 ± 2.36	78.325	<0.001
FGF5	1.75 ± 0.34	2.94 ± 0.61	10.600	<0.001
TF(ng/L)	154.27 ± 17.16	216.17 ± 23.44	12.562	<0.001

2.4 子痫前期孕妇血清 FGF5、TF 与血浆凝血指标相关性分析 Pearson 分析显示,子痫前期患者血清中 FGF5、TF 与 APTT、PT、PLT 呈负相关($P < 0.01$),与 Fib 呈正相关($P < 0.01$),见表 5。

表 5 血清 FGF5、TF 与血浆凝血指标相关性分析

Tab. 5 Correlation analysis of serum FGF5, TF and plasma coagulation index

项目	统计值	APTT	PT	Fib	PLT
FGF5	<i>r</i> 值	-0.386	-0.416	0.447	-0.463
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TF	<i>r</i> 值	-0.394	-0.434	0.428	-0.459
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 Logistic 回归分析影响不良妊娠结局的独立危险因素 将子痫前期患者妊娠结局作为因变量(妊娠结局良好 = 0, 不良妊娠结局 = 1),将 FGF5、TF、APTT、

PT、Fib、PLT 作为自变量, Logistic 回归分析显示, FGF5 高、TF 高、Fib 高、PLT 低是子痫前期孕妇不良妊娠结局的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 Logistic 回归分析影响不良妊娠结局的独立危险因素

Tab. 6 Logistic regression analysis of independent risk factors affecting adverse pregnancy outcome

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
APTT 低	0.366	0.273	1.798	0.179	1.442	0.844 ~ 2.462
PT 低	0.32	0.291	1.074	0.300	1.352	0.764 ~ 2.392
Fib 高	0.671	0.263	6.517	0.011	1.957	1.169 ~ 3.277
PLT 低	0.702	0.214	10.764	0.001	2.018	1.327 ~ 3.069
FGF5 高	0.889	0.221	16.171	<0.001	2.432	1.577 ~ 3.750
TF 高	0.789	0.198	15.912	<0.001	2.203	1.494 ~ 3.248

3 讨论

子痫前期早期表现为全身血管痉挛, 血管阻力和血压迅速上升, 随时可能危害孕妇生命安全, 若病情严重时未立即终止妊娠, 易导致不良妊娠结局, 如胎儿生长受限、死产等^[10]。子痫前期孕妇由于体内血管内皮损伤及小血管痉挛引起凝血功能发生显著变化, 机体处于高凝状态^[11-12]。孕妇凝血系统异常最直接的表现是凝血指标异常, 凝血系统异常易引起整个循环系统出现不同程度的供血障碍, 机体组织器官也发生供血障碍, 组织血氧供应不足, 给孕妇带来较大的危险^[13]。因此, 寻找可靠的检测指标预测子痫前期孕妇妊娠结局, 有利于早期对孕妇行干预措施。

目前, 大部分学者认为子痫前期发病的基础是妊娠期孕妇凝血功能的改变^[14]。APTT、PT 水平低表示子痫前期孕妇处于高凝状态, 易发生微血栓、微血管堵塞。Fib 直接参与凝血过程, 其水平升高说明机体纤溶活性降低, 形成血栓的风险增加; 另外, Fib 可促进血小板聚集、黏附, 导致血管内皮细胞损伤^[13]。妊娠合并血小板减少通常会引起患者贫血、胎儿早产、新生儿贫血等不良后果, 严重时威胁母婴生命^[15]。本研究显示, 与妊娠结局良好亚组相比, 不良妊娠结局亚组血浆 APTT、PT、PLT 水平降低, 血浆 Fib 水平升高, 提示子痫前期患者存在凝血功能亢进、抗凝血功能降低, 患者处于血管内凝血的高凝期^[16]。

本研究显示, 观察组血清 FGF5、TF 水平显著高于健康对照组, 重度亚组血清 FGF5、TF 水平明显高于轻度亚组, 提示血清 FGF5、TF 可能影响子痫前期发生及发展。本研究显示, 不良妊娠结局亚组血清 FGF5、TF 水平显著高于妊娠结局良好亚组, 提示血清 FGF5、TF 可能影响子痫前期妊娠结局。TF 是组织凝血活酶或

凝血因子 I, 是生理性凝血级联反应的主要启动因子, 血管内皮损伤时可大量释放入血, 启动凝血过程, 促使血栓形成^[17]。TF 在生理和病理性止血过程中作为机体内最强的促凝物质之一, 在外源性凝血途径中, 与凝血因子 VI、凝血因子 X 结合并使其激活, 促进凝血酶原生成凝血酶, 进而启动血液凝固级联反应^[18]。赵会荣等^[7]研究显示, 妊娠高血压患者血清中 TF 与 APTT、PT 呈密切负相关。FGF5 属于成纤维细胞生长因子 (FGF) 家族, FGF5 由 268 个氨基酸组成, 具有 28 个高度保守的氨基酸残基, 其中 10 个高度保守的氨基酸残基可与 FGF 受体结合^[19]。全基因组关联分析报告显示, FGF5 基因内部是原发性高血压的易感区域^[20]。另外有研究报道, FGF5 可促进人主动脉内皮细胞 (HAEC) 的血管生成, 且 HAEC 中的血管内皮生长因子 (VEGF)-A 可刺激 FGF5 表达水平显著升高^[21]。本研究进一步发现, 子痫前期患者 FGF5、TF 与 APTT、PT、PLT、Fib 密切相关, 提示血清 FGF5、TF 可能通过影响子痫前期患者体内凝血功能进而影响子痫前期孕妇妊娠结局。Logistic 回归分析显示, FGF5 高、TF 高、Fib 高、PLT 低是子痫前期孕妇不良妊娠结局的独立危险因素, 提示除 Fib、PLT 外, FGF5、TF 也是子痫前期孕妇不良妊娠结局的独立危险因素。

综上所述, 子痫前期孕妇血清 FGF5、TF 水平显著升高, 是子痫前期孕妇不良妊娠结局的独立危险因素。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

崔张霞: 研究设计, 论文撰写; 张娜: 资料收集, 数据分析, 论文修改

参考文献

- [1] 刘丽园, 陈晓燕, 唐玲. 子痫前期患者抗磷脂抗体水平与妊娠结局的关系研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2019, 30(7): 807-810. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2019.07.007.
- [2] 庄彩霞, 刘俊涛, 高劲松. 中国人群子痫前期发病率和临床危险因素分析[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(4): 336-341. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2019.04.003.
- [3] 易善, 何雪仪, 吴锦华. 重度子痫前期产妇产后乳酸脱氢酶、血红蛋白水平与妊娠结局及产后效能感关系探讨[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(11): 1454-1456. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.11.012.
- [4] 方章华, 秦田瑞, 邓晨晨, 等. 凝血、血小板及生化指标对重度子痫前期的辅助诊断价值研究[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(12): 936-940. DOI: 1003-6946(2020)12-0936-05.
- [5] Ren Y, Jiao X, Zhang L. Expression level of fibroblast growth factor 5 (FGF5) in the peripheral blood of primary hypertension and its clinical significance[J]. Saudi J Biol Sci, 2018, 25(3): 469-473. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.11.043.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.012

病理妊娠专题

妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 水平与血脂、甲状腺功能和妊娠结局的关系

沈娟娟, 哈丽亚·哈力木别克, 王登兰, 蔡珏瑾, 木克达思·艾合买提

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2019D01C238)

作者单位: 830063 乌鲁木齐, 新疆医科大学第二附属医院产科

通信作者: 哈丽亚·哈力木别克, E-mail: wangdenglan888@163.com

【摘要】目的 探讨妊娠期亚临床甲状腺功能减退(SCH)患者血清白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)表达与血脂、甲状腺功能和妊娠结局的关系。**方法** 选择2018年3月—2020年9月新疆医科大学第二附属医院产科收治妊娠期SCH患者52例作为观察组,并根据妊娠结局分为妊娠正常亚组42例、妊娠不良亚组10例,另选择同期非SCH孕妇35例作为对照组。观察比较各组孕妇血清IL-6、TNF- α 、IGF-1水平及血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、空腹血糖(FPG)、肾功能[血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、尿酸(UA)]和甲状腺功能指标[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺激素(FT₄)],分析SCH孕妇血清IL-6、TNF- α 、IGF-1水平与血脂、甲状腺功能的关系。**结果** 与对照组比较,观察组孕妇血清IL-6、TNF- α 、TC、TG、LDL-C、TSH水平均明显升高($t/P=4.697/<0.001$ 、 $5.815/<0.001$ 、 $2.311/0.023$ 、 $2.214/0.030$ 、 $3.168/0.002$ 、 $2.245/0.027$),而IGF-1水平明显降低($t/P=2.959/0.004$);2组HDL-C、FPG、BUN、Scr、UA、FT₄、FT₃比较差异无统计学意义($P>0.05$)。妊娠不良亚组孕妇血清IL-6、TNF- α 水平明显高于妊娠正常亚组($t/P=2.706/0.009$ 、 $2.105/0.040$),而IGF-1水平明显低于妊娠正常亚组($t/P=2.335/0.024$)。Pearson相关分析结果显示,血清IL-6、TNF- α 均与TC、TG、LDL-C、HDL-C、TSH、FT₄、FT₃水平呈正相关,IGF-1与TSH呈负相关(P 均 <0.05)。**结论** 妊娠期SCH患者血清IL-6、TNF- α 水平升高,IGF-1水平降低,且与血脂、甲状腺功能及妊娠不良结局有关。

【关键词】 亚临床甲状腺功能减退,妊娠期;白介素-6;肿瘤坏死因子- α ;胰岛素样生长因子-1;血脂;甲状腺功能;妊娠结局;相关性

【中图分类号】 R581.2;R714.256

【文献标识码】 A

Relationship between serum IL-6, TNF- α , IGF-1 levels and blood lipids, thyroid function and pregnancy outcome in patients with subclinical hypothyroidism during pregnancy

Shen Juanjuan, Haliya Halimubieke, Wang Denglan, Cai Juejin, Mukedasi Aihemaiti. Department of Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830063, China

Corresponding author: Haliya Halimubieke, E-mail wangdenglan888@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2019D01C238)

【Abstract】 Objective To investigate the serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with subclinical hypothyroidism (SCH) during pregnancy. The relationship between the expression of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and blood lipid, thyroid function and pregnancy outcome. **Methods** From March 2018 to September 2020, 52 patients with SCH were selected as the observation group in the Obstetrics Department of the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, and were divided into 42 normal pregnancy subgroups and 10 poor pregnancy subgroups according to the pregnancy outcome. In addition, 35 non-SCH pregnant women in the same period were selected as the control group. Observe and compare the serum IL-6 and TNF- α of pregnant women in each group, IGF-1 level and blood lipid [total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], fasting blood glucose (FPG), renal function [blood urea nitrogen (BUN), creatinine (SCR), uric acid (UA)] and thyroid function indicators [thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT₃), free thyroid hormone (FT₄)]. Analysis of serum IL-6 and TNF- α in pregnant women with SCH, the relationship between IGF-1 level and blood

lipid, thyroid function. **Results** Compared with the control group, the serum IL-6 and TNF- α of pregnant women in the observation group, the levels of TC, TG, LDL-C and TSH increased significantly ($t/P=4.697/ <0.001$, $5.815/ <0.001$, $2.311/0.023$, $2.214/0.030$, $3.168/0.002$, $2.245/0.027$), while the levels of IGF-1 decreased significantly ($t/P=2.959/0.004$); There was no significant difference in HDL-C, FPG, BUN, SCR, UA, FT₄ and FT₃ between the two groups ($P>0.05$). Serum IL-6 and TNF- α of pregnant women in poor pregnancy subgroup The level of IGF-1 was significantly higher than that of normal pregnancy subgroup ($t/P=2.706/0.009$, $2.105/0.040$), while the level of IGF-1 was significantly lower than that of normal pregnancy subgroup ($t/P=2.335/0.024$). Pearson correlation analysis showed that serum IL-6 and TNF- α were positively correlated with TC, TG, LDL-C, HDL-C, TSH, FT₄, FT₃ levels, while IGF-1 was negatively correlated with TSH ($P<0.05$). **Conclusion** The level of serum IL-6 and TNF- α in patients with SCH increased and the level of IGF-1 decreased, which was related to blood lipid, thyroid function and adverse pregnancy outcome.

【Key words】 Subclinical hypothyroidism, pregnancy; Interleukin-6; Tumor necrosis factor- α ; Insulin-like growth factor-1; Blood lipid; Thyroid function; Pregnancy outcomes; Correlation

亚临床甲状腺功能减退症(简称亚临床甲减)(subclinical hypothyroidism, SCH)是妊娠期女性常见的内分泌代谢疾病,临床上虽无明显症状,但以血清促甲状腺激素(TSH)升高而游离甲状腺素正常为主要病理特点^[1];多数认为,妊娠期 SCH 不及时干预可引起患者自然流产、早产、妊娠高血压和胎儿生长受限等多种母婴不良结局^[2-3]。目前,左旋甲状腺素(LT4)是妊娠期 SCH 患者治疗的首选,但接受治疗的患者比例并不理想^[4]。因此,寻找准确、有效的早期筛查指标对妊娠期 SCH 治疗具有重要意义。既往研究表明,炎症反应及自身免疫反应在 SCH 发生过程中起着重要作用^[5-6]。血清白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)被报道在 SCH 合并妊娠期糖尿病的发病中起着重要作用^[7],但其与妊娠期 SCH 的研究未见报道。本研究观察妊娠期 SCH 患者血清 IL-6、TNF- α 和 IGF-1 变化,分析其与血脂、甲状腺功能和妊娠结局的关系,以期对妊娠期 SCH 早期诊断和治疗提供新线索,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2018 年 3 月—2020 年 9 月新疆医科大学第二附属医院产科收治 SCH 患者 52 例作为观察组,年龄 22~38(31.65 \pm 3.02)岁;孕周 22~41(36.26 \pm 3.10)周;孕次 0~2 次。同期选取非 SCH 孕妇 35 例作为对照组,年龄 20~39(32.16 \pm 3.85)岁;孕周 20~40(35.50 \pm 3.35)周;孕次 0~2 次。观察组根据妊娠结局分为妊娠不良亚组 10 例[年龄 24~37(31.85 \pm 3.14)岁;孕周 24~42(37.25 \pm 3.11)周]和妊娠正常亚组 42 例[年龄 22~36(31.15 \pm 2.98)岁;孕周 22~40(36.12 \pm 3.01)周]。2 组孕妇年龄、孕周和孕次等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(KY20180207008),孕妇及家属知情同意并签署知情

同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合妊娠期亚临床甲减的诊断标准^[8]且检查确诊;②均为单胎妊娠。(2)排除标准:①有服药史者;②合并有肿瘤、心脏、肝脏、高血压和糖尿病等疾病者;③有精神疾病者;④有下丘脑或垂体疾病者;⑤有血液系统疾病、自身免疫系统疾病及凝血功能障碍者;⑥临床资料不全、依从性较差,不愿参与本项研究者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 IL-6、TNF- α 及 IGF-1 检测:采集孕妇入院翌日清晨空腹肘静脉血 5 ml,离心收集上层血清,置于 -80℃ 下保存备用。上述血清采用 ELISA 法检测 IL-6、TNF- α 、IGF-1 水平,IL-6、TNF- α ELISA 试剂盒购自南京建成生物工程公司,IGF-1 ELISA 试剂盒购自德国 DRG 公司。

1.3.2 血糖、血脂检测:采用 DXC800 型美国 Beckman Coulter 自动生化仪测定血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)。

1.3.3 肾功能指标检测:血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)和尿酸(UA)采用日立 7600-020 型全自动生化分析仪检测。

1.3.4 甲状腺功能指标检测:采用 Roche cobase 601 电化学发光法测定血清 TSH、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)和游离甲状腺激素(FT₄)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 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 Pearson 检验进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 IL-6、TNF- α 和 IGF-1 水平比较 与对

对照组比较, 观察组孕妇血清 IL-6、TNF- α 水平明显升高, 而 IGF-1 水平明显降低 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 对照组与观察组孕妇血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Serum IL-6 and TNF of pregnant women in control group and observation group- α 、IGF-1 level comparison

组别	例数	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IGF-1 (μ g/L)
对照组	35	66.16 \pm 4.84	306.07 \pm 34.53	33.60 \pm 3.17
观察组	52	71.40 \pm 5.27	368.07 \pm 56.29	30.92 \pm 4.68
<i>t</i> 值		4.697	5.815	2.959
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.004

2.2 2 组不良结局发生情况及不同妊娠结局亚组血清 IL-6、TNF- α 和 IGF-1 水平比较 对照组孕妇出现早产、妊娠期高血压、胎儿生长受限、低出生体重各 1 例; 观察组孕妇出现流产 3 例, 早产 2 例, 妊娠期高血压 1 例, 妊娠期糖尿病 3 例, 胎儿生长受限 3 例, 低出生体重 4 例; 观察组孕妇妊娠不良结局总发生率为 30.77% (16/52), 明显高于对照组的 11.43% (4/35) ($\chi^2/P = 4.420/0.036$)。在 52 例妊娠期亚临床甲减患者中妊娠结局正常者有 42 例, 妊娠结局不良者 10 例; 与妊娠正常亚组比较, 妊娠不良亚组患者血清 IL-6、TNF- α 水平明显升高, 而 IGF-1 水平明显降低 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 亚组 SCH 孕妇血清 IL-6、TNF- α 和 IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 2 subgroup Serum IL-6 and TNF of pregnant women with SCH- α Comparison with IGF-1 level

组别	例数	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IGF-1 (μ g/L)
妊娠正常亚组	42	70.31 \pm 4.95	357.30 \pm 56.12	32.68 \pm 4.69
妊娠不良亚组	10	75.01 \pm 4.87	397.30 \pm 43.14	29.01 \pm 3.26
<i>t</i> 值		2.706	2.105	2.335
<i>P</i> 值		0.009	0.040	0.024

2.3 2 组血脂、血糖指标比较 与对照组比较, 观察

表 3 对照组与观察组孕妇血清血脂、血糖指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab.3 Comparison of serum lipid and glucose levels between the control group and the observation group

组别	例数	TC	TG	LDL-C	HDL-C	FPG
对照组	35	5.20 \pm 1.11	1.39 \pm 0.33	2.90 \pm 0.48	1.79 \pm 0.32	4.82 \pm 0.56
观察组	52	5.83 \pm 1.33	1.64 \pm 0.61	3.28 \pm 0.59	1.83 \pm 0.26	4.78 \pm 0.61
<i>t</i> 值		2.311	2.214	3.168	0.719	0.358
<i>P</i> 值		0.023	0.030	0.002	0.473	0.721

组孕妇血清 TC、TG 和 LDL-C 水平明显升高 ($P < 0.05$), 但 HDL-C、FPG 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 2 组肾功能指标检测 2 组孕妇血清 BUN、SCr 和 UA 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 对照组与观察组孕妇血清 BUN、SCr、UA 指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of serum BUN, SCR, UA levels between control group and observation group

组别	例数	BUN (mmol/L)	SCr (μ mol/L)	UA (μ mol/L)
对照组	35	2.85 \pm 0.72	46.12 \pm 9.02	245.28 \pm 33.17
观察组	52	2.76 \pm 0.64	42.88 \pm 8.35	236.52 \pm 31.28
<i>t</i> 值		0.693	1.955	1.425
<i>P</i> 值		0.490	0.053	0.157

2.5 2 组甲状腺功能指标比较 观察组血清 TSH 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 而 2 组孕妇血清 FT4 和 FT3 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 对照组与观察组血清甲状腺功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Comparison of serum thyroid function indicators between the control group and the observation group

组别	例数	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)
对照组	52	3.29 \pm 0.24	13.26 \pm 3.05	4.23 \pm 0.82
观察组	35	3.53 \pm 0.60	13.15 \pm 2.93	4.35 \pm 0.76
<i>t</i> 值		2.245	0.193	0.796
<i>P</i> 值		0.027	0.847	0.428

2.6 血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 与血脂、甲状腺功能的相关性 将血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 分别与妊娠期亚临床甲减孕妇血脂指标 TC、TG、LDL-C、HDL-C 和甲状腺功能指标 TSH、FT4、FT3 进行 Pearson 相关分析, 结果显示, 血清 IL-6、TNF- α 均与 TC、TG、LDL-C、HDL-C、TSH、FT4、FT3 水平呈正相关, IGF-1 与 TSH 呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 水平与血脂、甲状腺功能指标相关性分析

Tab.6 Serum IL-6, TNF- α , Correlation analysis of IGF-1 level with blood lipid and thyroid function indicators

因素	IL-6		TNF- α		IGF-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
TC	0.640	<0.001	0.533	<0.001	-0.117	0.409
TG	0.665	<0.001	0.528	<0.001	-0.137	0.333
LDL-C	0.768	<0.001	0.695	<0.001	-0.204	0.146
HDL-C	0.542	<0.001	0.427	<0.001	-0.219	0.085
TSH	0.298	0.032	0.319	0.021	-0.277	0.047
FT4	0.672	<0.001	0.378	0.002	0.374	0.328
FT3	0.318	<0.001	0.517	<0.001	0.129	0.215

3 讨论

甲状腺是人体最重要的内分泌腺之一,在调节机体代谢、生长和发育等过程中发挥着重要作用;其分泌的甲状腺激素降低可引起脂肪和蛋白质的分解减慢,引发高血脂;在妊娠阶段,甲状腺不仅受到下丘脑—垂体—甲状腺轴的调节,还受到胎盘激素的影响;一旦甲状腺不能满足母体所需的甲状腺激素,则可能导致甲状腺功能减退;妊娠期 SCH 是甲状腺功能减退的一种,其患病人数约占妊娠期甲减人数的 90% 以上,因无明显症状而易被忽视^[9]。多数研究证实,妊娠期 SCH 可增加患者妊娠不良结局的风险,已受到医学界的关注与重视^[10-11]。

妊娠期 SCH 发病机制与甲状腺自身免疫功能受损有关^[12-13];炎症因子 IL-18 和高敏 C 反应蛋白共同参与妊娠期 SCH 的病理过程^[14],但还有部分炎症因子与妊娠期 SCH 的关系并不完全清楚。IL-6 是一种重要的细胞因子,可由巨噬细胞、Th2 细胞和甲状腺细胞产生,在炎症反应和免疫调节等过程中发挥着重要作用;TNF- α 是一种由单核巨噬细胞产生的致炎因子,不仅可诱导黏附因子的表达促进细胞浸润,还可刺激单核细胞分泌 IL-6 和 IL-8 等细胞因子。李庆等^[15]研究指出,SCH 患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平明显高于健康对照者。高雁鸿等^[16]研究指出,血清 IL-6 是促进 SCH 进展为临床甲减的危险因素。IGF-1 是一种分子结构与胰岛素类似的多肽蛋白质,主要由肝脏合成,不仅可促进下丘脑生长激素释放激素的反馈调节,还可直接或间接地影响甲状腺功能,在甲状腺功能降低过程中发挥着重要的促生长效应。有研究指出,血清 IGF-1 在甲状腺功能减退患者中明显降低,其水平与甲状腺功能指标 TSH 呈负相关^[17]。有研究指出,SCH 合并妊娠期糖尿病患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平升高,而 IGF-1 水平降低;并且,IL-6、TNF- α 水平与 TSH 呈

正相关,而 IGF-1 与 TSH 呈负相关^[7],但三者与妊娠期 SCH 的研究未见报道。

本研究发现,妊娠期 SCH 患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平较非 SCH 孕妇明显升高,而 IGF-1 水平降低,与麦丽兰等^[18]研究结果相吻合。SCH 会造成血脂代谢紊乱,血清 TC 和 LDL-C 等升高^[19-20]。本研究也发现,在妊娠期 SCH 患者中存在血脂代谢紊乱。Kimura 等^[21]研究指出,在炎症反应条件下,IL-6 可调节肝细胞合成 hs-CRP,进而激活补体系统引起脂质沉积。杨华等^[22]在 2 型糖尿病亚临床甲状腺功能减退患者中发现,血清 hs-CRP 水平与脂代谢指标 TC、TG、LDL-C 呈正相关。本研究采用 Pearson 相关分析发现,血清 IL-6、TNF- α 水平与血脂指标 TC、TG、LDL-C 及 TSH 水平呈正相关,IGF-1 水平与 TSH 呈负相关。结果提示,IL-6 和 TNF- α 可能通过调节机体的免疫应答和炎症反应改变了血脂代谢和甲状腺功能,IGF-1 可通过直接或间接影响甲状腺功能,进而参与了妊娠期 SCH 发病过程。李桂梅等^[23]指出,妊娠期高血压综合征患者血清 IGF-1 水平随着病情的加重而降低,且与患者妊娠不良结局胎儿生长受限、胎儿窘迫、新生儿窒息和新生儿死亡的发生率呈负相关。本研究发现,妊娠期 SCH 患者妊娠不良结局的总发生率明显高于非 SCH 孕妇;并且妊娠结局不良患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平明显高于正常妊娠者,而 IGF-1 水平明显低于正常妊娠者。结果提示,血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 与妊娠期 SCH 患者妊娠不良结局密切相关,检测其水平对评估妊娠期 SCH 患者母婴结局具有一定的预测价值。

综上所述,SCH 患者血清 IL-6、TNF- α 水平升高,IGF-1 水平降低,且与血脂、甲状腺功能及妊娠不良结局有关;检测血清 IL-6、TNF- α 和 IGF-1 水平可能对评估妊娠期 SCH 患者临床疗效和妊娠不良结局有一定的参考价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

沈娟娟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;哈丽亚·哈力木别克:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王登兰:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;蔡珏瑾:进行统计学分析;木克达思·艾合买提:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] 黄志伟,曾朝阳,朱武飞. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症研究进展[J]. 新乡医学院学报,2019, 36(10):996-1000. DOI:10.7683/xyxyxb.2019.10.022.
- Huang ZW, Zeng CY, Zhu WF. Research progress of subclinical hypothyroidism in pregnancy[J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2019, 36(10):996-1000. DOI:10.7683/xyxyxb.2019.10.022.

- [2] 王利,尹佳欢,李怀芳. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退与后代智力水平及孕前体重指数的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2017,32(7):1384-1387. DOI:10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2017. 07. 10.
- Wang L, Yin JH, Li HF. Correlation between subclinical hypothyroidism during pregnancy and offspring intelligence level and pre-pregnancy body mass index[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2017,32(7):1384-1387. DOI:10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2017. 07. 10.
- [3] 郭媛,张广意,马淑琴. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症与妊娠结局关系的研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2018,40(5):593-596. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309. 2018. 05. 025.
- Guo Y, Zhang GY, Ma SQ. Relationship between subclinical hypothyroidism in pregnancy and pregnancy outcome[J]. Journal of Ningxia Medical University, 2018,40(5):593-596. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309. 2018. 05. 025.
- [4] Spyridoula M, Raphael M, Yao X, et al. Variation in treatment practices for subclinical hypothyroidism in pregnancy: US national assessment[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(9):3893-3901. DOI:10.1210/je. 2019-00057.
- [5] 胡曼,李会强,王淑萍,等. 亚临床甲状腺功能减退对妊娠期糖尿病患者白细胞介素-6,超敏 C-反应蛋白,血糖及胰岛功能的影响[J]. 中国妇幼保健,2018,33(21):4825-4828. DOI:10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2018. 21. 07.
- Hu M, Li HQ, Wang SP, et al. Effect of subclinical hypothyroidism on interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein, blood glucose and islet function in gestational diabetes mellitus[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2018,33(21):4825-4828. DOI:10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2018. 21. 07.
- [6] 甘毓舒,杨玉综,王燕,等. 妊娠期糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退患者炎症应激状态及凝血功能对妊娠结局的影响[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2019,38(2):113-115,133. DOI:10.3969/j. issn. 1674-1889. 2019. 02. 005.
- Gan YS, Yang YZ, Wang Y, et al. Effect of inflammatory stress status and coagulation function on pregnancy outcome in gestational diabetes mellitus patients with subclinical hypothyroidism[J]. Journal of International Reproductive Health/Family Planning, 2019,38(2):113-115,133. DOI:10.3969/j. issn. 1674-1889. 2019. 02. 005.
- [7] 乔国显,何亚萍. 甲状腺功能减退合并妊娠期糖尿病孕妇 IGF-1, IL-6, TNF- α 检测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(7):1037-1040. DOI:10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2018. 07. 029.
- Qiao GY, He YP. Clinical significance of IGF-1, IL-6 and TNF- α in pregnant women with hypothyroidism and gestational diabetes mellitus[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2018,25(7):1037-1040. DOI:10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2018. 07. 029.
- [8] 单忠艳. 妊娠期亚临床甲减的诊断标准[C]//中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编. 2013:107-108.
- [9] 独海玲. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者血清叶酸,维生素 B12,同型半胱氨酸水平测定及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(16):2314-2316. DOI:10.3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 16. 044.
- Du HL. Serum folate, vitamin B12 and homocysteine levels in subclinical hypothyroidism during pregnancy and their clinical significance[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2016,37(16):2314-2316. DOI:10.3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 16. 044.
- [10] 余广彤,王慧艳,陈丽云,等. 妊娠晚期亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响[J]. 中华围产医学杂志,2014,17(11):738-742. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1007-9408. 2014. 11. 005.
- She GT, Wang HY, Chen LY, et al. Effect of subclinical hypothyroidism in third trimester on pregnancy outcome[J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2014,17(11):738-742. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1007-9408. 2014. 11. 005.
- [11] 武美丽,宋颖颖,李丽. 亚临床甲状腺功能减退对妊娠结局的影响[J]. 医学理论与实践,2018,31(11):1653-1655. DOI:10.19381/j. issn. 1001-7585. 2018. 11. 047.
- Wu ML, Song YY, Li L. Effect of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes[J]. China Health Care & Nutrition, 2018,31(11):1653-1655. DOI:10.19381/j. issn. 1001-7585. 2018. 11. 047.
- [12] Angela L, Sonia BA. Autoimmune thyroiditis and myasthenia gravis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8:169. DOI:10.3389/fendo. 2017. 00169.
- [13] Eleonore F, Richard W. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases[J]. Front Immunol, 2017, 8:521. DOI:10.3389/fimmu. 2017. 00521.
- [14] 郑建霞,刘殿卿. IL-18、hs-CRP 在亚临床甲减孕妇血清中的变化及其意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2015,22(12):1248-1250. DOI:10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2015. 12. 016.
- Zheng JX, Liu DQ. Changes and significance of serum levels of IL-18 and hs-CRP in pregnant women with subclinical hypothyroidism[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2015,22(12):1248-1250. DOI:10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2015. 12. 016.
- [15] 李庆,谢菲,王筱景,等. 非特异性免疫指标与亚临床甲状腺功能减退症的关系研究[J]. 现代实用医学, 2016,28(9):1141-1142,1150. DOI:10.3969/j. issn. 1671-0800. 2016. 09. 007.
- Li Q, Xie F, Wang XJ, et al. Relationship between non-specific immune indexes and subclinical hypothyroidism[J]. Modern Practical Medicine, 2016,28(9):1141-1142. DOI:10.3969/j. issn. 1671-0800. 2016. 09. 007.
- [16] 高雁鸿,王桂英,程宇甫,等. 亚临床甲状腺功能减退转归的影响因素[J]. 山西大同大学学报:自然科学版,2018,34(2):45-47. DOI:10.3969/j. issn. 1674-0874. 2018. 02. 015.
- Gao YH, Wang GY, Cheng YF, et al. Influencing factors of prognosis of subclinical hypothyroidism[J]. Journal of Shanxi Datong University: Natural Science Edition, 2018, 34(2):45-47. DOI:10.3969/j. issn. 1674-0874. 2018. 02. 015.
- [17] 杨建军,毛利娜,杨利,等. 血清胰岛素样生长因子 1 与内脂素在甲状腺功能亢进患者中的变化及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(12):2096-2100. DOI:10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2019. 12. 027.
- Yang JJ, Mao LN, Yang L, et al. Changes and clinical significance of serum insulin-like growth factor 1 and visfatin in patients with hyperthyroidism[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2019, 26(12):2096-2100. DOI:10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2019.

12. 027.

[18] 麦丽兰,陈静,汤礼宾,等. 亚临床甲状腺功能减退症合并妊娠期糖尿病对患者生化指标及妊娠结局影响分析[J]. 中国医药科学, 2020, 10(2): 70-73. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-0616. 2020. 02. 020.

Mai LL, Chen J, Tang LB, et al. Effects of subclinical hypothyroidism combined with gestational diabetes mellitus on biochemical indexes and pregnancy outcomes[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2020, 10(2): 70-73. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-0616. 2020. 02. 020.

[19] 曹凯凤,明亚琼,龚丽,等. 血清 IL-17A、IL-6 与妊娠期亚临床甲状腺功能减退症及妊娠结局的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 619-623. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 013.

Cao KF, Ming YQ, Gong L, et al. The relationship between serum IL-17A, IL-6 and subclinical hypothyroidism during pregnancy and pregnancy outcome[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(6): 619-623. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 013.

[20] 丁海榕. 亚临床甲状腺功能减退患者糖脂代谢水平及肾功能变化分析[J]. 中国保健营养, 2018, 28(10): 213-214. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-7484. 2018. 10. 262.

Ding HR. Changes of glucose and lipid metabolism and renal function in subclinical hypothyroidism[J]. *China Health Care & Nutrition*, 2018, 28(10): 213-214. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-7484. 2018. 10. 262.

[21] Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(22): 12394. DOI: 10. 3390/IJMS222212394.

[22] 杨华,王述进,左红,等. 脂代谢指标、血清 hs-CRP 水平在 2 型糖尿病亚临床甲状腺功能减退患者中的表达及其意义[J]. 医学临床研究, 2017, 34(12): 2312-2314, 2317. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7171. 2017. 12. 008.

Yang H, Wang SJ, Zuo H, et al. Expression and significance of lipid metabolism index and serum hs-CRP level in subclinical hypothyroidism patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Journal of Clinical Research*, 2017, 34(12): 2312-2314, 2317. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7171. 2017. 12. 008.

[23] 李桂梅,庄娟娟,吴美红. 血清 VEGF, sFlt-1, IGF-1 与妊娠期高血压综合征母婴预后关系研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(26): 2880-2882, 2934. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2015. 26. 009.

Li GM, Zhuang CJ, Wu MH. Relationship between serum VEGF, sFlt-1, IGF-1 and maternal and infant prognosis of hypertensive syndrome during pregnancy[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2015, 24(26): 2880-2882, 2934. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2015. 26. 009.

(收稿日期: 2022-07-07)

(上接 175 页)

[6] Xu JH, Lu SJ, Wu P, et al. Molecular mechanism whereby paraoxonase-2 regulates coagulation activation through endothelial tissue factor in rat haemorrhagic shock model [J]. *Int Wound J*, 2020, 17(3): 735-741. DOI: 10. 1111/iwj. 13329.

[7] 赵会荣,高慧莉. 妊娠期高血压患者血清 MCP-1、PECAM-1 组织因子表达及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(8): 1702-1706. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8189. 2021. 08. 035.

[8] 杨孜,张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(3): 161-169. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-9408. 2016. 03. 001.

[9] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 64-71.

[10] 于静,刘丹,王静远. 子痫前期孕妇血清 25-羟维生素 D、凝血功能及生化指标等检测对其妊娠结局的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(7): 753-756. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2021. 07. 024.

[11] Combs DJ, Gray KJ, Schulman S, et al. Associations of thrombocytopenia, transaminase elevations, and transfusion with laboratory coagulation tests in women with preeclampsia: a cross-sectional study[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2021, 46(1): 102972. DOI: 10. 1016/j. ijoa. 2021. 102972.

[12] 任丹玉,王永红. 凝血功能指标和血小板参数对子痫前期及其严重程度的辅助诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(22): 2698-2704. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2019. 00. 436.

[13] 刘燕,刘永霞,薛娇,等. 血小板参数、凝血功能指标与妊娠晚期子痫前期的相关性分析[J]. 贵州医药, 2021, 45(11): 1771-1773. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-744X. 2021. 11. 052.

[14] 王玉萍. 血小板参数、凝血功能检查在妊娠晚期子痫前期的相关性分析[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(5): 121-122. DOI: 10. 13638/j. issn. 1671-4040. 2019. 05. 063.

[15] 沈佳琳,高昕,蒋亚冰. 轻度血小板减少对子痫前期严重程度和妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(20): 4660-4663. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2021. 20. 008.

[16] 徐畅,李响晖,张文,等. 子痫前期患者凝血功能变化检测指标及其防治[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(2): 113-116. DOI: CNKI: SUN: SFCZ. 0. 2019-02-014.

[17] 韦艳,应燕萍,凌瑛,等. 导管留置大鼠局部血栓形成及一氧化氮和组织因子血清水平变化[J]. 微循环学杂志, 2020, 30(3): 1-4, 10. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-1740. 2020. 03. 001.

[18] Witkowski M, Friebel J, Tabaraie T, et al. Metformin is associated with reduced tissue factor procoagulant activity in patients with poorly controlled diabetes [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(4): 809-813. DOI: 10. 1007/s10557-020-07040-7.

[19] 杨丹,田海山,李校堃. 成纤维细胞生长因子 5 的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(3): 117-124. DOI: 10. 13523/j. cb. 1905012.

[20] 刁晓艳,何燕. CYP17A1 联合 FGF5 基因多态性与高血压的相关性评价[J]. 贵州医药, 2021, 45(2): 174-176. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-744X. 2021. 02. 002.

[21] Seo HR, Jeong HE, Joo HJ, et al. Intrinsic FGF2 and FGF5 promotes angiogenesis of human aortic endothelial cells in 3D microfluidic angiogenesis system[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 28832. DOI: 10. 1038/srep28832.

(收稿日期: 2022-09-22)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.013

病理妊娠专题

妊娠期糖尿病患者血清 HGF、IL-10 对不良妊娠结局预测价值

卢霞,何晓丽,玛依努尔古丽·热西提,丁雪薇,李俊林

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C092)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学第六附属医院妇产科

通信作者:李俊林,E-mail:45082327@qq.com

【摘要】 **目的** 分析血清肝细胞生长因子(HGF)、白介素(IL)-10对妊娠期糖尿病(GDM)不良妊娠结局的预测效能。**方法** 选取2019年4月—2021年4月新疆医科大学第六附属医院妇产科收治GDM患者120例作为研究对象,根据随访期间妊娠结局情况分为良好结局组和不良结局组。于治疗前检测并比较2组患者血清HGF、IL-10水平及其他实验室指标[空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、孕酮(P)、雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)];Logistic回归分析GDM患者妊娠结局不良的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清HGF、IL-10对GDM患者不良妊娠结局的预测效能;绘制决策曲线分析血清HGF、IL-10预测GDM患者不良妊娠结局的净获益率。**结果** GDM患者120例,完成随访112例,失访8例,其中不良妊娠结局占25.89%(29/112),良好妊娠结局占74.11%(83/112)。不良结局组患者分娩时孕周小于良好结局组($t/P=28.634/<0.001$);不良结局组患者全血FPG、HbA_{1c},血清E₂水平高于良好结局组,血清HGF、IL-10水平低于良好结局组($t/P=2.030/0.045, 2.284/0.027, 2.598/0.011, 5.206/<0.001, 5.667/<0.001$)。Logistic回归分析显示,血清HGF、IL-10高表达是GDM患者不良妊娠结局的保护因素[OR(95%CI)=0.013(0.001~0.190), 0.599(0.460~0.780)]。ROC曲线结果显示,血清HGF、IL-10及二者联合预测GDM患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为0.786、0.798、0.824,但二者联合预测效能与单项指标比较,差异无统计学意义($Z/P=0.568/0.570, 0.389/0.697$)。决策曲线显示,血清HGF、IL-10联合预测GDM患者不良妊娠结局的净获益率高于单一指标检测。**结论** 血清HGF、IL-10低表达能够增加GDM患者不良妊娠结局风险,二者均可作为GDM患者妊娠结局的预测因子。

【关键词】 妊娠期糖尿病;妊娠结局;肝细胞生长因子;白介素-10**【中图分类号】** R587.1;R714.256**【文献标识码】** A

Predictive value of serum HGF and IL-10 in pregnant women with diabetes mellitus on adverse pregnancy outcomes

Lu Xia, He Xiaoli, Mayinuerguli Rexiti, Ding Xuewei, Li Junlin. Department of Obstetrics and Gynecology, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Li Junlin, E-mail:45082327@qq.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2018D01C092)

【Abstract】 Objective To analyze the predictive effect of serum hepatocyte growth factor (HGF) and interleukin (IL) - 10 on adverse pregnancy outcome of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** One hundred and twenty GDM patients admitted to the Department of Obstetrics and Gynaecology of the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from April 2019 to April 2021 were selected as the research objects, and were divided into good outcome group and bad outcome group according to the pregnancy outcome during the follow-up period. Before treatment, the serum HGF, IL-10 levels and other laboratory indicators [fasting blood glucose (FPG), postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), progesterone (P), estradiol (E₂), luteinizing hormone (LH)] of the two groups were detected and compared. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcome in GDM patients; The predictive efficacy of serum HGF and IL-10 on adverse pregnancy outcomes in GDM patients was analyzed by the receiver operating characteristic curve (ROC). Draw decision curve to analyze the net benefit rate of serum HGF and IL-10 in predicting adverse pregnancy outcome of GDM patients. **Results** Among 120 patients with GDM, 112 completed follow-up and 8 lost follow-up. Among them, adverse pregnancy outcome accounted for 25.89% (29/112) and good

pregnancy outcome accounted for 74.11% (83/112). The gestational weeks of the patients in the adverse outcome group were less than those in the good outcome group ($t/P=28.634/ < 0.001$). The whole blood FPG, HbA_{1c} and serum E₂ levels in patients with adverse outcome were higher than those in patients with good outcome, and the serum HGF and IL-10 levels were lower than those in patients with good outcome ($t/P=2.030/0.045, 2.284/0.027, 2.598/0.011, 5.206/ < 0.001, 5.667/ < 0.001$). Logistic regression analysis showed that high expression of HGF and IL-10 in serum was a protective factor for adverse pregnancy outcomes in GDM patients [$OR (95\% CI) = 0.013 (0.001 - 0.190), 0.599 (0.460 - 0.780)$]. The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum HGF, IL-10 and their combination in predicting adverse pregnancy outcomes in GDM patients were 0.786, 0.798 and 0.824, respectively, but there was no significant difference between their combined prediction efficiency and single index ($Z/P=0.568/0.570, 0.389/0.697$). The decision curve showed that the net benefit rate of serum HGF and IL-10 in predicting adverse pregnancy outcome of GDM patients was higher than that of single indicator detection. **Conclusion** The low expression of HGF and IL-10 in serum can increase the risk of adverse pregnancy outcome in GDM patients, and both of them can be used as predictors of pregnancy outcome in GDM patients.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Pregnancy outcome; Hepatocyte growth factor; Interleukin-10

据调查显示,妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发生流产风险高达30%,巨大儿风险高达42%,已成为不良妊娠结局的重要因素之一^[1]。因此,为改善GDM患者妊娠结局,应探究与其不良结局有关的指标,以制定早期干预方案。

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)作为一种多功能细胞因子,具有调节细胞生长、运动及形态等作用,目前已被广泛证实与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)有关^[2-3]。Muratsu等^[4]研究发现,HGF对肥胖和胰岛素抵抗具有保护作用,利于改善T2DM病情。另有研究指出,GDM患者体内存在慢性系统性炎症反应,慢性炎症反应可持续损伤胰岛β细胞功能,从而导致胰岛素分泌减少,诱发胰岛素抵抗,最终增加GDM发病风险^[5]。白介素(interleukin, IL)-10是一种多效应细胞因子,可调节细胞生长分化,已被证实有抗炎性反应和免疫抑制作用^[6]。有研究显示,IL-10可通过多途径维持妊娠,是成功妊娠不可缺少的重要因子^[7]。本研究将分析血清HGF、IL-10与GDM患者妊娠结局的关系,以探讨能够改善患者妊娠结局的潜在治疗靶点,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2019年4月—2021年4月新疆医科大学第六附属医院妇产科收治GDM患者120例作为研究对象,根据随访期间妊娠不良情况分为不良结局组和良好结局组。不良结局组患者分娩时孕周小于良好结局组($P < 0.01$),2组其他资料比较,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】医伦审第(15)号],患者及家属知情同意并签署知情同意书。

表1 良好结局组和不良结局组GDM患者临床资料比较
Tab. 1 Comparison of clinical data of GDM patients in good outcome group and bad outcome group

项 目	不良结局 (n=29)	良好结局 (n=83)	t/χ ² 值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	33.16 ± 1.54	33.65 ± 1.68	1.381	0.170
孕前 BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.84 ± 0.75	23.95 ± 0.78	0.660	0.511
确诊时孕周($\bar{x} \pm s$, 周)	25.92 ± 0.64	25.75 ± 0.68	1.176	0.242
分娩时孕周($\bar{x} \pm s$, 周)	34.46 ± 0.55	37.72 ± 0.52	28.634	< 0.001
产次[例(%)]				
初产妇	9(31.03)	15(18.07)	1.405	0.236
经产妇	20(68.97)	68(81.93)		
糖尿病家族史[例(%)]	11(37.93)	22(26.51)	1.350	0.245

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①GDM符合《妇产科学》^[8]中相关诊断标准,并经口服75g葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)确诊;②首次确诊,确诊时孕周≥24周;③均为单胎妊娠;④产检时超声显示胎心正常;⑤均接受随访至完成分娩。(2)排除标准:①合并其他妊娠期并发症,如妊娠期高血压疾病;②合并子宫、卵巢疾病;③合并恶性肿瘤;④合并肝、肾等脏器功能障碍;⑤合并精神心理障碍;⑥有习惯性流产史;⑦既往有糖尿病史;⑧确诊前长期服用影响糖代谢药物。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 相关实验室指标检测:治疗前采集患者空腹外周静脉血6ml和餐后2h静脉血1ml,分别置于3支试管中待检,其中2支试管中全血以葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平;余试管血样以3500r/min速率离心10min(离心机购自南京贝登医疗股份有限公司,型号BY-G18),离心后获取血清,采用酶联免疫吸

附法检测血清孕酮 (progesterone, P)、雌二醇 (estradiol, E₂)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、HGF、IL-10 水平,试剂盒均购自上海晶抗生物工程有限公司。P 水平参考范围:孕早期(63.6~95.4) nmol/L、孕中期(159~318) nmol/L、孕晚期(318~1 272) nmol/L; E₂ 水平参考范围:孕早期(0~300) ng/L、孕中期(1 000~8 000) ng/L、孕晚期(5 000~27 000) ng/L; LH 水平参考范围:妊娠期(0~1.5) IU/L; HGF 水平参考范围:(3.86±1.16) ng/L; IL-10 水平参考范围:(38.6±10.60) μg/L。

1.3.2 妊娠结局:确诊为 GDM 后即对患者展开随访,随访至患者分娩,以随访期间发生不良事件视为随访终点事件,不良事件包括流产、早产、新生儿死亡等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。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;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;Logistic 回归分析 GDM 患者不良妊娠结局的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)检验血清 HGF、IL-10 对 GDM 患者不良妊娠结局的预测效能;绘制决策曲线分析血清 HGF、IL-10 联合预测 GDM 患者不良妊娠结局风险。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDM 患者妊娠结局 GDM 患者 120 例,完成随访 112 例,失访 8 例。以 112 例样本量计算,不良妊娠结局占 25.89% (29/112),其中流产 8 例,早产 20 例,新生儿死亡 1 例(死亡原因为新生儿呼吸窘迫综合征),良好妊娠结局占 74.11% (83/112)。

2.2 2 组实验室指标比较 不良结局组患者全血 FPG、HbA_{1c},血清 E₂ 水平高于良好结局组,血清 HGF、IL-10 水平低于良好结局组 (*P* 均 < 0.05), 2 组 2 hPG、P、LH 比较,差异无统计学意义 (*P* 均 > 0.05), 见表 2。

2.3 GDM 患者不良妊娠结局发生的多因素 Logistic 回归分析 以 GDM 患者妊娠结局作为因变量(“1” = 不良结局,“0” = 良好结局),纳入 FPG、HbA_{1c}、HGF、

IL-10、E₂(均为连续变量)作为自变量,经 Logistic 回归分析显示,血清 HGF、IL-10 高表达是 GDM 患者不良妊娠结局的保护因素 (*P* < 0.01),见表 3。

表 3 GDM 患者不良妊娠结局发生的多因素 Logistic 回归分析
Tab.3 Multifactor Logistic Regression Analysis of Adverse Pregnancy Outcome in GDM Patients

项目	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
常量	5.015	8.671	0.334	0.563	-	-
FPG 高	0.470	0.584	0.646	0.421	1.599	0.509 ~ 5.026
HbA _{1c} 高	1.102	0.618	3.175	0.075	3.009	0.896 ~ 10.110
HGF 高	-4.310	1.353	10.153	0.001	0.013	0.001 ~ 0.190
IL-10 高	-0.512	0.135	14.468	<0.001	0.599	0.460 ~ 0.780
E ₂ 高	0.001	0.001	1.962	0.161	1.001	1.000 ~ 1.003

2.4 血清 HGF、IL-10 预测 GDM 患者不良妊娠结局的价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 HGF、IL-10 及二者联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.786、0.798、0.824,但二者联合预测效能与血清 HGF、IL-10 单独预测比较,差异无统计学意义 (*Z/P* = 0.568/0.570、0.389/0.697),见表 4、图 1。

表 4 血清 HGF、IL-10 单独及联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 ROC 分析
Tab.4 ROC curve of serum HGF and IL-10 alone and jointly predicting adverse pregnancy outcome of GDM patients

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	特异度	敏感度	约登指数
HGF	<2.885 ng/L	0.786	0.684 ~ 0.887	0.655	0.819	0.474
IL-10	<22.410 μg/L	0.798	0.709 ~ 0.887	0.652	0.819	0.471
二者联合	—	0.824	0.741 ~ 0.906	0.552	0.892	0.444

2.5 血清 HGF、IL-10 联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的决策曲线 以净获益率为纵坐标,高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线显示,当高风险阈值为 0~1.0 时,净收益率 > 0,预测结果具有临床意义,且高风险阈值越小,净收益率越大;在阈值 0~0.6 范围内,血清 HGF、IL-10 联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的净获益率高于单一指标检测,见图 2。

表 2 良好结局组和不良结局组实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of laboratory indicators between good outcome group and bad outcome group

组别	例数	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	HGF (ng/L)	IL-10 (μg/L)	P (nmol/L)	E ₂ (ng/L)	LH (IU/L)
良好结局组	83	6.45 ± 0.51	8.46 ± 0.66	6.88 ± 0.45	3.14 ± 0.24	24.82 ± 2.58	217.24 ± 20.28	6 665.58 ± 404.67	0.88 ± 0.14
不良结局组	29	6.68 ± 0.51	8.58 ± 0.68	7.12 ± 0.52	2.86 ± 0.24	21.67 ± 2.57	214.37 ± 20.58	6 876.76 ± 371.08	0.92 ± 0.15
<i>t</i> 值		2.031	0.838	2.284	5.206	5.667	0.675	2.598	1.244
<i>P</i> 值		0.045	0.404	0.027	<0.001	<0.001	0.501	0.011	0.216

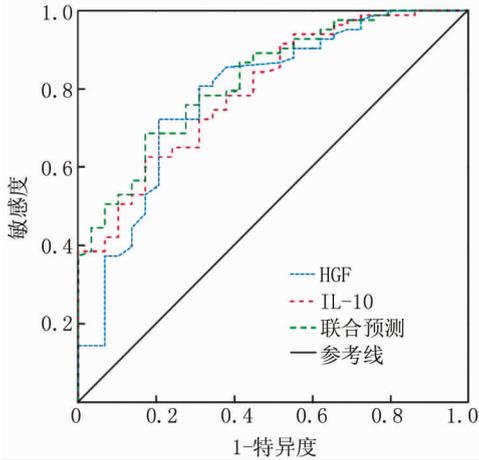


图 1 血清 HGF、IL-10 单独及联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum HGF and IL-10 alone and jointly predicting adverse pregnancy outcome of GDM patients

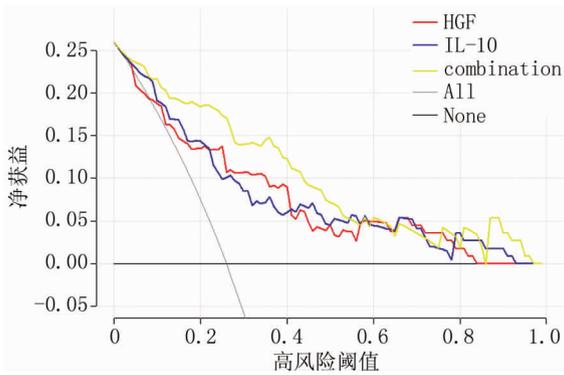


图 2 血清 HGF、IL-10 联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的决策曲线

Fig. 2 Decision curve of combining serum HGF and IL-10 to predict adverse pregnancy outcome of GDM patients

3 讨论

GDM 患者长期糖代谢异常易诱发感染、羊水过多、妊娠期高血压等并发症,从而影响胎儿发育,甚至可危及生命安全,对母婴结局造成不利影响^[9]。近年来,张艳梅等^[10]在调查 GDM 患者妊娠结局时发现,随访 233 例患者中母婴不良结局占 27.90%,认为 GDM 是导致母婴不良结局的重要危险因素。本研究经随访也发现,112 例 GDM 患者中,不良妊娠结局患者占 25.89%,进一步证实 GDM 患者妊娠结局较差,探究与其妊娠结局有关的指标至关重要。

HGF 是一类具有肝素结合特性的酸性蛋白质,广泛存在于多种组织细胞中,在创伤愈合、胚胎发育、组织器官再生中发挥显著作用^[11]。有研究显示,在胚胎

发育中,HGF 可促进新生血管形成、组织器官形成,从而维持胚胎发育过程^[12]。管琳^[13]在研究中也发现,HGF 可通过旁分泌途径作用于胎盘滋养细胞,在维持胚胎发育中起到重要作用。与此同时,HGF 可通过保护胰岛 β 细胞增殖分化,从而减轻胰岛素抵抗,提高胰岛素指数,对于血糖控制起到良好的辅助作用,利于减轻 GDM 病情。本研究数据显示,血清 HGF 升高能够减少 GDM 患者不良妊娠结局风险 ($OR = 0.013$, $95\% CI 0.001 \sim 0.190$),提示 HGF 对 GDM 患者妊娠结局具有影响。目前认为 GDM 发病时,滋养细胞作为胎盘组织的主要功能细胞,在结构及功能上均发生明显改变,当发生此类病理变化时,HGF 可通过蛋白水解酶裂解激活,并释放出具有生物活性的 HGF 蛋白,由间质细胞释放入外循环,从而发挥细胞保护作用,减轻滋养细胞损伤,从而维持胚胎发育^[14]。蒋成燕等^[15]研究显示,HGF 可通过调节胰岛素信号传导通路,促进胰岛素受体表达和转运,降低胰岛素抵抗。黄好等^[16]在 HGF 与 GDM 的关系研究中发现,敲除 HGF 在小鼠体内表达,可明显降低胰岛素敏感性,从而导致胰岛素抵抗,加重 GDM 程度。由此可见,HGF 对于 GDM 病情具有一定改善作用,HGF 低表达可加重胰岛素抵抗,从而加重 GDM 病情,影响妊娠结局。

研究指出,GDM 的慢性炎症反应由细胞因子介导所致,其中 Th17/Treg 及其相关细胞因子以炎症反应与抗炎失衡方式参与 GDM 炎症反应发病机制^[17]。IL-10 作为一种抗炎和免疫抑制因子,主要由 Th2 细胞分泌,可通过抑制炎症因子表达,从而减轻细胞损伤,目前被认为可通过多途径维持妊娠^[18]。Cubro 等^[19]研究发现,IL-10 可通过维持抗炎和促炎平衡,发挥免疫调节活性,从而维持胚胎发育。而本研究中不良妊娠结局患者血清 IL-10 降低,且研究中血清 IL-10 降低是导致 GDM 不良妊娠结局的风险因子。分析其中机制,核转录因子(nuclear factor, NF)-κB 在 GDM 病情进展中起关键作用,NF-κB 信号通路激活可释放 IL-1、IL-6 等炎症因子,对胰岛 β 细胞和胎盘滋养细胞造成一定损伤^[20]。IL-10 作为 Treg 细胞发挥抗炎作用的主要因子,一方面可通过抵抗 Th17 表达维持抗炎和炎症反应平衡,另一方面可通过抑制 NF-κB 表达,减少其他炎症因子释放,从而减轻炎症反应,减轻胎盘滋养细胞损伤,为临床妊娠提供有利条件^[21]。Zák 等^[22]研究显示,IL-10 在 GDM 患者中可通过调节细胞因子分泌,维持机体免疫和抗炎、促炎平衡,有利于减轻 GDM 相关病理反应,为胎儿发育提供有利条件。上述研究均说明,血清 HGF、IL-10 对 GDM 病情具有一定改善作

用,也证实血清 HGF、IL-10 低表达可增加 GDM 患者不良妊娠结局风险。

血清 HGF、IL-10 与 GDM 患者妊娠结局的关系已经证实,本研究进一步 ROC 曲线分析提示,血清 HGF、IL-10 均能够作为 GDM 患者不良妊娠结局的预测因子。这一结果提示,血清 HGF、IL-10 不仅与 GDM 患者妊娠结局有关,且可用于预测患者不良妊娠结局风险,对于 GDM 患者,未来可考虑定期检测血清 HGF、IL-10 水平,通过观察二者水平变化,预测患者不良妊娠事件风险。

综上所述,血清 HGF、IL-10 低表达与 GDM 患者不良妊娠结局有关,均可作为 GDM 患者不良妊娠结局的预测因子,临床治疗中可考虑以 HGF、IL-10 作为靶点进行干预,通过上调 HGF、IL-10 水平,减轻胰岛素抵抗和改善妊娠环境,以降低不良妊娠结局风险。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

卢霞:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;何晓丽、李俊林:提出研究思路,实施研究过程,分析试验数据,论文审核;玛依努尔古丽·热西提、丁雪薇:资料搜集整理,进行统计学分析

参考文献

[1] Juan J, Yang H. Prevalence, prevention, and lifestyle intervention of gestational diabetes mellitus in China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(24):9517. DOI:10.3390/ijerph17249517.

[2] 李晶,龙建武,李国娟,等. TLR4 及 HGF 在糖尿病肾病患者的表达及其与疾病进展的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(3):78-82. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2018.03.016.

Li J, Long JW, Li GJ, et al. The expression of TLR4 and HGF in patients with diabetic nephropathy and its relationship with disease progression [J]. *Chinese Journal of Modern Medicine*, 2018, 28(3):78-82. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2018.03.016.

[3] 黄丽君,占志平,张琳静,等. 血清 FGF-21、FGF-23 在糖尿病肾病中的表达及其临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(4):598-602. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.04.014.

Huang LJ, Zhan ZP, Zhang LJ, et al. Expression and clinical significance of serum FGF-21 and FGF-23 in diabetic nephropathy [J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2020, 27(4):598-602. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.04.014.

[4] Muratsu J, Iwabayashi M, Sanada F, et al. Hepatocyte growth factor prevented high-fat diet-induced obesity and improved insulin resistance in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):130. DOI:10.1038/s41598-017-00199-4.

[5] 凌思思,徐琦,郑小冬,等. 妊娠早期炎症因子与妊娠期糖尿病发生的相关性初步探讨[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(5):333-337. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20191007-00534.

Ling SS, Xu Q, Zheng XD, et al. Inflammation in early pregnancy factor correlation with gestational diabetes preliminary discussion [J].

Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 55(5):333-337. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20191007-00534.

[6] Saxton RA, Tsutsumi N, Su LL, et al. Structure-based decoupling of the pro-and anti-inflammatory functions of interleukin-10 [J]. *Science*, 2021, 371(6535):eabc8433. DOI:10.1126/science.abc8433.

[7] 谭诗,余华,李秋红,等. 母体血清 IL-10 和 RANTES 预测早产发生的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(14):3179-3181. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.14.10.

Tan S, Yu H, Li QH, et al. Maternal serum IL-10 and RANTES predict prematurity study [J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2019, 34(14):3179-3181. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.14.10.

[8] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版,北京:人民卫生出版社,2018:106-109.

[9] Johns EC, Denison FC, Norman JE, et al. Gestational diabetes mellitus: Mechanisms, treatment, and complications [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(11):743-754. DOI:10.1016/j.tem.2018.09.004.

[10] 张艳梅,龚丽娜,黄莺. 血清微小 RNA-29a 水平与妊娠糖尿病孕妇母婴结局的相关性[J]. *广西医学*, 2021, 43(16):1918-1922. DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2021.16.03.

Zhang YM, Gong LN, Huang Y. Relationship between serum microRNA-29a level and maternal and infant outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus [J]. *Guangxi Medical Journal*, 2021, 43(16):1918-1922. DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2021.16.03.

[11] Fukushima T, Uchiyama S, Tanaka H, et al. Hepatocyte growth factor activator: A proteinase linking tissue injury with repair [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3435. DOI:10.3390/ijms19113435.

[12] Bonometti S, Menarim BC, Reinholt BM, et al. Growth factor modulation of equine trophoblast mitosis and prostaglandin gene expression [J]. *J Anim Sci*, 2019, 97(2):865-873. DOI:10.1093/jas/sky473.

[13] 管琳. 妊娠期肝胆淤积症患者血清蛋白聚糖-1, 肝细胞生长因子表达及其临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(14):2006-2010. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.006.

Guan L. Expression of serum proteoglycan 1 and hepatocyte growth factor in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and its clinical significance [J]. *Medical Laboratory Science and Clinics*, 2021, 18(14):2006-2010. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.006.

[14] 金素芳,李石,宁伶俐,等. 肝细胞生长因子与妊娠期糖尿病患者血清炎症因子水平的相关性分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(7):926-928. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2020.07.021.

Jin SF, Li S, Ning LL, et al. Relationship between hepatocyte growth factor and serum inflammatory factors in patients with gestational diabetes mellitus [J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2020, 25(7):926-928. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2020.07.021.

[15] 蒋成燕,巴俊强,虞萌,等. 肝细胞生长因子调节的酪氨酸激酶底物对胰岛素表达和分泌的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(12):1119-1123. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2017.12.013.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.014

论著·临床

脑铁沉积与脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的关系

张云鹏, 陈小帅, 王岩, 李玉明, 李长宝, 李昊

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(820012361002519)

作者单位: 101200 北京市平谷区医院神经外科(张云鹏、陈小帅、王岩、李玉明、李长宝); 100070 北京天坛医院
神经血管一病区(李昊)

通信作者: 李长宝, E-mail: wyansun2022@163.com

【摘要】目的 分析脑铁沉积与脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的关系,为临床诊疗、预后评估等提供参考。**方法** 收集 2020 年 6 月—2022 年 6 月北京市平谷区医院神经外科和北京天坛医院神经血管一病区收治的脑动静脉畸形患者 77 例为研究对象,均行血管内栓塞术治疗,根据栓塞术后 7 d 内的头颅 CT 结果分为非脑出血组 65 例和脑出血组 12 例。比较 2 组临床资料、栓塞术前脑铁沉积(磁化率);观察脑出血患者出血第 1 天、3 天、7 天脑血肿体积值及脑铁沉积的变化情况。采用点二列相关性分析脑血管畸形患者脑铁沉积与临床资料的关系,绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估脑铁沉积预测脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的价值。**结果** 栓塞术后 7 d 内,经 CT 检查证实颅内出血 12 例(15.58%)。脑出血组引流静脉栓塞占比高于非脑出血组($\chi^2/P=4.663/0.031$);脑出血组栓塞术前丘脑、壳核、海马、红核、黑质的磁化率值均高于非脑出血组患者($t/P=4.340/0.001, 2.944/0.004, 4.833/<0.001, 2.326/0.023, 2.742/0.008$), 2 组栓塞术前尾状核、苍白球磁化率值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);经点二列相关性分析,性别与丘脑的脑铁沉积有关($r=0.293, P=0.010$),其他基线资料与脑铁沉积无关($P>0.05$)。ROC 曲线分析显示,丘脑、壳核、海马、红核、黑质及五者联合的磁化率值预测血管畸形患者栓塞术后脑出血的曲线下面积(AUC)分别为 0.845、0.741、0.850、0.706、0.750、0.979,且五者联合预测效能高于丘脑、壳核、红核、黑质单独预测($Z/P=2.129/0.033, 2.560/0.010, 3.243/0.001, 2.490/0.013$)。栓塞术后脑出血患者出血第 1 天、3 天、7 天,脑铁沉积与脑血肿体积值变化趋势一致。**结论** 脑铁沉积与脑血管畸形患者栓塞术后脑出血有关,脑铁沉积过量可增加脑出血的风险,且脑铁沉积可能与患者脑出血的严重程度有关。

【关键词】 脑血管畸形;脑铁沉积;血管内栓塞术;脑出血;相关性**【中图分类号】** R743.34;R743.4**【文献标识码】** A

Relationship between cerebral iron deposition and cerebral hemorrhage after embolization in patients with cerebral vascular malformation Zhang Yunpeng*, Chen Xiaoshuai, Wang Yan, Li Yuming, Li Changbao, Li Hao. * Department of Neurosurgery, Beijing Pinggu District Hospital, Beijing 101200, China

Corresponding author: Li Changbao, E-mail: wyansun2022@163.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (820012361002519)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between cerebral iron deposition and cerebral hemorrhage in patients with cerebral vascular malformation after embolization, so as to provide reference for clinical diagnosis, treatment and prognosis evaluation. **Methods** From June 2020 to June 2022, 77 patients with cerebral arteriovenous malformations admitted to the Neurosurgery Department of Beijing Pinggu District Hospital and the Neurovascular Department of Beijing Tiantan Hospital were collected as the study subjects. All patients were treated with intravascular embolization. According to the head CT results within 7 days after embolization, they were divided into 65 patients in the non-cerebral hemorrhage group and 12 patients in the cerebral hemorrhage group. Compare the clinical data of the two groups, cerebral iron deposition (magnetic susceptibility) before embolization. Observe the changes of brain hematoma volume and brain iron deposition in patients with intracerebral hemorrhage on the 1st, 3rd and 7th day of hemorrhage. The relationship between cerebral iron deposition and clinical data in patients with cerebral vascular malformation was analyzed by point binary correlation, and the value of cerebral iron deposition in predicting cerebral hemorrhage after embolization in patients with cerebral vascular malformation was evaluated by drawing the working characteristic curve (ROC) of subjects. **Results** Within 7 days after embolization, 12 cases (15.58%) of intracranial hemorrhage were confirmed by CT examination. The proportion of drainage vein

embolism in cerebral hemorrhage group was higher than that in non-cerebral hemorrhage group ($\chi^2/P=4.663/0.031$). The magnetic susceptibility values of thalamus, putamen, hippocampus, red nucleus and substantia nigra in patients with intracerebral hemorrhage before embolization were higher than those in patients without intracerebral hemorrhage ($t/P=4.340/0.001, 2.944/0.004, 4.833/<0.001, 2.326/0.023, 2.742/0.008$). There was no significant difference in the magnetic susceptibility values of caudate nucleus and globus pallidus between the two groups before embolization ($P>0.05$). Through point binary correlation analysis, gender was related to cerebral iron deposition in thalamus ($r=0.293, P=0.010$), while other baseline data were not related to cerebral iron deposition ($P>0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of thalamus, putamen, hippocampus, red nucleus, substantia nigra and their combined magnetic susceptibility values for predicting cerebral hemorrhage after embolization in patients with vascular malformation were 0.845, 0.741, 0.850, 0.706, 0.750, and 0.979, respectively, and the combined prediction efficiency of the five was higher than that of the thalamus, putamen, red nucleus and substantia nigra alone ($Z/P=2.129/0.033, 2.560/0.010, 3.243/0.001, 2.490/0.013$). On the 1st, 3rd and 7th day of cerebral hemorrhage after embolization, the change trend of cerebral iron deposition was consistent with the volume value of cerebral hematoma. **Conclusion** Cerebral iron deposition is related to cerebral hemorrhage after embolization in patients with cerebral vascular malformation. Excessive cerebral iron deposition can increase the risk of cerebral hemorrhage, and cerebral iron deposition may be related to the severity of cerebral hemorrhage in patients.

【Key words】 Cerebrovascular malformation; Brain iron deposition; Intravascular embolization; Cerebral hemorrhage; Correlation

血管内栓塞术可利用微导管技术直接抵达病变畸形血管团进行栓塞治疗,是目前治疗脑动静脉畸形较为理想的治疗方案^[1-2]。但仍有研究显示,脑动静脉畸形栓塞术后颅内出血风险可达 1.0%~16.7%^[3-4]。而脑出血后血肿溶解及分解的相关代谢产物是引起继发性脑神经损伤的重要环节,也是患者病死的重要因素^[5]。已有研究表明,随着年龄的增长,铁会以不同的速率沉积在脑内不同的深部灰质核团内,但铁沉积过多可产生神经毒性,引起神经元凋亡^[6]。Boulouis 等^[7]指出,具有脑皮质表面铁沉积迹象患者较常规脑出血患者可能有更大的脑出血体积。而颅内出血时,神经细胞内、外存在铁超载^[8]。因此,脑铁的含量可能与脑出血、脑损伤程度有关。定量磁敏感成像(quantitative susceptibility mapping, QSM)可对脑铁的含量进行重复测量,且脑功能异常出现时间早于结构异常,血流量改变时间早于血容量改变时间,其变化的敏感性高于脑组织的结构萎缩^[9-10]。因此,为了验证上述推测,本研究通过 QSM 测定脑铁沉积,来观察脑铁沉积与脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2020 年 6 月—2022 年 6 月北京市平谷区医院神经外科和北京天坛医院神经血管一病区收治的脑血管畸形患者进行前瞻性队列研究,共纳入脑动静脉畸形 78 例,1 例栓塞术后第 3 天病死,给予剔除。最终 77 例患者纳入本研究,其中男 44 例,女 33 例,年龄 26~82(57.30±12.00)岁;伴高血压史 16

例,糖尿病史 9 例,高脂血症史 27 例,冠心病史 15 例;有吸烟史 17 例,饮酒史 19 例;Spetzler-Martin 分级^[11]: I 级 11 例,II 级 27 例,III 级 25 例,IV 级 14 例。本研究经医院伦理委员会审批通过(KY2017-035-02),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脑血管畸形定义为狭义性脑血管畸形,即脑动静脉畸形,且符合《外科学(第 9 版)》^[12]中相关标准,经脑数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查确诊;②年龄>18 岁;③均为首次发病;④择期行血管内栓塞术治疗。(2)排除标准:①合并可导致颅内铁异常沉积的疾病,如阿尔茨海默病、脱髓鞘病变、帕金森病等;②具有外伤、颅内手术史、介入栓塞史、放射治疗史等;③伴有精神类药物使用或滥用史;④伴有磁共振(MR)检查禁忌证,如植入心脏起搏器或其他部位金属植入物、妊娠状态、幽闭恐惧等;⑤严重动脉硬化,动脉扭曲;⑥脑血管造影显示病灶为穿支供血;⑦长期使用抗血栓药物。(3)剔除或脱落标准:①患者于入院 24 h 内昏迷或栓塞术后 14 d 内病死;②影像学资料、临床资料缺失。

1.3 治疗方法 血管内栓塞术:患者取仰卧位,于气管插管全麻下行血管内栓塞术治疗脑血管畸形, Seldinger 法成功穿刺右股动脉后,肝素钠(杭州九源基因工程有限公司)5 000 U 静脉注射,之后每小时注射 1 000 U,维持活化凝血时间在 2.0~2.5 s;6 F 导管置入颈内动脉或椎动脉;根据术前影像学检查情况选择漂浮微导管(1.8 F 或 1.5 F),在 X 线监视下将导管

置入畸形团内;造影确定微导管位置后,缓慢推注意大利胶促使其在畸形团内逐渐扩散铸形,栓塞满意后或出现反流时停止注射。栓塞完成后,常规进行双平面标准正侧位血管造影。术后鱼精蛋白(悦康药业集团股份有限公司)10 mg/1 000 U 注射中和肝素钠的抗凝作用。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 脑出血诊断及出血量计算:栓塞术后 7 d 内,若患者出现头痛、恶心、呕吐等症状或意识改变,行头颅 CT 检查,若可见圆形或不规则的均匀高密度影,边缘锐利,周围出现脑水肿并有占位表现则表示发生脑出血。根据检查结果,将患者分为脑出血组和非脑出血组。头颅 CT 扫描完成后,将图像传送到计算机系统,通过脑出血血肿体积测量软件(CT Volume 软件)识别脑出血患者的图像并进行伪颜色染色,计算血肿体积值;同时于第 3 天、7 天继续检测脑出血患者的血肿体积值。

1.4.2 脑铁沉积(磁化率值)检测:于栓塞术前,脑出血患者出血第 1 天、3 天、7 天,采用 QSM 对患者脑铁沉积进行检测,仪器为西门子 MAGNETOM Prisma 磁共振成像系统仪,8 通道相控阵标准头线圈,横断面成像。患者取仰卧位,运用海绵垫固定患者头部,防止扫描过程中患者头部移动造成伪影,扫描范围覆盖所有的脑实质,进行常规 MR 及磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)检查。通过软件对 SWI 原始未滤波相位图和幅度图进行处理获得 QSM 图,利用软件读取 QSM 图像并对脑内不同结构的铁含量进行测量。根据 ROI 的解剖结构在 QSM 图像上手工绘制兴趣区(region of interest, ROI),包括丘脑、尾状核、壳核、苍白球、海马、红核、黑质,去除具有高磁化率的静脉结构,对左右侧分别进行手动圈,要求避开颅骨、脑脊液及血管等结构;每侧每个部位 ROI 重复测量 3 次,记录每个部位的平均磁化率值,取其平均值为最终的相位信息值。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,若期望值 < 5,采用卡方检验;等级资料使用秩和检验;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;相关性采用点二列相关性分析;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)检验脑铁沉积预测脑血管畸形患者栓塞术后脑出血风险。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 栓塞术后脑出血发生情况 栓塞术后 7 d 内,经

CT 检查证实,77 例患者中发生颅内出血 12 例,占 15.58% (12/77)。

2.2 2 组患者临床资料比较 脑出血组引流静脉栓塞占比高于非脑出血组($P < 0.05$);2 组其他临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 非脑出血组与脑出血组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of patients in non-intracerebral hemorrhage group and intracerebral hemorrhage group

项 目	非脑出血组 (<i>n</i> = 65)	脑出血组 (<i>n</i> = 12)	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.008	0.928
男	37(56.92)	7(58.33)		
女	28(43.08)	5(41.67)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	57.40 ± 12.15	56.75 ± 11.65	0.171	0.864
高血压史[例(%)]	12(18.46)	4(33.33)	0.608*	0.436*
糖尿病史[例(%)]	7(10.77)	2(16.67)	0.009*	0.924*
高脂血症[例(%)]	22(33.85)	5(41.67)	0.037*	0.847*
冠心病史[例(%)]	12(18.46)	3(25.00)	0.017*	0.898*
吸烟史[例(%)]	13(20.00)	4(33.33)	0.415*	0.519*
饮酒史[例(%)]	15(23.08)	4(33.33)	0.154*	0.694*
Spetzler-Martin 分级 I 级	9(13.85)	2(16.67)	0.162	0.872
[例(%)]				
II 级	23(35.38)	4(33.33)		
III 级	21(32.31)	4(33.33)		
IV 级	12(18.46)	2(16.67)		
引流静脉栓塞[例(%)]	11(16.92)	6(50.00)	4.663*	0.031*

注: * 采用连续校正卡方检验; Spetzler- Martin 分级采用 *Z* 检验

2.3 栓塞术前 2 组患者不同部位脑磁化率值比较 脑出血组丘脑、壳核、海马、红核、黑质的磁化率值均高于非脑出血组患者($P < 0.05$);2 组尾状核、苍白球磁化率值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 非脑出血组与脑出血组患者不同部位脑磁化率值比较 [$\bar{x} \pm s$, ppb ($\times 10^9$)]

Tab. 2 magnetic susceptibility values of different parts of patients in non-intracerebral hemorrhage group and intracerebral hemorrhage group Comparison

ROI	非脑出血组 (<i>n</i> = 65)	脑出血组 (<i>n</i> = 12)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
丘脑	2.28 ± 1.01	4.18 ± 1.45	4.340	0.001
尾状核	56.85 ± 15.19	62.79 ± 14.33	1.255	0.213
壳核	61.82 ± 17.25	78.20 ± 20.15	2.944	0.004
苍白球	159.28 ± 30.73	162.82 ± 32.08	0.364	0.717
海马	1.77 ± 0.85	3.10 ± 1.04	4.833	<0.001
红核	175.71 ± 37.34	203.21 ± 39.42	2.326	0.023
黑质	174.92 ± 38.82	208.67 ± 41.09	2.742	0.008

2.4 脑铁沉积与脑血管畸形患者基线资料的相关性 经点二列相关性分析显示,性别与丘脑的脑铁沉积呈正相关($r = 0.293, P = 0.010$);其他基线资料与脑

铁沉积无相关性 ($P > 0.05$)。

2.5 脑铁沉积预测脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的效能 将丘脑、壳核、海马、红核、黑质的磁化率值作为检验变量,将血管畸形患者栓塞术后脑出血情况作为状态变量(1 = 脑出血,0 = 非脑出血),绘制 ROC 曲线计算曲线下面积(AUC),结果显示,丘脑、壳核、海马、红核、黑质及五者联合的磁化率值预测脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的 AUC 分别为 0.845、0.741、0.850、0.706、0.750、0.979,五者联合预测效能高于丘脑、壳核、红核、黑质单独预测 ($Z/P = 2.129/0.033$ 、 $2.560/0.010$ 、 $3.243/0.001$ 、 $2.490/0.013$),见图 1、表 3。

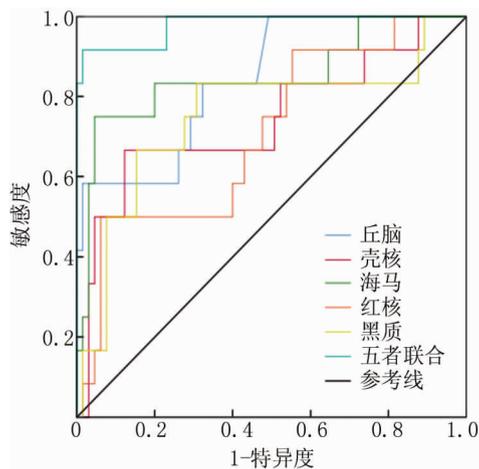


图 1 脑铁沉积预测脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的 ROC 曲线图

Fig. 1 ROC curve of cerebral iron deposition predicting cerebral hemorrhage after embolization in patients with cerebral vascular malformation

表 3 脑铁沉积预测脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的效能

Tab. 3 Effectiveness of cerebral iron deposition in predicting cerebral hemorrhage after embolization in patients with cerebral vascular malformation

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
丘脑	>4.455	0.845	0.728 ~ 0.963	0.583	0.985	0.568
壳核	>80.590	0.741	0.565 ~ 0.918	0.667	0.877	0.544
海马	>3.050	0.850	0.706 ~ 0.994	0.750	0.954	0.704
红核	>226.080	0.706	0.545 ~ 0.868	0.500	0.938	0.438
黑质	>191.530	0.750	0.573 ~ 0.927	0.833	0.692	0.525
五者联合	—	0.979	0.941 ~ 1.000	0.917	0.985	0.902

2.6 脑铁沉积与栓塞术后脑出血变化情况 观察栓塞术后脑出血患者第 1 天、3 天、7 天出血血肿体积值与脑铁沉积情况,结果显示,脑铁沉积与血肿体积值变化趋势一致,见图 2。

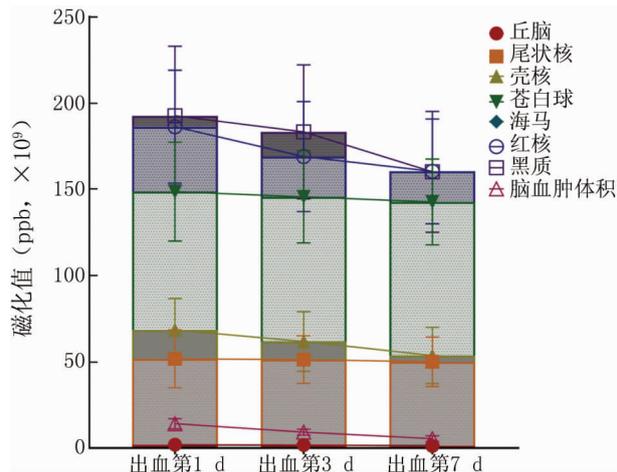


图 2 脑铁沉积与栓塞术后脑出血变化情况

Fig. 2 Brain iron deposition and changes of cerebral hemorrhage after embolization

3 讨论

栓塞后脑出血是血管介入治疗脑血管畸形后最严重的并发症之一,可导致脑组织急性损伤。已有研究表明,铁作为血液代谢的最终产物之一,可大量沉积于脑组织内,经 Haber-Weiss 反应产生大量活性自由基,激活氧化应激反应、脂质过剩等,引起急性氧化性脑损伤,可在脑出血早期导致患者脑水肿、神经元凋亡,后期可导致脑萎缩甚至认知功能障碍等^[13]。Charidimou 等^[14]指出,双侧大脑半球存在多处脑铁沉积的脑血管病患者脑叶微出血风险更高。这一结果意味着,脑铁沉积情况可能对预测脑出血复发有益。此外,临床发现,应用铁螯合剂可“清除”沉积在血肿周围脑组织过多的铁,为临床治疗脑出血提供了新的思路^[15]。因此,探讨脑铁沉积与脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的关系,可为疾病预后评估、临床治疗等提供参考。

本研究结果显示,栓塞术后 7 d 内脑出血的发生率为 15.58%,这一研究结果低于王雪等^[16]研究中的发生率(17.78%),可能是由于纳入的研究对象年龄差异造成的,儿童脑血管畸形自发性出血起病的比例高达 2% ~ 4%,远高于成人的 1% ~ 2%。而研究发现,脑出血后再发出血的风险相对较高^[17]。本研究以成人为研究对象,进而导致其栓塞术后脑出血的发生率相对较低。但临床上目前关于成人和儿童脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的对比研究相对较少,未来可针对这一方向进行具体分析。

本研究发现,脑出血患者部分灰质结构中脑铁沉积相对显著,这几个区域主要与认知、情感及运动有关。脑血管畸形患者栓塞术后脑出血主要包括脑实质出

血、脑室内出血及蛛网膜下腔出血,均可影响患者的认知、运动、情感等功能。此外,研究表明,维持细胞内及机体铁内稳态的平衡需要多种铁调节蛋白及铁调节激素的共同作用,铁调节激素在丘脑、海马、中脑、脊髓等部位广泛表达,一般情况下,铁调节激素受到炎症反应、铁水平及缺氧等的影响,脑出血后,大脑内炎症反应显著上调,铁调节激素水平可在血肿周围脑组织中增加^[18-19]。这一结果也可能是导致脑出血后丘脑、壳核、海马、红核、黑质磁化率值较高的原因。

此外,本研究还显示脑铁沉积与患者的性别有关。这主要是由于女性因月经周期、分娩及基因突变等,可能造成铁流失^[20]。但也有研究指出,脑铁沉积与性别无关^[21]。本研究中发现,性别与脑血管畸形患者栓塞术后脑出血无关。因此,从理论上来说,性别影响脑铁沉积,进而增加脑出血的风险可能不成立。但本研究未对性别进行分组研究,这一推测还需进行进一步分析。且本研究也发现,引流静脉栓塞可导致栓塞术后脑出血的风险增加,主要是由于引流静脉可引出部分正常脑组织血液,若栓塞可导致正常脑组织血液回流受阻,增加出血的风险。但本研究未进行具体分析,未来还需深入探讨。本研究通过 ROC 曲线发现,丘脑、壳核、海马的磁化率值预测脑血管畸形患者栓塞术后脑出血的 AUC 均 > 0.7,该结果肯定了脑铁沉积对预测脑血管畸形患者栓塞术后脑出血具有一定的价值。但临床相关研究较少,且本研究为小样本量研究,其临床价值的大小、阈值标准等还需探讨。但该结果对临床早期预测栓塞术后脑出血风险的价值是值得肯定的。

另外,本研究还显示,脑铁沉积与脑血肿体积的变化趋势相同。脑出血后血肿内红细胞中的血红蛋白可在短时间内产生大量的铁,通过炎症反应、神经毒性等损伤脑神经,因此,患者在出血后第 1 d 铁的含量较高。随着临床治疗方案的开展,血肿不断吸收或消散,铁沉积的水平也逐步减少,可见铁的沉积是一种动态的变化,且其变化趋势与血肿体积大小(即神经损伤程度)相一致。由此得出,通过观察脑铁沉积变化可能对预测脑血管畸形栓塞术后脑出血患者的病情及预后具有一定的作用。

综上所述,脑铁沉积与脑血管畸形患者栓塞术后脑出血有关,脑铁沉积过量可增加脑出血的风险,且脑铁沉积可能与患者脑出血的严重程度有关。但由于样本量较小,导致研究受到限制,且部分因素(如性别)在脑铁沉积与脑出血中的作用还需进行验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张云鹏:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陈小帅:进行统计学分析;王岩、李玉明:实施研究过程,资料搜集整理;李长宝、李昊:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] 赵慧慧,陈玉,苑可欣,等. 血管内栓塞在复合手术切除高级别颅内动静脉畸形中的作用[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(4): 368-372. DOI:10.3760/cma.j.cn112050-20220111-00024. Zhao YH, Chen Y, Yuan KX, et al. The role of endovascular embolization in complex surgical resection of high grade intracranial arteriovenous malformations[J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2022, 38(4): 368-372. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20220111-00024.
- [2] Waqas M, Baig AA, Levy EI, et al. Transvenous embolization technique for brain arteriovenous malformations[J]. Neurosurg Clin N Am, 2022, 33(2): 185-191. DOI:10.1016/j.nec.2021.11.001.
- [3] 苏世星,段传志,吾太华,等. 脑动静脉畸形栓塞术后颅内出血的危险因素分析及防治措施[J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(1): 65-68. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2014.01.014. Su SX, Duan CZ, Wu TH, et al. Analysis of risk factors and prevention measures of intracranial hemorrhage after embolization of cerebral arteriovenous malformations[J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2014, 13(1): 65-68. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2014.01.014.
- [4] De Sousa JMB, Iosif C, Sganzerla LZ, et al. Selection of patients for treatment of brain arteriovenous malformations by the transvenous approach: Relationship with venous anatomy and risk of hemorrhagic complications[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2020, 41(12): 2311-2316. DOI:10.3174/ajnr.A6810.
- [5] Gong Y, Zhang G, Li B, et al. BMAL1 attenuates intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury in rats by regulating the Nrf2 signaling pathway[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(21): 1617. DOI: 10.21037/atm-21-1863.
- [6] Thomas GEC, Leyland LA, Schrag AE, et al. Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(4): 418-425. DOI:10.1136/jnnp-2019-322042.
- [7] Boulouis G, van Etten ES, Charidimou A, et al. Association of key magnetic resonance imaging markers of cerebral small vessel disease with hematoma volume and expansion in patients with lobar and deep intracerebral hemorrhage[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(12): 1440-1447. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.2619.
- [8] Galea I, Durnford A, Glazier J, et al. Iron deposition in the brain after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2022, 53(5): 1633-1642. DOI:10.1161/STROKEAHA.121.036645.
- [9] Li X, Jin D, Zhu Y, et al. Quantitative susceptibility mapping to evaluate brain iron deposition and its correlation with physiological parameters in hypertensive patients[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(20): 1582. DOI:10.21037/atm-21-5170.
- [10] Lacalle-Auriales M, Mateos-Pérez JM, Guzmán-De-Villoria JA, et al. Cerebral blood flow is an earlier indicator of perfusion abnormalities than cerebral blood volume in Alzheimer's disease[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(4): 654-659. DOI: 10.1038/jcbfm.

2013. 241.
- [11] Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations [J]. *J Neurosurg*, 1986, 65 (4): 476-483. DOI: 10.3171/jns.1986.65.4.0476.
- [12] 陈孝平, 汪建平, 赵继宗. 外科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 212-213.
- [13] Guo X, Ma L, Li H, et al. Brainstem iron overload and injury in a rat model of brainstem hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29 (8): 104956. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104956.
- [14] Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study [J]. *Neurology*, 2017, 89 (21): 2128-2135. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004665.
- [15] 包钟元, 季晶. 铁死亡在颅脑外伤中的研究进展 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2022, 42 (2): 270-278. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2014.01.014.
- Bao ZY, Ji J. The research development of iron in craniocerebral trauma of death [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing*, 2022, 42 (2): 270-278. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2014.01.014.
- [16] 王雪, 仇爱珍, 柏青. 颅内动静脉畸形患儿血管内栓塞术后出血的危险因素分析 [J]. *局解手术学杂志*, 2020, 29 (2): 150-153. DOI: 10.11659/jjssx.05E019105.
- Wang X, Qiu AZ, Bai Q. Intracranial arteriovenous malformations in children with endovascular embolization of postoperative bleeding risk factor analysis [J]. *Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery*, 2020, 29 (2): 150-153. DOI: 10.11659/jjssx.05E019105.
- [17] Perry LA, Rodrigues M, Al-Shahi Salman R, et al. Incident cerebral microbleeds after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2019, 50 (8): 2227-2230. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023746.
- [18] Lanser L, Fuchs D, Kurz K, et al. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis-mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (11): 3732. DOI: 10.3390/nu13113732.
- [19] Castell LM, Nieman DC, Bermon S, et al. Exercise-induced illness and inflammation: Can immunonutrition and iron help [J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2019, 29 (2): 181-188. DOI: 10.1123/ijsnem.2018-0288.
- [20] Li X, Jin D, Zhu Y, et al. Quantitative susceptibility mapping to evaluate brain iron deposition and its correlation with physiological parameters in hypertensive patients [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 (20): 1582. DOI: 10.21037/atm-21-5170.
- [21] 谢杰, 王琪, 王云, 等. 定量磁化率成像技术对抑郁症患者脑脊液铁沉积的纵向研究 [J]. *放射学实践*, 2021, 36 (8): 988-993. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.08.008.
- Xie J, Wang Q, Wang Y, et al. Longitudinal study of iron deposition in cerebrospinal fluid of patients with depression by quantitative magnetic susceptibility imaging [J]. *Radiologic Practice*, 2021, 4 (8): 988-993. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.08.008.

(收稿日期: 2022-11-25)

(上接 186 页)

- Jiang CY, Ba JQ, Yu M, et al. Effect of tyrosine kinase substrate regulated by hepatocyte growth factor on insulin expression and secretion [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2017, 25 (12): 1119-1123. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2017.12.013.
- [16] 黄好, 贾虹, 王晓霜, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织中 miRNA-508-3p 和 HGF 表达水平及其对滋养细胞胰岛素抵抗的影响 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2021, 47 (1): 187-195. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20210126.
- Huang H, Jia H, Wang XS, et al. Expression of miRNA-508-3p and HGF in placenta of patients with gestational diabetes mellitus and its effect on insulin resistance of trophoblast cells [J]. *Journal of Jilin University: Medicine Edition*, 2021, 47 (1): 187-195. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20210126.
- [17] 蒋惠玲, 薛筱蕾, 阿米娜. 妊娠期糖尿病患者炎症因子、氧化应激水平及其与胰岛素抵抗的关系 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26 (10): 965-967, 971. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2018.10.019.
- Jiang HL, Xue XL, Amina. Inflammatory factors, oxidative stress and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus [J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2018, 26 (10): 965-967, 971. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2018.10.019.
- [18] Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10 [J]. *J Exp Med*, 2020, 217 (1): e20190418. DOI: 10.1084/jem.20190418.
- [19] Cubro H, Kashyap S, Nath MC, et al. The role of interleukin-10 in the pathophysiology of preeclampsia [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (4): 36. DOI: 10.1007/s11906-018-0833-7.
- [20] 周培, 丛林, 袁静, 等. 核转录因子- κ B 与妊娠期糖尿病发病机制的研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33 (3): 189-193. DOI: CNKI: SUN:SFCZ.0.2017-03-013.
- Zhou P, Cong L, Yuan J, et al. The role of nuclear factor- κ B in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus [J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2017, 33 (3): 189-193. DOI: CNKI: SUN:SFCZ.0.2017-03-013.
- [21] 李庆, 徐金玲, 方红娟, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 IL-17、IL-1 β 、IL-10 水平变化及其与胰岛素抵抗、血脂的关系 [J]. *山东医药*, 2019, 59 (4): 52-54. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.04.013.
- Li Q, Xu JL, Fang HJ, et al. Serum levels of IL-17, IL-1 β and IL-10 in patients with gestational diabetes mellitus and their relationship with insulin resistance and blood lipids [J]. *Shandong Medical Journal*, 2019, 59 (4): 52-54. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.04.013.
- [22] Zák P, Soucek M. Correlation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and interleukin 10 with blood pressure, risk of preeclampsia and low birth weight in gestational diabetes [J]. *Physiol Res*, 2019, 68 (3): 395-408. DOI: 10.33549/physiolres.934002.

(收稿日期: 2022-08-31)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.015

论著·临床

关节镜下骨赘磨削联合带线可吸收锚钉修复治疗股骨髌臼撞击症伴盂唇损伤的疗效与安全性分析

张伟, 陈洪, 彭超, 张新虎

基金项目: 河北省 2021 年度医学科学研究课题计划(20210322)

作者单位: 053000 河北省衡水市人民医院关节运动医学病区

通信作者: 张伟, E-mail: huthea546@21cn.com

【摘要】目的 观察关节镜下骨赘磨削联合带线可吸收锚钉修复治疗股骨髌臼撞击症伴盂唇损伤的疗效与安全性。**方法** 选取 2018 年 2 月—2020 年 2 月河北省衡水市人民医院关节运动医学病区收治股骨髌臼撞击症伴盂唇损伤患者 70 例,按照随机数字表法分为对照组、观察组,各 35 例。对照组给予关节镜下骨赘磨削盂唇成形术治疗,观察组给予关节镜下骨赘磨削联合带线可吸收锚钉修复治疗。比较 2 组手术、并发症发生情况,手术前后创伤应激指标[皮质醇(Cor)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、C 反应蛋白(CRP)]、髋关节功能(改良 Harris 评分)、疼痛度[视觉模拟量表(VAS)评分]、髋关节活动度,以及患者对疗效满意度。**结果** 观察组手术时间长于对照组($t/P = 3.594/0.001$);2 组术前及术后 1、3、7 d 血清 Cor、ACTH、CRP 水平呈先升高后下降趋势($P < 0.01$),且观察组术后 1、3、7 d 血清 Cor、ACTH、CRP 水平低于对照组($P < 0.01$);2 组术后 3 个月、6 个月、1 年、2 年改良 Harris 评分呈升高趋势,VAS 评分呈下降趋势($P < 0.01$),且观察组改善程度明显优于对照组($P < 0.001$);2 组术后 3 个月、6 个月、1 年、2 年髋关节屈曲、内旋、外展活动度呈升高趋势($P < 0.01$),且观察组升高幅度高于对照组($P < 0.001$);观察组患者疗效满意度高于对照组($\chi^2/P = 4.861/0.028$);观察组并发症发生率略低于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2/P = 1.790/0.181$)。**结论** 关节镜下骨赘磨削联合带线可吸收锚钉修复治疗股骨髌臼撞击症伴盂唇损伤患者,可促进髋关节功能恢复,减轻疼痛度,改善创伤应激反应,降低并发症发生率,提高患者治疗满意度。

【关键词】 股骨髌臼撞击症;盂唇损伤;骨赘磨削;带线可吸收锚钉;关节镜;创伤应激;髋关节功能**【中图分类号】** R684 **【文献标识码】** A

Arthroscopic osteophyte grinding combined with suture absorbable anchor screw repair for treatment of femoral acetabular impaction with glenoid lip injury Zhang Wei, Chen Hong, Peng Chao, Zhang Xinhui. Joint Orthopedics & Sports Medicine Ward, Hengshui People's Hospital, Hebei Province, Hengshui 053000, China

Corresponding author: Zhang Wei, E-mail: huthea546@21cn.com

Funding program: Hebei Medical Science Research Project 2021 (20210322)

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and safety of arthroscopic osteophyte grinding combined with suture absorbable anchor screw repair in the treatment of femoral acetabular impaction with glenoid lip injury. **Methods** Seventy patients with femoral acetabulum impaction and glenoid lip injury were selected from the joint sports medical ward of Hengshui People's Hospital of Hebei Province from February 2018 to February 2020. They were divided into control group and observation group according to the method of random number table, with 35 patients in each group. The control group was treated with arthroscopic osteophyte grinding and glenoplasty, while the observation group was treated with arthroscopic osteophyte grinding and suture absorbable anchor nail repair. The occurrence of surgery and complications, trauma stress index [cortisol (Cor), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), C-reactive protein (CRP)], hip joint function (modified Harris score), pain degree (VAS score), hip joint range of motion before and after surgery were compared between the two groups, as well as patients' satisfaction with curative effect. **Results** The operation time in the observation group was longer than that in the control group ($t/P = 3.594/0.001$). The levels of serum Cor, ACTH and CRP in the two groups increased first and then decreased on the 1st, 3rd and 7th day after operation ($P < 0.01$), and the levels of serum Cor, ACTH and CRP in the observation group were lower than those in the control group on the 1st, 3rd and 7th day after operation ($P < 0.01$). The modified Harris score of the two groups showed an upward trend at 3 months, 6 months, 1 year and 2 years after oper-

ation, while the VAS score showed a downward trend ($P < 0.01$), and the improvement degree of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.001$). The flexion, pronation and abduction of the hip joint in the two groups showed an increasing trend at 3 months, 6 months, 1 year and 2 years after operation ($P < 0.01$), and the increase in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.001$). The satisfaction degree of patients in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2/P = 4.861/0.028$). The incidence of complications in the observation group was slightly lower than that in the control group, but the difference was not statistically significant ($\chi^2/P = 1.790/0.181$). **Conclusion** Arthroscopic osteophyte grinding combined with suture absorbable anchor nail repair can promote the recovery of hip joint function, reduce pain, improve traumatic stress response, reduce the incidence of complications, and improve patient satisfaction with treatment.

【Key words】 Femoroacetabular impingement; Glenoid labral injury; Bone grinding; Wire-wound absorbable anchors; Arthroscopy; Traumatic stress; Hip joint function

股骨髌臼撞击症是因股骨近端与髌臼孟缘之间解剖异常,或者解剖正常但长时间不正常外力作用至髌关节,使两者长时间非正常碰撞、接触出现反复微型创伤引起关节孟缘、关节软骨退变,最终诱发慢性髌关节疼痛、髌关节内收与屈曲受限的病变^[1-2]。股骨头与髌臼长期撞击易损伤孟唇^[3]。股骨髌臼撞击症伴孟唇损伤可引起髌关节疼痛,限制活动,影响患者生活质量^[4]。研究指出,股骨髌臼撞击症发病率近几年呈升高与年轻化态势^[5-6]。常规治疗股骨髌臼撞击症伴孟唇损伤疗效欠佳。近几年,随着髌关节镜进展、锚钉应用,可实现镜下微创修复股骨髌臼撞击症伴孟唇损伤。研究报道可吸收锚钉已广泛应用在关节肌腱、骨与韧带固定中^[7]。带线可吸收锚钉在髌臼孟唇修复中的应用价值相关研究较少,基于此,现观察关节镜下骨赘磨削联合带线可吸收锚钉修复治疗股骨髌臼撞击症伴孟唇损伤的效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 2 月—2020 年 2 月河北省衡水市人民医院关节运动医学病区收治股骨髌臼撞击症伴孟唇损伤患者 70 例,按照随机数字表法分为对照组、观察组,各 35 例。2 组临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准[院科伦审:(2018)伦审第(89)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:①通过 CT、X 线等影像学检查发现髌臼或者股骨头—颈结合区域形态异常,通过 MR 发现髌臼孟唇损伤合并或未合并对应位置具有软骨损伤;②腹股沟区域深压痛合并或未合并髌关节活动异常,髌关节前撞击试验为阳性,经 6 个月保守治疗效果不明显;③髌臼侧与股骨头软骨无显著退变。(2)排除标准:①髌臼发育不良者;②伴髌关节其他病变者;③非髌臼撞击症引起孟唇损伤者;④存在关节间隙狭窄及髌关节重度骨性关节炎者;⑤有髌

臼孟唇清理与重建治疗史者;⑥有髌关节外伤及手术史者;⑦由于身体状况欠佳无法耐受手术者。

表 1 对照组与观察组股骨髌臼撞击症伴孟唇损伤患者临床资料比较

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

项 目	对照组 (n=35)	观察组 (n=35)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男 21(60.00)	24(68.57)	0.560	0.454
	女 14(40.00)	11(31.43)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	42.09 ± 4.87	41.52 ± 5.06	0.480	0.633
患肢[例(%)]	左 18(51.43)	20(57.14)	0.230	0.631
	右 17(48.57)	15(42.86)		
类型[例(%)]	Cam 13(37.14)	15(42.86)	1.010	0.604
	Pincer 17(48.57)	13(37.14)		
	混合型 5(14.29)	7(20.00)		
体质量指数($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	19.98 ± 1.34	20.15 ± 1.19	0.561	0.577
病程($\bar{x} \pm s$,月)	8.16 ± 1.42	8.03 ± 1.30	0.400	0.691
基础病[例(%)]	高血压 11(31.43)	9(25.71)	0.280	0.597
	糖尿病 10(28.57)	13(37.14)		

1.3 手术方法 对照组:患者行关节镜下骨赘磨削孟唇成形术。患者全身麻醉,骨科牵引床上取仰卧位,X 线下牵引患肢至髌关节间隙约 10 mm,透视下创建外侧入路与前方入路,关节镜头放在中央间室,探查孟唇损伤状况,结合损伤状况给予清理或缝合,待中央间室处理完毕后,下肢牵引放松,患侧屈髋约 45°,镜头放在外周间室,创建远端前外侧入路,经镜头了解股骨头—颈结合区、关节囊、轮匝带等,通过刨削器、磨头磨除股骨头—颈结合处骨赘,恢复正常股骨头颈弧度,直到解除撞击。

观察组:行关节镜下骨赘磨削及带线可吸收锚钉修复治疗。患者全身麻醉,患肢取外展中立位,于肌肉完全松弛下牵引下肢,患肢内收内旋,于 C 型臂下牵拉关节间隙至 8 ~ 10 mm;于 C 型臂下标前侧与前外侧

入路,用定位针刺至关节腔,于定位点取 0.5 cm 小切口,切开并分离皮肤和皮下组织,创建进至关节腔内工作通道,内置关节镜与相关器械,通过关节镜了解髌臼、股骨头、孟唇形态状况,通过刨刀、磨钻清理增生髌臼缘骨赘、损伤孟唇、炎性滑膜;同时彻底清理髌臼软骨损伤与孟唇前撕裂外侧;结合孟唇受损范围,通过可吸收缝线锚钉(DePuy Mitek,美国)环形固定予以修补;屈髌应用磨钻打磨股骨头—颈结合区域增生骨赘,消除撞击因素后,检查病变位置,待确认治疗满意后,缝合切口,应用无菌敷料予以包扎固定;注意在手术期间发现部分撕裂孟唇伴钙化时,需将钙化病灶彻底清除后再缝合孟唇。

1.4 术后康复 术后采取抗感染、止痛、消肿等常规措施;清醒之后,指导开展下肢肌肉群练习;手术 24 h 后协助扶双拐开展患肢未负重下床活动,予以被动关节活动练习,每次 5 ~ 10 min,每天 2 次;术后 4 周髌关节屈曲低于 90°,术后 6 周指导慢走与骑单车等有氧练习;结合患者实际状况指导开展简单对抗练习,并逐渐增强练习强度。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 手术状况:记录患者手术情况,包括手术时间、住院时间、术中失血量等。

1.5.2 创伤应激指标检测:术前及术后 1、3、7 d 晨起抽取患者空腹外周静脉血 4 ml,离心取上清液待测,以酶联免疫吸附法测血清 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平,试剂盒购于美国 R&D 公司;双抗体夹心酶联免疫吸附法测血清皮质醇(cortisol, Cor)水平,试剂盒购于上海康朗科技有限公司;化学发光法检测促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)水平,试剂盒购于上海研谨生物科技有限公司。

1.5.3 髌关节功能检测:术前及术后 3 个月、6 个月、1 年、2 年检测患者髌关节功能,通过改良 Harris 评分判定^[8],共分为 15 个项目,总分 100 分,分值越高髌关节功能越好,依据得分分级,即 <70 分为差,70 ~ 79 分为尚可,80 ~ 89 分为良好,≥90 分为优。

1.5.4 疼痛程度评判:利用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)^[9]评判患者术前及术后 3 个月、6 个月、1 年、2 年疼痛程度,总分为 0 ~ 10 分,分值越高,疼痛程度越重;依据得分可分为 3 个等级,即 <3 分为轻微疼痛,4 ~ 6 分为影响睡眠但可忍受,7 ~ 10 分为疼痛已难忍受。

1.5.5 髌关节活动度检测:术前及术后 3 个月、6 个月、1 年、2 年,通过 X 线记录不同时间点髌关节屈曲、

内旋、外展度。

1.5.6 术后随访:(1)疗效满意度。随访 2 年,统计 2 组患者疗效满意度。评估标准参考文献[10],术后经门诊随访方式了解患者对于疗效的满意度,采用百分制,由患者主观评判,≥90 分为非常满意,70 ~ 89 分为基本满意,60 ~ 69 分为一般,<60 分为不满意;满意度=(非常满意+基本满意+一般)/总例数×100%。(2)并发症。记录股骨头坏死、神经损伤、异位骨化、感染等并发症发生情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件处理数据。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,组间比较行 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组手术情况比较 观察组手术时间长于对照组(*P* < 0.01),2 组术中失血量、住院时间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

表 2 对照组与观察组股骨髌臼撞击症伴孟唇损伤患者手术情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of operation conditions between control group and observation group

组别	例数	手术时间(min)	术中失血量(ml)	住院时间(d)
对照组	35	102.23 ± 6.17	238.96 ± 24.59	16.32 ± 4.61
观察组	35	108.64 ± 8.56	232.23 ± 26.75	15.67 ± 4.22
<i>t</i> 值		3.594	1.096	0.615
<i>P</i> 值		0.001	0.277	0.540

2.2 2 组手术前后创伤应激指标比较 2 组术前及术后 7 d 血清 Cor、ACTH、CRP 水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);2 组术前及术后 1、3、7 d 血清 Cor、ACTH、CRP 水平呈先升高后下降趋势(*P* 均 < 0.05),且观察组术后 1、3、7 d 血清 Cor、ACTH、CRP 水平下降趋势较对照组更为显著(*P* 均 < 0.01),见表 3。

2.3 2 组手术前后改良 Harris 评分、VAS 评分比较 2 组术前改良 Harris 评分、VAS 评分比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);2 组术后 3 个月、6 个月、1 年、2 年改良 Harris 评分呈升高趋势,VAS 评分呈下降趋势,且观察组改善幅度优于对照组(*P* 均 < 0.01),见表 4。

2.4 2 组手术前后髌关节活动度比较 2 组术前髌关节屈曲、内旋、外展活动度比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);2 组术后 3 个月、6 个月、1 年、2 年髌关节屈曲、内旋、外展活动度呈升高趋势,且观察组升高幅度高于对照组(*P* 均 < 0.01),见表 5。

表 3 对照组与观察组股骨髓臼撞击症伴盂唇损伤患者手术前后创伤应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of traumatic stress indicators before and after operation between the control group and the observation group

组别	时间	Cor(μg/L)	ACTH(pmol/L)	CRP(mg/L)
对照组 (n=35)	术前	236.71 ± 28.14	14.97 ± 2.46	6.52 ± 1.26
	术后 1 d	327.64 ± 35.29	26.69 ± 3.63	14.38 ± 2.07
	术后 3 d	287.44 ± 26.03	23.14 ± 3.07	11.55 ± 1.93
	术后 7 d	247.79 ± 24.92	16.03 ± 2.31	7.02 ± 1.43
观察组 (n=35)	术前	240.35 ± 26.93	15.02 ± 2.08	6.83 ± 1.13
	术后 1 d	289.41 ± 30.35 ^a	22.57 ± 2.71 ^a	10.67 ± 1.75 ^a
	术后 3 d	262.28 ± 24.17 ^a	19.97 ± 2.35 ^a	8.19 ± 1.60 ^a
	术后 7 d	238.62 ± 23.17 ^a	15.84 ± 2.12 ^a	6.59 ± 1.22 ^a
F/P 对照组内值	9.375/0.009	9.857/0.008	8.490/0.010	
F/P 观察组内值	10.538/0.001	10.152/0.003	9.967/0.005	

注:与对照组术后同时点比较,^aP<0.01

表 4 对照组与观察组股骨髓臼撞击症伴盂唇损伤患者手术前后改良 Harris 评分、VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

Tab. 4 Comparison of modified Harris score and VAS score before and after operation between the control group and the observation group

组别	时间	改良 Harris 评分	VAS 评分
对照组 (n=32)	术前	55.08 ± 5.43	8.03 ± 0.51
	术后 3 个月	62.41 ± 5.75	5.75 ± 0.44
	术后 6 个月	68.57 ± 6.06	4.61 ± 0.42
	术后 1 年	76.12 ± 5.34	3.30 ± 0.35
	术后 2 年	79.68 ± 4.09	2.65 ± 0.30
观察组 (n=33)	术前	54.37 ± 6.59	8.12 ± 0.49
	术后 3 个月	68.15 ± 6.13 ^a	5.02 ± 0.36 ^a
	术后 6 个月	75.19 ± 7.18 ^a	3.43 ± 0.31 ^a
	术后 1 年	82.36 ± 5.22 ^a	2.71 ± 0.28 ^a
	术后 2 年	86.94 ± 4.28 ^a	2.20 ± 0.21 ^a
F/P 对照组内值	8.967/0.004	8.859/0.008	
F/P 观察组内值	9.634/0.001	9.037/0.003	

注:与对照组术后同时点比较,^aP<0.01

表 5 对照组与观察组股骨髓臼撞击症伴盂唇损伤患者手术前后髋关节活动度比较 ($\bar{x} \pm s$,°)

Tab. 5 Comparison of hip joint activity before and after operation between the control group and the observation group

组别	时间	屈曲	内旋	外展
对照组 (n=32)	术前	93.06 ± 3.91	20.46 ± 3.15	29.98 ± 3.06
	术后 3 个月	95.21 ± 3.26	22.36 ± 3.07	31.72 ± 2.87
	术后 6 个月	103.57 ± 4.28	26.44 ± 3.21	34.20 ± 3.64
	术后 1 年	108.20 ± 5.05	31.80 ± 3.68	36.26 ± 3.32
	术后 2 年	112.64 ± 4.21	35.02 ± 3.35	38.56 ± 3.08
观察组 (n=33)	术前	92.31 ± 4.78	20.13 ± 3.42	30.25 ± 4.11
	术后 3 个月	99.10 ± 4.02 ^a	25.17 ± 3.16 ^a	33.26 ± 3.04 ^a
	术后 6 个月	108.79 ± 5.11 ^a	30.12 ± 3.49 ^a	38.15 ± 4.22 ^a
	术后 1 年	113.51 ± 4.75 ^a	36.67 ± 4.57 ^a	40.39 ± 4.15 ^a
	术后 2 年	116.03 ± 5.35 ^a	38.76 ± 4.12 ^a	42.27 ± 3.52 ^a
F/P 对照组内值	9.681/ <0.001	10.255/ <0.001	12.246/ <0.001	
F/P 观察组内值	10.425/ <0.001	10.857/ <0.001	11.483/ <0.001	

注:与对照组术后同时点比较,^aP<0.01

2.5 2 组疗效满意度比较 随访至术后 2 年,对照组失访 3 例,观察组失访 2 例,观察组患者对疗效满意度明显高于对照组($\chi^2 = 4.861, P = 0.028$),见表 6。

表 6 对照组与观察组股骨髓臼撞击症伴盂唇损伤患者对疗效满意度比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of patients' satisfaction with efficacy between the control group and the observation group

组别	例数	非常满意	基本满意	一般	不满意	总满意度 (%)
对照组	32	13(40.63)	9(28.13)	2(6.25)	8(25.00)	75.00
观察组	33	20(60.61)	8(24.24)	4(12.12)	1(3.03)	96.97

2.6 2 组并发症发生率比较 观察组并发症发生率略低于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2 = 1.790, P = 0.181$),见表 7。

表 7 对照组与观察组股骨髓臼撞击症伴盂唇损伤患者并发症发生率比较 [例(%)]

Tab. 7 Comparison of complication rate between control group and observation group

组别	例数	股骨头坏死	神经损伤	异位骨化	感染	总发生率 (%)
对照组	32	2(6.25)	2(6.25)	1(3.12)	3(9.38)	25.00
观察组	33	0	1(3.03)	1(3.03)	2(6.06)	12.12

3 讨论

髋臼盂唇属于髋臼缘一种纤维软骨结构,可加深髋臼窝,提高对于股骨头覆盖,同时对髋关节起到密封效果,促进关节内压形成,有助于提高髋关节稳定^[11]。髋臼盂唇在润滑髋关节、保护关节软骨及减轻关节磨损等方面具有积极作用^[12]。股骨髓臼撞击症为引发盂唇损伤的原因,主要表现是关节疼痛、交锁或活动受限等,加快关节退变,诱发关节骨性关节炎,严重干扰患者日常生活^[13]。临床可采用理疗、非类固醇类抗炎药物等保守方案治疗,可一定程度减轻临床症状,未彻底解决撞击根本原因,经保守治疗后患者恢复活动时仍存在撞击症状,继而引发髋关节疼痛、损伤^[14]。手术治疗可修整畸形髋关节病理力学解剖学和修复损伤软组织,开放性手术可彻底解除撞击因素,但创伤较大,易损伤周围神经与软组织,提高术后并发症发生率,影响术后早期功能的康复锻炼^[15]。因此仍需寻找更为有效的治疗方案。

随着髋关节镜技术进展,微创关节镜手术逐渐广泛应用于股骨髓臼撞击症临床治疗中,其在术中均可动态观察撞击状况,经专业器械磨除骨赘,解除撞击根

本原因,实现手术创伤小、康复快等目的,但对于磨除范围与深度等仍具有争议,一旦磨除不充分,影响预后,甚至二次翻修^[16-17],故需寻找更为安全有效的治疗方案。吴旅等^[18]研究显示,可吸收锚钉在交叉韧带胫骨止点骨折中可发挥良好效果。沈达等^[19]报道指出,带线可吸收锚钉作为可吸收生物材料,具有抗延展性、抗磨损性、强度高等优势。本研究显示,观察组手术时间长于对照组,其原因为观察组在骨赘磨除之后需要植入锚钉,故手术时间延长。带线可吸收锚钉具有良好力学强度与降解速度,于体内可最终降解成水与二氧化碳,减少植入物对于周围神经、软组织刺激,有利于减轻术后疼痛度^[20],与本研究观察组术后疼痛度呈持续下降状况相符。髌臼缘骨壁相对较薄,带线可吸收锚钉在植入期间出现断裂或者植入位置欠佳等状况时,可直接于原位置重新钻孔创建骨道重新内置新锚钉,或者在旁边再次行钻孔内置锚钉,均可有效减轻钉道骨损伤,再一次减少手术创伤,利于关节功能恢复,此外,带线可吸收锚钉可实现固定牢固与张力分布均匀效果,有利于患者髌关节于早期实施非重力功能锻炼,缩短康复时间,同时提高安全性。因此观察组髌关节功能、活动度、治疗满意度、安全性相对较高。

ACTH 为一种脑垂体前叶所分泌的激素,能作用于肾上腺皮质束带,促进 Cor 等释放;Cor 为肾上腺于应激状况下产生的一种皮质激素,具备压力下保持正常机体生理功能作用;以上两者水平能反映机体应激状况^[21]。徐敏超等^[22]研究中指出,ACTH、Cor 水平变化可反映股骨颈骨折患者术后应激状况。鉴于此,本研究分析应激指标,结果显示,术后 1、3 d 观察组 Cor、ACTH、CRP 低于对照组 ($P < 0.05$),可知关节镜下骨赘磨削联合带线可吸收锚钉修复治疗可减轻应激反应。原因可能是带线可吸收锚钉术后对邻近组织、神经刺激较少,能减轻骨损伤,加上缝线固定等效果,可促进术后康复,进而应激反应得到改善。

综上,股骨髌臼撞击症伴盂唇损伤患者行关节镜下骨赘磨削联合带线可吸收锚钉修复治疗,可提高治疗满意度,加快髌关节功能恢复,缓解术后疼痛与创伤应激,同时保障安全性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张伟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陈洪:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张新虎:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;彭超:进行统计学分析

参考文献

[1] Griffin DR, Dickenson EJ, Wall PDH, et al. Hip arthroscopy versus best conservative care for the treatment of femoroacetabular impinge-

ment syndrome (UK FASHIoN): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10136): 2225-2235. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31202-9.

[2] Dwyer T, Whelan D, Shah PS, et al. Operative versus nonoperative treatment of femoroacetabular impingement syndrome: A Meta-analysis of Short-Term Outcomes [J]. *Arthroscopy*, 2020, 36 (1): 263-273. DOI: 10.1016/j.arthro.2019.07.025.

[3] 苏眺, 陈光兴, 李静, 等. 关节镜下髌臼盂唇清理及髌臼缘微骨折治疗不可修复性盂唇损伤的临床疗效观察 [J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41 (6): 600-607. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201812129.

Su T, Chen GX, Li J, et al. Clinical observation on the treatment of irreparable labial injuries with acetabular glenoid debridement and acetabular marginal microfracture under arthroscope [J]. *Acta Acad Med Mil Tert*, 2019, 41 (6): 600-607. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201812129.

[4] 贾天蛟, 王广斌, 李彬, 等. 盂唇缝合与清理治疗凸轮型股骨髌臼撞击症的疗效比较 [J]. *西部医学*, 2021, 33 (3): 427-430. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.03.025.

Jia TJ, Wang GB, Li B, et al. Comparison of the therapeutic effects of glenoid lip suture and debridement in the treatment of cam type femoral acetabular impaction [J]. *Medical Journal of West China*, 2021, 33 (3): 427-430. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.03.025.

[5] Terrell SL, Olson GE, Lynch J. Therapeutic exercise approaches to nonoperative and postoperative management of femoroacetabular impingement syndrome [J]. *J Athl Train*, 2021, 56 (1): 31-45. DOI: 10.4085/1062-6050-0488.19.

[6] Kemp J, Grimaldi A, Heerey J, et al. Current trends in sport and exercise hip conditions: Intra-articular and extra-articular hip pain, with detailed focus on femoroacetabular impingement (FAI) syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2019, 33 (1): 66-87. DOI: 10.1016/j.berh.2019.02.006.

[7] 张力, 冯世波, 李艳, 等. 可吸收锚钉在 Danis-Weber A 型外踝骨折中的应用 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2019, 16 (3): 49-50, 58. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5972.2019.03.010.

Zhang L, Feng SB, Li Y, et al. Application of absorbable anchor in Danis Weber type A lateral malleolus fracture [J]. *Orthopaedic Biomechanics Materials and Clinical Study*, 2019, 16 (3): 49-50, 58. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5972.2019.03.010.

[8] Al-Qahtani AN, Alsumari OA, Al Angari HS, et al. Cultural adaptation and validation of an arabic version of the modified Harris hip score [J]. *Cureus*, 2021, 13 (4): e14478. DOI: 10.7759/cureus.14478.

[9] Shafshak TS, Elnemr R. The visual analogue scale versus numerical rating scale in measuring pain severity and predicting disability in low back pain [J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27 (7): 282-285. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001320.

[10] 艾箭. 带缝线可吸收锚钉治疗股骨髌臼撞击综合征合并盂唇损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24 (4): 499-504. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2222.

Ai D. Treatment of femoral acetabular impact syndrome with lip injury with suture absorbable anchors [J]. *J Clin Rehabil Tis Eng Res*, 2020, 24 (4): 499-504. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2222.

- [11] 杨伟铭,曹学伟,赵彩琼. 关节镜治疗合并棘下撞击的髋臼盂唇损伤患者临床疗效评价[J]. 实用骨科杂志, 2021, 27(12): 1076-1079. DOI: 10.13795/j.cnki.sgkz.2021.12.004.
Yang WM, Cao XW, Zhao CQ. Clinical evaluation of arthroscopic treatment of acetabular labial injuries associated with infraspinal impingement [J]. Journal of Practical Orthopaedics, 2021, 27(12): 1076-1079. DOI: 10.13795/j.cnki.sgkz.2021.12.004.
- [12] 张建平,张佳,吴毅东,等. 髋关节镜治疗股骨髋臼撞击合并临界髋发育不良[J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(5): 416-420. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.05.07.
Zhang JP, Zhang J, Wu YD, et al. Arthroscopic treatment of femoral acetabular impingement combined with critical hip dysplasia [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30(5): 416-420. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.05.07.
- [13] 欧阳侃,王大平,陆伟,等. 关节镜治疗髋臼盂唇损伤的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(6): 112-115. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.06.025.
Ouyang K, Wang DP, Lu W, et al. Analysis of the effect of arthroscopic treatment of acetabular glenoid lip injury [J]. Chin J Mod Med, 2019, 29(6): 112-115. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.06.025.
- [14] 李超,常青,金方,等. 髋关节外科脱位治疗股骨髋臼撞击综合征合并盂唇损伤[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(10): 925-928. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.10.13.
Li C, Chang Q, Jin F, et al. Surgical dislocation of hip joint for treatment of femoral acetabular impingement syndrome with glenoid lip injury [J]. Orthopedic Journal of China, 2020, 28(10): 925-928. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.10.13.
- [15] 杨伟铭,曹学伟. 髋关节镜下盂唇修补术治疗髋臼盂唇损伤的疗效评价[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(4): 15-19. DOI: CNKI;SUN;ZGZG.0.2020-04-004.
Yang WM, Cao XW. Evaluation of the curative effect of glenoid lip repair under hip arthroscope in the treatment of acetabular glenoid lip injury [J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop, 2020, 28(4): 15-19. DOI: CNKI;SUN;ZGZG.0.2020-04-004.
- [16] 曹建刚,陈德生. 髋关节镜治疗髋臼盂唇损伤的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2020, 34(12): 1607-1611. DOI: 10.7507/1002-1892.202002161.
Cao JG, Chen DS. Research progress in the treatment of acetabular glenoid lip injury by hip arthroscopy [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2020, 34(12): 1607-1611. DOI: 10.7507/1002-1892.202002161.
- [17] 刘亮,桂琦,赵峰,等. 髋关节镜下盂唇修补与盂唇切除治疗髋关节退变性盂唇损伤的近期疗效比较[J]. 中国现代手术学杂志, 2021, 25(2): 110-116. DOI: 10.16260/j.cnki.1009-2188.2021.02.006.
Liu L, Gui Q, Zhao F, et al. Comparison of the short-term results of glenoid lip repair and glenoid lip resection under hip arthroscope in the treatment of degenerative glenoid lip injuries of the hip [J]. Chin J Mod Oper Surg, 2021, 25(2): 110-116. DOI: 10.16260/j.cnki.1009-2188.2021.02.006.
- [18] 吴旅,朱捷,陈前永,等. 双排可吸收锚钉桥式缝合与空心螺钉固定后交叉韧带胫骨止点骨折的疗效比较[J]. 东南国防医药, 2021, 23(6): 614-618. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.06.012.
Wu L, Zhu J, Chen QY, et al. Comparison of the curative effect of bridge suture with double row absorbable anchor and cannulated screw fixation for tibial insertion fracture of posterior cruciate ligament [J]. Mil Med J Southeast Chin, 2021, 23(6): 614-618. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.06.012.
- [19] 沈达,李健. 可吸收带线锚钉与金属锚钉治疗颞下颌关节盘不可复性前移位的短期疗效比较[J]. 口腔颌面外科杂志, 2022, 32(1): 55-59. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4979.2022.01.011.
Shen D, Li J. A comparison of short-term efficacy between absorbable wire anchor nail and metal anchor nail in the treatment of irreducible anterior displacement of temporomandibular joint disc [J]. J Oral Maxil Surg, 2022, 32(1): 55-59. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4979.2022.01.011.
- [20] 平虎,汤进,蒲燕,等. 血清皮质醇、脂联素、一氧化氮水平与老年急性创伤患者预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(8): 821-824. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2016.08.012.
Ping H, Tang J, Pu Y, et al. The relationship of the levels of cortisol, adiponectin, nitric oxide and prognosis in elderly patients with acute trauma [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2016, 15(8): 821-824. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2016.08.012.
- [21] 刘仕杰,史福东,左金增,等. 微创手术治疗 O'Donoghue 三联征 30 例临床体会[J]. 疑难病杂志, 2015, (5): 494-496, 500. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2015.05.016.
Liu SJ, Shi FD, Zuo JZ, et al. Experience of minimally invasive surgery on 30 cases of O'Donoghue triple syndrome [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2015, (5): 494-496, 500. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2015.05.016.
- [22] 徐敏超,陈明,勘武生,等. 小切口人工全髋关节置换术对 Garden IV 型股骨颈骨折患者髋关节功能及应激状态的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(9): 115-119. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.09.024.
Xu MC, Chen M, Kan WS, et al. Effects of small incision total hip replacement on hip function and stress state in patients with Garden IV femoral neck fracture [J]. Chin J Mod Med, 2019, 29(9): 115-119. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.09.024.

(收稿日期: 2022-09-30)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.016

论著·临床

颈椎间盘突出症不同手术方式疗效及对颈椎曲度、邻近节段退变、安全性影响

文亮, 李涛, 钱增杰, 张长虹, 陈庚

基金项目: 江苏省优势学科建设工程项目(YSHL0803-838)

作者单位: 223800 江苏省宿迁市钟吾医院脊柱外科

通信作者: 李涛, E-mail: ferret04312@21cn.com

【摘要】 目的 观察颈椎间盘突出症(CDH)不同手术方式的疗效及对颈椎曲度、邻近节段退变、安全性的影响。方法 选取2019年6月—2022年6月江苏省宿迁市钟吾医院脊柱外科收治单节段CDH患者60例,随机数字表法分为A组和B组,各30例。2组均行颈椎前路椎间盘切除融合术(ACDF),A组采用零切迹椎间融合器(Zero-P)内固定,B组采用传统融合器钢板内固定。比较2组手术疗效、手术情况,手术前后C2~7颈椎曲度、Cobb角、颈椎功能(JOA评分)、疼痛程度(NRS评分),以及并发症发生率。结果 A组手术疗效优良率与B组比较差异无统计学意义(96.67% vs. 90.00%, $\chi^2/P=0.268/0.605$);A组手术时间、透视次数、住院时间均少于B组($t/P=3.947/ < 0.001$, 2.744/0.008, 3.310/0.002);2组术后3个月、6个月C2~7颈椎曲度、Cobb角均高于术前($P < 0.001$),但2组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);2组术后3个月、6个月JOA评分均高于术前,NRS评分均低于术前($P < 0.001$),但2组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);A组并发症发生率低于B组(6.67% vs. 26.67%, $\chi^2/P=4.320/0.038$)。结论 单节段CDH患者ACDF中采用Zero-P或传统融合器钢板内固定,均能获得良好手术疗效,有效改善颈椎解剖结构及功能,减轻疼痛程度,其中Zero-P在缩短手术时间、促进患者术后恢复方面具有明显优势,同时能降低并发症发生率。

【关键词】 颈椎间盘突出症;椎间盘切除融合术;零切迹椎间融合器;颈椎曲度;邻近节段退变;疗效;安全性

【中图分类号】 R681.5 **【文献标识码】** A

Effect of different surgical methods on cervical disc herniation and its influence on cervical curvature, adjacent segment degeneration and safety Wen Liang, Li Tao, Qian Zengjie, Zhang Changhong, Chen Geng. Department of Spinal Surgery, Zhongwu Hospital, Suqian City, Jiangsu Province, Suqian 223800, China

Corresponding author: Li Tao, E-mail: ferret04312@21cn.com

Funding program: Jiangsu Provincial Superior Discipline Construction Project(YSHL0803-838)

【Abstract】 Objective To observe the effect of different surgical methods on cervical disc herniation (CDH) and its influence on cervical curvature, adjacent segment degeneration and safety. **Methods** From June 2019 to June 2022, 60 patients with single-segment CDH were randomly divided into group A and group B with 30 patients in each group. Both groups were treated with anterior cervical discectomy and fusion (ACDF), group A was treated with Zero-P internal fixation, and group B was treated with traditional fusion cage plate internal fixation. The operation efficacy, operation condition, C2~7 cervical curvature, Cobb angle, cervical function (JOA score), pain degree (NRS score) and complication rate of the two groups were compared before and after the operation. **Results** There was no statistically significant difference in the excellent and good rate of surgical effect between Group A and Group B (96.67% vs. 90.00%, $\chi^2/P=0.268/0.605$). The operation time, fluoroscopy times and hospital stay in Group A were less than those in Group B ($t/P=3.947/ < 0.001$, 2.744/0.008, 3.310/0.002). The curvature and Cobb angle of C2-7 cervical spine in the two groups were higher than those before operation 3 and 6 months after operation ($P < 0.001$), but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The JOA score of the two groups at 3 and 6 months after operation was higher than that before operation, and the NRS score was lower than that before operation ($P < 0.001$), but there was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of complications in group A was lower than that in group B (6.67% vs. 26.67%, $\chi^2/P=4.320/0.038$). **Conclusion** Zero-P or traditional fusion cage plate internal fixation in ACDF of single-segment CDH patients can achieve

good surgical effect, effectively improve the anatomical structure and function of cervical spine, and reduce the degree of pain. Zero-P has obvious advantages in shortening the operation time, promoting the postoperative recovery of patients, and reducing the incidence of complications.

【Key words】 Cervical disc herniation; Discectomy and fusion; Zero-cut interbody fusion; Cervical curvature; Adjacent segmental degeneration; Therapeutic effect Safety

颈椎间盘突出症(cervical disc herniation, CDH)是中老年群体多发疾病,近年来 CDH 在年轻人中的发生率逐渐增加,尽早给予有效治疗缓解肩颈疼痛、麻木等临床症状,对改善患者生活质量及工作具有重要意义^[1-2]。CDH 的治疗方式包括保守治疗和外科手术治疗,对于规范保守治疗无效或神经系统症状明显者,可选择手术治疗。颈椎前路椎间盘切除融合术(anterior cervical discectomy and fusion, ACDF)被认为是 CDH 外科治疗的金标准,可安全、有效解除颈髓和颈神经根受压状态,从而缓解患者临床症状^[3]。目前 ACDF 多采用传统融合器钢板内固定,但易导致吞咽困难等并发症^[4]。新近研究指出,ACDF 术中采用零切迹椎间融合器(Zero-P)能避免术后吞咽困难及邻近节段退变^[5-6]。本研究拟对比 CDH 患者行 ACDF 采用 Zero-P 与传统融合器钢板内固定的疗效、安全性及对颈椎曲度、邻近节段退变的影响,旨在进一步验证 2 种方法的疗效,为临床合理选择手术方式提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 6 月—2022 年 6 月江苏省宿迁市钟吾医院脊柱外科收治单节段 CDH 患者 60 例,随机数字表法分为 A 组和 B 组,各 30 例。2 组临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准[(2019)伦审第(147)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:①经肌电图、MR 等检查诊断为 CDH;②单节段病变;③保守治疗无效;④美国麻醉师协会(ASA)分级 I ~ II 级^[7]。(2)排除标准:①术后复发者;②伴有腰椎间盘突出、感染性疾病或类风湿关节炎等其他可能影响本研究指标水平者。

1.3 手术方法 2 组均行 ACDF,患者取仰卧位,全身麻醉,充分显露颈部,于颈前右侧做 4 cm 左右横切口,标准 Smith-Robinson 入路,显露椎体、颈椎间盘前缘,C 臂机(德国西门子公司)透视确定病变节段,利用撑开器将椎体撑开,随后将病椎前部纤维环切除,并取出退变的髓核,刮除终板软骨,将椎管内椎间盘组织、增生后纵韧带、椎体后缘骨赘咬除,冲洗术区,受压脊髓恢

表 1 A 组与 B 组颈椎间盘突出症患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between group A and group B

项目	A 组(n=30)	B 组(n=30)	χ^2/t 值	P 值	
性别(男/女)	16/14	20/10	1.111	0.292	
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	53.29 \pm 10.36	51.84 \pm 11.53	0.512	0.610	
病程($\bar{x} \pm s$, 月)	9.11 \pm 2.81	8.87 \pm 2.65	0.340	0.735	
病变节段 [例(%)]	C3/C4	2(3.67)	4(13.33)	1.460	0.692
	C4/C5	4(13.33)	6(20.00)		
	C5/C6	15(50.00)	13(43.33)		
	C6/C7	9(30.00)	7(23.33)		
ASA 分级 [例(%)]	I 级	23(76.67)	27(90.00)	1.920	0.166
	II 级	7(23.33)	3(10.00)		
诱因 [例(%)]	劳损	23(76.67)	25(83.33)	0.417	0.519
	继发创伤	7(23.33)	5(16.67)		
Miyazaki 分级 [例(%)]	I 级	8(26.67)	10(33.33)	0.805	0.421
	II 级	13(43.33)	14(46.67)		
	III 级	9(30.00)	6(20.00)		
合并症 [例(%)]	糖尿病	4(13.33)	3(10.00)	0.162	0.688
	高血压	6(20.00)	4(13.33)	0.480	0.488
	高血脂症	2(6.67)	4(13.33)	0.201	0.654
吸烟[例(%)]	12(40.00)	9(30.00)	0.659	0.417	
饮酒[例(%)]	4(13.33)	2(6.67)	0.185	0.667	
家族遗传史[例(%)]	6(20.00)	4(13.33)	0.480	0.488	

复正常形态后将椎体前缘骨赘咬除。A 组采用 Zero-P 内固定,选择大小合适的 Zero-P,填压碎骨后置入椎间隙,将椎体撑开钉取出,钉孔采用骨蜡封闭,导向器辅助下拧入 2 枚螺钉锁定。B 组采用传统融合器钢板内固定,选择大小合适的聚醚醚酮材质椎间融合器,填压碎骨后置入椎间隙,将椎体撑开钉取出,钉孔采用骨蜡封闭,行颈前路钢板固定。确认无误后留置负压引流管,常规缝合、包扎切口。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 围手术期情况:记录患者围手术期情况,包括手术时间、术中出血量、透视次数、住院时间等。

1.4.2 C2 ~ 7 颈椎曲度、Cobb 角检测:于术前及术后 3 个月、6 个月时,以 X 线机(北京岛津医疗器械有限公司,型号 MobileDaRt MX8)摄取患者正侧位、过伸过屈位相片并测量 C2 ~ 7 颈椎曲度、Cobb 角。

1.4.3 颈椎功能、疼痛程度检测:于术前及术后 3 个月、6 个月观察颈椎功能、疼痛程度。采用日本骨科学会评分(JOA)评估颈椎功能,包括主观症状(9 分)、临床体征(6 分)、日常活动限制情况(14 分),总分 0 ~

29 分,得分越高功能越好^[8]。采用数字等级量表(NRS)评估疼痛程度,0 分为无痛,1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~10 分为重度疼痛,总分 0~10 分,得分越低疼痛越轻^[9]。

1.4.4 并发症发生率:统计患者吞咽困难、邻近节段退变等并发症发生情况。

1.5 手术疗效评价标准 术后 6 个月参照文献^[10]评估疗效,分为优、良、可、差 4 个等级。优:疼痛、麻木等症状完全消失,神经功能损害明显改善;良:有轻微症状残留,神经功能损害明显改善;可:症状减轻,神经功能损害有改善;差:症状未改善甚至恶化。优良率=(优+良)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 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,组间比较采用成组 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组手术疗效比较 术后 6 个月 A 组手术优良率为 96.67%,高于 B 组的 90.00%,但 2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 A 组与 B 组颈椎间盘突出患者手术疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of surgical efficacy between group A and group B

组别	例数	优	良	可	优良率(%)
A 组	30	25(83.33)	4(13.33)	1(3.33)	96.67
B 组	30	22(73.33)	5(16.67)	3(10.00)	90.00
U/χ^2 值		$U = 0.923$		$\chi^2 = 0.268$	
<i>P</i> 值		0.356		0.605	

2.2 2 组手术情况比较 A 组手术时间、透视次数、住院时间均少于 B 组($P < 0.01$),而 2 组术中出血量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 A 组与 B 组颈椎间盘突出患者手术情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of surgical conditions between group A and group B

组别	例数	手术时间(min)	透视次数(次)	术中出血量(ml)	住院时间(d)
A 组	30	47.95 ± 7.24	7.79 ± 2.48	25.93 ± 5.17	9.26 ± 1.84
B 组	30	54.81 ± 6.18	9.63 ± 2.71	27.76 ± 4.75	10.88 ± 1.95
<i>t</i> 值		3.947	2.744	1.428	3.310
<i>P</i> 值		<0.001	0.008	0.159	0.002

2.3 2 组手术前后 C2~7 颈椎曲度、Cobb 角比较 2 组患者术后 3 个月、6 个月 C2~7 颈椎曲度、Cobb 角

均较术前增大($P < 0.01$);与术后 3 个月比较,2 组术后 6 个月 C2~7 颈椎曲度、Cobb 角减小,但差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组术前及术后 3 个月、6 个月 C2~7 颈椎曲度、Cobb 角比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 A 组与 B 组颈椎间盘突出患者手术前后 C2~7 颈椎曲度、Cobb 角比较 ($\bar{x} \pm s, ^\circ$)

Tab. 4 Comparison of C2~7 cervical curvature and Cobb angle between group A and group B before and after surgery

组别	时间	C2~7 颈椎曲度	Cobb 角
A 组 (n=30)	术前	8.79 ± 2.64	6.86 ± 2.26
	术后 3 个月	19.21 ± 4.63	14.21 ± 3.59
	术后 6 个月	18.62 ± 1.37	13.81 ± 1.25
B 组 (n=30)	术前	9.12 ± 2.87	7.10 ± 2.33
	术后 3 个月	19.02 ± 4.45	14.36 ± 3.42
	术后 6 个月	18.94 ± 1.53	14.03 ± 1.36
F/P A 组内值		101.815/ <0.001	78.600/ <0.001
F/P B 组内值		96.007/ <0.001	79.717/ <0.001
F/P 术后 3 月组间值		0.162/ 0.872	0.166/ 0.869
F/P 术后 6 月组间值		0.853/ 0.397	0.652/ 0.517

2.4 2 组手术前后颈椎功能、疼痛程度比较 术后 3 个月、6 个月,2 组患者 JOA 评分均较术前升高,NRS 评分均较术前降低($P < 0.01$);与术后 3 个月比较,2 组术后 6 个月 JOA 评分升高,NRS 评分降低($P < 0.05$);2 组术前及术后 3 个月、6 个月 JOA、NRS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 A 组与 B 组颈椎间盘突出患者手术前后颈椎功能、疼痛程度比较 ($\bar{x} \pm s, 分$)

Tab. 5 Comparison of cervical function and pain degree of patients in group 5A and group B before and after surgery

组别	时间	JOA 评分	NRS 评分
A 组 (n=30)	术前	9.84 ± 1.65	4.32 ± 1.05
	术后 3 个月	12.19 ± 1.58	1.75 ± 0.54
	术后 6 个月	13.79 ± 1.45	1.46 ± 0.48
B 组 (n=30)	术前	10.07 ± 1.73	4.19 ± 0.98
	术后 3 个月	11.76 ± 1.46	1.88 ± 0.60
	术后 6 个月	13.25 ± 1.53	1.51 ± 0.52
F/P A 组内值		48.526/ <0.001	137.291/ <0.001
F/P B 组内值		30.518/ <0.001	119.331/ <0.001
F/P 术后 3 月组间值		1.095/ 0.278	0.882/ 0.381
F/P 术后 6 月组间值		0.256/ 0.799	0.387/ 0.700

2.5 2 组并发症比较 A 组发生邻近节段退变 2 例(6.67%, 2/30);B 组发生吞咽困难 4 例,邻近节段退变 4 例,并发症总发生率为 26.67%(8/30);A 组并发症发生率低于 B 组($\chi^2 = 4.320, P = 0.038$)。

3 讨论

CDH 是临床常见脊柱疾病,由颈椎间盘退行性改变或突然的过度活动导致髓核和神经根受压引起,严重影响患者日常生活及工作^[11]。目前临床多采用 ACDF 治疗 CDH,但单纯 ACDF 术后易发生植骨块松动、滑脱、沉降等,致使颈椎曲度、椎间高度丢失^[12]。

研究显示,ACDF 术中采用融合器钢板内固定能增强术后颈椎稳定性,同时能提高植骨融合率,避免植骨块松动、滑脱、沉降,有助于保护术后颈椎曲度和椎间高度^[13]。Zero-P 是近年来新兴的固定系统,能有效提高 ACDF 术后颈椎稳定性及植骨融合率^[14]。本研究结果显示,单节段 CDH 患者在 ACDF 中采用 Zero-P 和传统融合器钢板内固定均能有效减轻患者临床症状,获得可靠颈椎稳定性,但 Zero-P 在缩短手术时间、减少术中透视次数、促进患者术后康复出院方面具有明显优势。原因考虑为 Zero-P 术中仅需显露椎间隙,无需显露上下椎体,不用进行骨赘打磨,且 Zero-P 在固定时准确率较高,在缩短手术时间的同时有助于减轻软组织损伤,缩短术后恢复时间^[15]。但余彬等^[16]研究显示,Zero-P 在出血量方面优于传统融合器钢板内固定,对住院时间无明显改善作用,与本研究结果存在一定差异,这可能与患者病情、手术医生熟练程度不同有关。杨俊松等^[17]研究结果也显示,Zero-P 与传统融合器钢板内固定的术中出血量无明显差异,支持本研究结果。本研究还发现,ACDF 中采用 Zero-P 或传统融合器钢板内固定在改善单节段 CDH 患者颈椎解剖结构及功能、减轻临床症状方面的效果相当,均具有较高有效性及可行性。但 Zero-P 能明显降低术后并发症发生率,安全性更高。分析其原因在于,融合器钢板导致椎前软组织厚度明显增加,从而引发吞咽困难,且术中需要广泛剥离、灼烧椎体前方软组织,固定螺钉会干扰邻近椎间隙,易造成邻近节段退变。而 Zero-P 置入椎间隙内,可避免融合器钢板的上述缺陷,降低邻近节段退变发生风险。

综上,ACDF 中采用 Zero-P 或传统融合器钢板内固定单节段 CDH,均能明显改善患者颈椎解剖结构及功能,减轻疼痛程度,手术疗效相近,但 Zero-P 能缩短手术时间、促进术后康复,且能减少并发症,临床应用价值更高。但本研究仍存在一定不足,如未进行长期随访,Zero-P 的远期疗效尚未明确,未来工作中仍需进一步探讨。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

文亮:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;钱增杰:提

出研究思路,分析试验数据,论文审核;陈庚:实施研究过程,资料搜集整理;张长虹:进行统计学分析;李涛:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] 许刚,张达颖. 颈椎间盘突出症介入治疗的现状和进展[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29 (11): 1170-1173. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-794X. 2020. 11. 023.
- [2] Xu G, Zhang DY. Interventional therapy of cervical disc herniation: Its current situation and progress [J]. J Intervent Radiol, 2020, 29 (11): 1170-1173. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-794X. 2020. 11. 023.
- [3] Gao K, Zhang J, Lai J, et al. Correlation between cervical lordosis and cervical disc herniation in young patients with neck pain [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98 (31): e16545. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000016545.
- [4] Mazas S, Benzakour A, Castelain JE, et al. Cervical disc herniation: which surgery [J]. Int Orthop, 2019, 43 (4): 761-766. DOI: 10. 1007/s00264-018-4221-3.
- [5] 雷洪俊, 陈忠炎, 付兆宗, 等. 零切迹颈椎前路椎间融合固定系统手术治疗单节段颈椎间盘突出症的临床效果 [J]. 中国医学创新, 2021, 18 (8): 57-60. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2021. 08. 015.
- [6] Lei HJ, Chen ZX, Fu ZZ, et al. Clinical efficacy and safety of zero notch anterior cervical interbody fusion and fixation system in the treatment of single level cervical disc herniation [J]. Med Innovat Chin, 2021, 18 (8): 57-60. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2021. 08. 015.
- [7] Yin M, Ma J, Huang Q, et al. The new Zero-P implant can effectively reduce the risk of postoperative dysphagia and complications compared with the traditional anterior cage and plate: A systematic review and meta-analysis [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2016, 17 (1): 430. DOI: 10. 1186/s12891-016-1274-6.
- [8] Guo Z, Wu X, Yang S, et al. Anterior cervical discectomy and fusion using Zero-P system for treatment of cervical spondylosis: A Meta-Analysis [J]. Pain Res Manag, 2021, 2021: 3960553. DOI: 10. 1155/2021/3960553.
- [9] Small LT, Lampkin M, Vural E, et al. American Society of Anesthesiologists Class as predictor for perioperative morbidity in head and neck free flaps [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 161 (1): 91-97. DOI: 10. 1177/0194599819832812.
- [10] Goh GS, Soh RCC, Yue WM, et al. Determination of the patient acceptable symptom state for the Japanese Orthopaedic Association Score in patients undergoing anterior cervical discectomy and fusion for cervical spondylotic myelopathy [J]. Spine J, 2020, 20 (11): 1785-1794. DOI: 10. 1016/j. spine. 2020. 06. 021.
- [11] Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, et al. Measurement properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the brief pain inventory in patients with low back pain: A Systematic Review [J]. J Pain, 2019, 20 (3): 245-263. DOI: 10. 1016/j. jpain. 2018. 07. 009.
- [12] 黄晓魏, 颜志坚, 方文煊, 等. 颈椎前路零切迹椎间融合内固定治疗单节段颈椎间盘突出症的临床效果 [J]. 中国实用医刊, 2019, 46 (3): 34-36. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-4756. 2019.

03. 010.
- Huang XW, Yan ZJ, Fang WH, et al. Observation of clinical effect of anterior cervical zero cut interbody fusion and internal fixation on single segment cervical disc herniation[J]. Chin J Pract Med, 2019, 46 (3): 34-36. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-4756. 2019. 03. 010.
- [11] Huang X, Ye L, Liu X, et al. The relationship between facet tropism and cervical disc herniation[J]. J Anat, 2020, 236 (5): 916-922. DOI: 10. 1111/joa. 13151.
- [12] Haijun M, Haoping Z, Honggang Z, et al. Clinical study on the efficacy and safety of percutaneous endoscopic anterior cervical discectomy in the treatment of cervical disc herniation[J]. Int Orthop, 2021, 45 (5): 1247-1256. DOI: 10. 1007/s00264-021-04982-x.
- [13] 白成瑞, 李锦军, 李想, 等. 两种固定融合系统在颈椎前路椎间盘切除融合手术中的应用比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20 (1): 49-53. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2021. 01. 015.
- Bai CR, Li JJ, Li X, et al. Comparison of two fixation fusion systems in anterior cervical discectomy and fusion surgery[J]. J Clin Exp Med, 2021, 20 (1): 49-53. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2021. 01. 015.
- [14] Kim TH, Kim DH, Kim KH, et al. Can the Zero-Profile implant be used for anterior cervical discectomy and fusion in traumatic subaxial disc injury? A Preliminary, Retrospective Study[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2018, 61(5): 574-581. DOI: 10. 3340/jkns. 2018. 0090.
- [15] Zhang XB, Yuan WH, An JD, et al. Comparison between zero-profile and cage plate devices in the treatment of single-level cervical spondylopathy[J]. Br J Neurosurg, 2021, 29 (1): 1-6. DOI: 10. 1080/02688697. 2021. 1923654.
- [16] 余彬, 彭银斌, 薛力, 等. 零切迹椎间融合固定器与传统颈前路钢板 Cage 融合内固定治疗双节段颈椎病的比较[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24 (9): 1342-1347. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-4344. 2490.
- Yu B, Peng YX, Xue L, et al. Comparison between anterior cervical discectomy and fusion using Zero-P and traditional anterior cervical plate plus cage for treating two-level cervical spondylosis[J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2020, 24(9): 1342-1347. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-4344. 2490.
- [17] 杨俊松, 刘鹏, 刘团江, 等. 零切迹椎间融合器与钛板-椎间融合器系统对颈前路术后颈椎曲度维持的临床研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2020, 34 (2): 151-156. DOI: 10. 7507/1002-1892. 201904097.
- Yang JS, Liu P, Liu TJ, et al. Effect of zero-profile and self-locking intervertebral cage and plate-cage construct on maintenance of cervical curvature after anterior cervical surgery[J]. Chin J Reparat Reconstr Surg, 2020, 34 (2): 151-156. DOI: 10. 7507/1002-1892. 201904097.

(收稿日期: 2022-09-23)

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。

联系电话: 0311-85901735, 邮箱: ynbzz@163.com

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, 请直接通过本刊投稿平台进行投稿, 禁止发给个人, 收稿后本刊将尽快给予处理, 谨防上当受骗。

联系电话: 0311-85901735, E-mail: ynbzz@163.com

投稿网址: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.017

罕见病例

原发性干燥综合征引发单侧胸腔积液 1 例

宋广梅, 崔艳杰, 乔洁, 王亮, 朱丽花

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(A2018271)

作者单位: 510700 广州, 暨南大学附属第一医院风湿免疫科(宋广梅、崔艳杰、乔洁、朱丽花), 肿瘤科(王亮)

通信作者: 朱丽花, E-mail: 125741799@qq.com

【摘要】 报道 1 例原发性干燥综合征引发的单侧胸腔积液患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 原发性干燥综合征; 胸腔积液; 漏出液; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R561.3; R593.2 【文献标识码】 B

One case of unilateral pleural effusion caused by primary Sjögren's syndrome Song Guangmei*, Cui Yanjie, Qiao Jie, Wang Liang, Zhu Lihua. * Department of Rheumatology and Immunology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangdong Province, Guangzhou 510700, China

Correspondent author: Zhu Lihua, E-mail: 125741799@qq.com

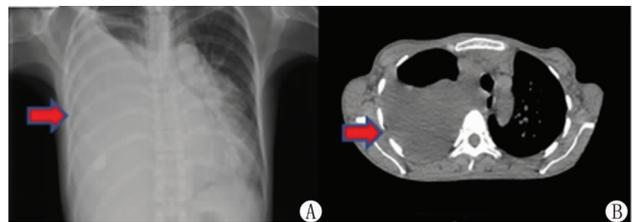
Funding program: Guangdong Medical Science and Technology Research Fund (A2018271)

【Abstract】 This paper reported one case of unilateral pleural effusion caused by primary Sjögren's syndrome, and reviewed the literatures.

【Key words】 Primary Sjögren's syndrome; Pleural effusion; Exudate; Diagnosis; Treatment

患者, 女, 46 岁, 因“胸闷气促 10 个月余, 加重伴咳嗽 2 周”入院。患者 10 个月前无明显诱因出现胸闷气促, 伴低热, 未予诊治。近 2 周胸闷气促症状加重, 伴咯白黏痰。自起病以来, 体质量下降 10 kg。既往有口干、眼干 5 年, 双手关节痛 2 年。查体: 口腔见多枚义齿, 全口牙列仅存上下颌前牙残冠 5 颗; 颈部及双侧腋窝多发淋巴结肿大, 质软, 边界清, 活动度可; 右侧胸廓呼吸运动减弱, 叩诊呈浊音, 呼吸音减弱, 未闻及干湿啰音; 心脏未发现异常, 肝脾不大; 双下肢轻度凹陷性水肿。实验室检查: 血 WBC $4.37 \times 10^9/L$, Hb 92.8 g/L, PLT $232 \times 10^9/L$, ESR 120 mm/h, CRP 8.79 mg/L, NT-proBNP 173 ng/L, 白蛋白 24.9 g/L, 球蛋白 50.38 g/L。胸水送检: 李凡他试验阴性, 腺苷脱氢酶(ADA) 21 U/L, 病理镜下见少量淋巴细胞, 未见异型细胞。胸部 X 线(图 1A): 右侧胸腔大量积液, 右中下肺不张; 心影增大, 肺动脉高压; 胸部 CT(图 1B): 右侧大量胸腔积液, 右上肺膨胀不全, 右中下肺不张; 右上肺及左肺慢性炎性反应, 肺动脉高压征象。入院后予经验性抗感染、输注人血白蛋白、胸腔引流等对症处理 1 周, 患者胸水仍较多, 低蛋白血症未纠正。完善“胸腔镜下右胸腔探查+胸壁肿物活检术”, 术后病理示炎性病变。多次微生物送检阴性, 免疫指标检查: 抗核抗体(ANA)(+)核颗粒型(1:3 200), 核糖体 P 蛋白(+), 抗 SSA(+), 抗 SSB(+), 补体 C3 369.8 mg/L, 风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)、补体 C4 及抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)等指标均正常。Schirmer 试验及泪膜破碎时间符合干眼症; 唾液腺功能显像提示唾液腺摄取及排泄功能显著降低;

PET-CT 示全身多发淋巴结肿大, 完善右腋下淋巴结活检, 排除淋巴瘤。最终诊断为原发性干燥综合征引发单侧胸腔积液。予甲泼尼龙 48 mg 口服, 每天 1 次, 同时予以环磷酰胺 1 200 mg 静脉滴注, 每 4 周 1 次, 艾拉莫德 25 mg, 每天 2 次, 硫酸羟氯喹 200 mg, 每天 2 次, 碳酸钙 D₃ 及阿法骨化醇预防激素相关性骨质疏松等治疗, 患者胸闷气促症状明显改善, 体温正常。此后甲泼尼龙每周逐渐减量。艾拉莫德、硫酸羟氯喹逐渐减量。随访过程中, 患者胸水量逐渐减少并消失, 免疫球蛋白逐渐降低, 补体逐渐升高, 低蛋白血症及贫血得以纠正, 目前患者一般状态良好, 自觉口干眼干明显好转。



注: A. 右侧胸腔大量积液, 右中下肺不张; 心影增大, 肺动脉高压; B. 右侧大量胸腔积液, 右上肺膨胀不全, 右中下肺不张; 右上肺及左肺慢性炎性反应, 肺动脉高压征象

图 1 患者胸部 X 线及胸部 CT 影像表现

讨论 干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种以外分泌腺高度淋巴细胞浸润、血清中存在多种自身抗体及高免疫

球蛋白血症为特征的自身免疫性疾病,主要累及泪腺和唾液腺,近 1/2 的患者会发展成腺外疾病,累及肺、肝、肾等全身多系统,累及肺脏可表现为肺间质病变、肺动脉高压、胸腔积液及肺淋巴瘤等。本病可单独存在称原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS),亦可继发于另一诊断明确的结缔组织疾病或其他疾病,称为继发性干燥综合征。

本例患者无病原体感染及恶性肿瘤依据,亦无肺栓塞、心力衰竭、药物及外伤等诱发胸腔积液依据。虽然核糖体 P 蛋白阳性,但没有光过敏、肾功能受损及神经系统累及症状,且抗 ds-DNA 及抗 Sm 抗体均为阴性,因此排除系统性红斑狼疮。同时患者否认关节晨僵、畸形史,RF 及抗 CCP 抗体为阴性,故除外类风湿关节炎。根据 2002/2016 年 ACR/EULAR pSS 分类标准^[1-2],评分总和 ≥ 4 分者诊断为 pSS,本例患者口干、眼干 5 年,抗 SSA、抗 SSB (+) 3 分,Schirmer 试验(+) 1 分及唾液腺放射性核素检查(+) 1 分,总分 5 分,且排除伴发其他结缔组织病,明确诊断为 pSS。右腋下淋巴结活检,进一步排除干燥综合征继发性淋巴瘤。右侧大量胸腔积液考虑为 pSS 所致,其原因可能与胸腔内肿大的淋巴结压迫上腔静脉或阻塞支气管造成胸腔内压降低、淋巴回流受阻,以及营养不良、低蛋白血症使血浆胶体渗透压降低,同时轻度的肺动脉高压也加剧了体液流入胸腔,形成漏出性胸腔积液^[3-4]。

据研究报道胸腔积液在 pSS 患者中非常罕见,其发生率不到 1%,且多为双侧渗出液,其中 B 淋巴细胞、抗 SSA、抗 SSB 抗体滴度高,pH 和葡萄糖水平正常,ADA 及补体呈低水平,大部分患者对糖皮质激素治疗反应好,有些患者可自行消退^[5-6]。其发病机制尚不清楚,有研究认为,源于 CD4⁺ T 淋巴细胞的细胞因子可以激活 B 淋巴细胞,然后通过产生自身抗体,导致胸膜炎症反应及系统性组织损伤,HLA-II 也可能参与其过程,具体发病机制仍需进一步研究^[7]。目前国内关于 pSS 并发单侧胸腔积液的报道仅为 1 例^[8],国外仅为 3 例^[7,9-10],且其胸水性质均为渗出液,与本例患者胸水性质为漏出液存在很大的区别,是目前国内外首例报道 pSS 累及肺脏表现为单侧大量漏出液胸腔积液的案例,在临床上有一定的参考学习价值。

pSS 所致胸腔积液,目前国际上尚无统一治疗方法,以治疗原发病为主,糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗反应良好,必要时可行胸腔穿刺引流。pSS 患者容易合并存在淋巴瘤,其发生淋巴瘤的风险较正常人高 8.7~44.0 倍^[11]。本例患者 PET-CT 提示全身多发淋巴结肿大,行淋巴结活检除外淋巴瘤可能。

综上所述,本例的特点在于患者以单侧漏出性胸腔积液为首诊,伴有低热、体质量下降等,极易误诊为肿瘤或结核性胸腔积液,最终通过免疫系统方面检查以及病理活检得以明确诊断,予以糖皮质激素及免疫抑制剂治疗反应良好。对于临床上以单侧胸腔积液为主要表现的患者,当一般诊疗无效时,也应考虑自身免疫性疾病可能,以免造成漏诊、误诊,从而延误诊治。

参考文献

- [1] 张文,厉小梅,徐东,等.原发性干燥综合征诊疗规范[J].中华内科杂志,2020,59(4):269-276. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20200113-00021.
Zhang W, Li XM, Xu D, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of primary Sjogren's syndrome in China [J]. Chin J Intern Med, 2020, 59(4): 269-276. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200113-00021.
- [2] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for primary Sjögren's Syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts [J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(1): 35-45. DOI:10.1002/art.39859.
- [3] Alunno A, Leone MC, Bartoloni E, et al. Novel insights on lymphoma and lymphomagenesis in primary Sjögren's syndrome [J]. Panminerva Med, 2021, 63(4): 491-498. DOI: 10.23736/S0031-0808.20.04079-3.
- [4] 刘天华,冯六六,俞建华,等.以双侧胸腔积液为首表现的非霍奇金淋巴瘤 1 例 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(11): 861-862. DOI:10.3969/j.issn.1674-3474.2008.11.032.
- [5] Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, et al. Rheumatoid pleural effusion [J]. Semin Arthritis Rheum, 2006, 35(6): 368-378. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.03.002.
- [6] Bouros D, Pneumatikos I, Tzouveleki A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders [J]. Respiration, 2008, 75(4): 361-371. DOI:10.1159/000119051.
- [7] Ogihara T, Nakatani A, Ito H, et al. Sjögren's syndrome with pleural effusion [J]. Intern Med, 1995, 34(8): 811-814. DOI: 10.2169/internalmedicine.34.811.
- [8] 朱东全,李清贤.以单侧胸腔积液为首表现的原发性干燥综合征 1 例报道并文献复习 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(4): 19-22. DOI:10.19347/j.cnki.2096-1413.202104006.
Zhu DQ, Li QX. A case report and literature review of primary Sjogren's syndrome with unilateral pleural effusion as the initial manifestation [J]. Clinical Research and Practice, 2021, 6(4): 19-22. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202104006.
- [9] Usami O. A case of Sjögren's syndrome with worsening of pleural effusion due to steroid discontinuation [J]. Respir Med Case Rep, 2021, 33: 101391. DOI:10.1016/j.rmcr.2021.101391.
- [10] Shimoda M, Tanaka Y, Morimoto K, et al. Sjögren's syndrome with pleural effusion: Difficult to distinguish from tuberculous pleurisy because of a high adenosine deaminase level [J]. Intern Med, 2022, 61(4): 517-521. DOI: 10.2169/internalmedicine.7818-21.
- [11] Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Bosch-Gil JA, et al. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome [J]. Semin Arthritis Rheum, 2011, 41(3): 415-423. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.006.

(收稿日期:2022-05-30)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.018

罕见病例

家族性地中海热伴 PR3-ANCA 阳性反复发作脑血管病 1 例

王文乾, 李斌, 杨家熙, 寇秋爱

作者单位: 100029 北京, 北京中医药大学(王文乾、杨家熙); 100091 北京, 中国中医科学院西苑医院风湿科(李斌、寇秋爱)

通信作者: 寇秋爱, E-mail: kouqiuai@163.com

【摘要】 报道 1 例家族性地中海热伴 PR3-ANCA 阳性反复发作脑血管病患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 家族性地中海热; PR3-ANCA 阳性; 脑血管病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R516.7 【文献标识码】 B

A case of familial Mediterranean fever with PR3-ANCA positive recurrent cerebrovascular disease Wang Wenqian*,

Li Bin, Yang Jiazhao, Kou Qiulai. * Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

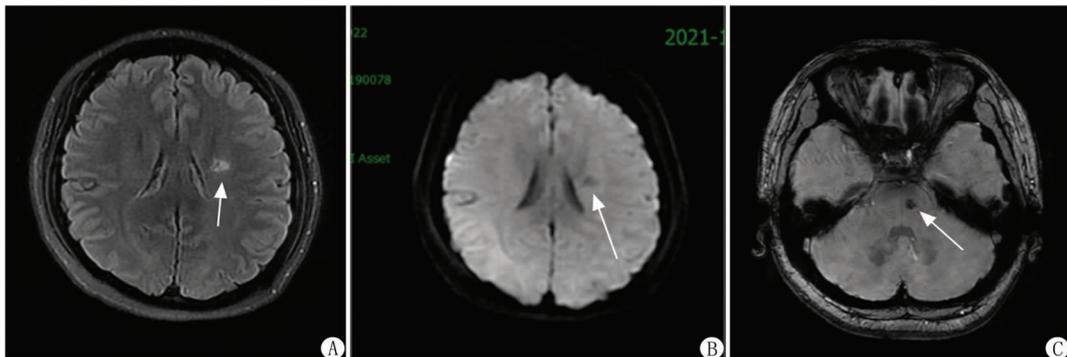
Corresponding author: Kou Qiulai, E-mail: kouqiuai@163.com

【Abstract】 This paper reports the clinical data of a patient with familial Mediterranean fever with PR3-ANCA positive recurrent cerebrovascular disease, and reviewed the literature.

【Key words】 Familial Mediterranean fever; PR3-ANCA positive; Cerebrovascular disease; Diagnosis; Treatment

患者, 女, 41 岁, 因“周期性发热伴肢体疼痛 30 余年”于 2021 年 10 月 28 日入院。患者自诉 7 岁开始, 无明显诱因出现周期性午后发热, 体温最高达 38℃, 夜间及晨起体温正常, 每月约有 1 周无发作的间隔期, 有时伴有腹痛, 多次诊断为胃肠炎, 予对症治疗。后逐渐出现发热时伴肌痛、关节痛, 偶伴有咽喉肿痛, 抗生素治疗无效。2017 年 11 月因发现血压升高, 查 ANCA(±), PR3-ANCA(+), MPO-ANCA(-), 尿红细胞(++), 尿蛋白(+). 2018 年 1 月基因筛查示 MEFVp. E148Q 基因杂合突变, 予秋水仙碱片后仍周期性发热, 但体温较前降低, 最高 37.5℃。2018 年 8 月因反复发作带状疱疹停用秋水仙碱, 发热服用洛索洛芬钠片。2019 年 10 月, 患者无诱因出现头晕, 言语不利、肢体麻木、饮水呛咳, 颅脑 MR 示左侧基底节区及放射冠梗死灶, 外院予硫酸氢氯吡格雷片治疗。此后面瘫、舌瘫、肢体麻木等症状每 1~2 个月发作 1 次, 可自行缓解。2020 年 10 月症状加重, 颅脑 MR 示左侧脑室旁, 基底节区、脑干多发腔隙梗死灶。给予硫酸氢氯吡格雷片、阿司匹林肠溶片及中药治疗,

神经系统症状发作频率降低。2021 年 10 月 13 日查颅脑 MR (图 1A、B): 左侧放射冠软化灶; SWI (图 1C): 脑桥左侧微出血灶。抗中性粒细胞胞浆抗体谱: ANCA(-), PR3-ANCA(±), MPO-ANCA(-); 尿液分析: 白细胞计数 28.20 个/μl; 凝血检测未见异常。入院症见: 低热, 体温 36.7~37.8℃波动, 腰背部肌肉酸痛, 间断腹痛及关节痛, 头晕, 震颤, 干咳, 口苦, 睡眠差, 小便量少, 尿道灼痛, 大便干。诊断: (1) 家族性地中海热; (2) 陈旧性脑梗死。西医治疗: 阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片抗血小板聚集, 依折麦布片、瑞舒伐他汀钙片降脂, 缬沙坦氨氯地平片、富马酸比索洛尔片降压; 中医治疗: 特殊手法针刺太冲、足临泣、合谷、后溪、尺泽及肺经阿是穴等穴位, 汤药予小柴胡汤加三仁汤加减。治疗后体温基本维持在 37.5℃ 以下, 其他症状好转出院。后患者因发热再次入院, 西医治疗同前, 调整中药处方, 现患者已持续 2 个月体温未高于 37.5℃, 且发作期仅 2~3 d, 神经系统症状仍间断发作, 余症基本消失。



注: A. T2 FLAIR 示左侧放射冠中间低信号、外周高信号; B. DWI 示放射冠等低信号; C. SWI 示脑桥左侧小片低信号影
图 1 患者颅脑 MR 影像学表现

讨 论 家族性地中海热 (familial Mediterranean fever, FMF) 是一种以周期性发热、浆膜炎、关节痛为主要表现的自身免疫性炎性疾病,与 MEFV 基因密切相关,地中海地区为该病高发区,但在我国较为罕见^[1]。本病儿童起病多见,常以腹痛为主要表现,极易被误诊为消化系统疾病而延误治疗^[2]。FMF 发病机制主要为 MEFV 基因突变,致使 MEFV 基因编码的 pyrin 蛋白功能改变,pyrin 蛋白降低 NALP3 炎性小体产生的作用减弱,进而引发一系列炎性反应^[3]。MEFV 基因突变 80% 发生在 10 号外显子,少数发生在 2、3、5 号外显子。E148Q 位于 2 号外显子,在我国 FMF 人群中该突变点发生频率较高,但 E148Q 突变可出现在正常人群中,其致病性仍存在争议。FMF 诊断基于临床症状,目前成人诊断多根据 Tel Hashomer 标准,即满足以下 2 项主要标准或者 1 项主要标准加 2 项次要标准即可诊断,主要标准包括反复发热伴浆膜炎、继发性 AA 型淀粉样变和秋水仙碱治疗有效;次要标准为单纯反复发热、丹毒样红斑和 FMF 的家族史^[1]。该患者 MEVFP. E148Q 杂合突变,周期性发热,偶伴有腹痛等无菌性腹膜炎的表现,且对 FMF 一线治疗药物秋水仙碱反应性较好^[4],FMF 诊断成立。

抗蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3) 是抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 的一种,与肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA) 高度相关,该抗体诊断 GPA 阳性率 74% 左右^[5-8]。GPA 血管炎累及中枢神经系统 (CNS) 较为少见,发病率为 7% ~ 11%,累及 CNS 可涉及垂体、脑脊液、脑血管^[9-11]。有研究指出,在中国,缺血性脑病为累及 CNS 的主要类型^[12],GPA 导致缺血性脑病的主要原因为肉芽肿或血栓引起的动静脉栓塞。

本例家族性地中海热患者合并 PR3-ANCA 阳性,尿沉渣反复出现红细胞、白细胞,鼻窦炎病史,尽管其脑梗死、脑出血及反复发作短暂性脑缺血症状与 ANCA 相关血管炎关系较大,但颅脑 MRA 及 CTA 未见血管狭窄病变及缺乏病理检查,尚未能明确诊断。患者曾因服用秋水仙碱后反复发作带状疱疹,未再予秋水仙碱控制 FMF。目前仅予双重抗血小板聚集治疗,为控制出血风险,停用控制发热的 NSAIDs 类药物。但同时患者有高血压病史,也有文献报道 FMF 也可累及中枢神经系统^[13],因此不能排除此 2 种疾病导致脑血管病可能。通过结合中医疗法,患者发热、周身疼痛、咳嗽等症基本得到控制。但仍发作与中枢神经相关的症状,后期可能进一步平衡药物治疗作用和不良反应,尝试应用免疫抑制剂类药物。

参考文献

[1] 宋红梅. 家族性地中海热[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31

(9): 650-652. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 09. 003.

[2] 赵雪奇, 闫佳佳, 余熠, 等. 以腹痛为主要表现的儿童自身炎症性疾病 2 例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39 (12): 929-933. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2021. 12. 011.

[3] Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36 (8): 1707-1713. DOI: 10. 1007/s10067-017-3715-5.

[4] Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75 (4): 644-651. DOI: 10. 1136/annrheumdis-2015-208690.

[5] Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6 (1): 71. DOI: 10. 1038/s41572-020-0204-y.

[6] Walker BS, Peterson LK, Koening C, et al. Performance of MPO-ANCA and PR3-ANCA immunoassays for the stratification of specific ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis [J]. Autoimmun Rev, 2022, 21 (6): 103100. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2022. 103100.

[7] Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12 (10): 1680-1691. DOI: 10. 2215/CJN. 02500317.

[8] 梁仁佩, 张江灵, 陈少谊, 等. 变应性肉芽肿性血管炎 1 例[J]. 疑难病杂志, 2015, (7): 753-754. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2015. 07. 031.

[9] Graf J. Central nervous system disease in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2017, 43 (4): 573-578. DOI: 10. 1016/j. rdc. 2017. 06. 006.

[10] Zheng Y, Zhang Y, Cai M, et al. Central nervous system involvement in ANCA-associated vasculitis: What neurologists need to know [J]. Front Neurol, 2019, 9: 1166. DOI: 10. 3389/fneur. 2018. 01166.

[11] 陈薇薇, 徐俊, 苏晓, 等. 嗜酸性粒细胞肉芽肿性血管炎 1 例[J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (2): 192-193. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 02. 019.

[12] Ma TT, Li ZY, Geng YS, et al. Central nervous system involvement in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a study of 29 cases in a single Chinese center [J]. Clin Rheumatol, 2020, 39 (7): 2185-2193. DOI: 10. 1007/s10067-020-04975-y.

[13] Kalyoncu U, Eker A, Ogun KK, et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: A case series [J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89 (2): 75-84. DOI: 10. 1097/MD. 0b013e3181d5dca7.

(收稿日期: 2022 - 07 - 05)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.019

综 述

通心络防治急性心肌梗死再灌注后无再流研究进展

袁国强, 常成成, 张凤虹, 李红蓉综述 洪衡审校

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2017YFC1700500); 河北省重点研发计划项目中医药创新专项(223777120D)

作者单位: 050091 石家庄, 河北以岭医院心血管病科/国家中医药管理局中医络病学重点学科(袁国强、张凤虹、洪衡); 河北省中医心血管疾病临床医学研究中心(常成成); 050000 络病研究与创新中药国家重点实验室(李红蓉)

通信作者: 袁国强, E-mail: m13223401927@163.com

【摘要】 急性心肌梗死再灌注后无再流可导致心肌彻底坏死、心肌梗死面积扩大, 心脏功能受损, 左心室重构和心力衰竭, 严重影响患者近远期预后, 成为心血管界的一大国际难题和研究热点。络病理论代表方药通心络胶囊对心肌无再流的治疗优势日益显现, 文章综述了近 10 余年应用通心络防治该病的有关基础与临床研究方面的进展。

【关键词】 心肌梗死, 急性; 无再流; 络病理论; 通心络**【中图分类号】** R542.2⁺2 **【文献标识码】** A

Research progress of Tongxinluo capsule in preventing and treating no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion Yuan Guoqiang*, Chang Chengcheng, Zhang Fenghong, Li Hongrong, Hong Heng. *Department of Cardiology, Yiling Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050091, China

Correspondent author: Yuan Guoqiang, E-mail: m13223401927@163.com

Funding program: National Key Research and Development Plan "Research on Modernization of Traditional Chinese Medicine" (2017YFC1700500); Hebei Province Key R&D Plan Project Traditional Chinese Medicine Innovation (223777120D)

【Abstract】 Non-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion can lead to complete myocardial necrosis, expansion of myocardial infarction area, damage of cardiac function, left ventricular remodeling and heart failure, which seriously affect the short-term and long-term prognosis of patients, and become a major international problem and research hotspot in the cardiovascular field. *Tongxinluo* capsule, the representative prescription of collateral disease theory, has increasingly shown its advantages in the treatment of myocardial no-reflow. This article reviews the progress of basic and clinical research on the application of *Tongxinluo* capsule in the prevention and treatment of this disease in the past 10 years.

【Key words】 Myocardial Infarction, acute; No-reflow; Collateral Disease Theory; *Tongxinluo* capsule

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)主要是由供应心肌的冠状动脉急性血栓性闭塞所致, 其发病凶险、病死率高, 是严重危害人类健康的重大疾病。《中国心血管健康与疾病报告 2019》显示, 2002—2017 年 AMI 患者的病死率呈上升趋势, 其中急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者最为危重。

STEMI 冠状动脉再通治疗包括急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)和溶栓, 恢复冠状动脉血流和心肌组织的再灌注治疗是当前国内外指南推荐的首选治疗^[1]。然而, 冠状动脉再通成功的 STEMI 患者, 仍有 30% ~ 60% 发生心肌无再流现象^[2]。无再流可导致心肌彻底坏死、心肌梗死面积扩大, 心脏功能受损, 左心室重构和心力衰竭, 甚至恶性心律失常、心源性休克等严重并发症, 住院病死率显著增加, 严重影响患者近远期预后^[3]。近年来预防 AMI 再灌注治疗

无再流研究取得了一定进展, 如应用血栓抽吸、血栓远端保护装置、避免使用过大的支架及球囊、冠状动脉病变全覆盖等技术, 以及通过冠状动脉注入腺苷、硝普钠、血小板糖蛋白(GP) II b/IIIa 受体拮抗剂、钙通道阻滞剂等各种血管扩张药物预防无再流, 但迄今为止国际指南对心肌无再流和再灌注损伤的多种防治措施均未推荐^[4,5]。

中医典籍中并无“急性心肌梗死”的名称, 但根据其发病特点可将其归属于“真心痛”等范畴。中医络病理论提出其基本病机特点为各种因素引起的脉络完全性阻塞或闭塞导致血流中断, 属于“脉络瘀塞”范畴。即使 PCI 术可开通闭塞冠状动脉, 但由于缺血再灌注引起冠状动脉下游微血管结构与功能完整性破坏导致无再流, 不能实现心肌的有效再灌注, 这种病理变化仍属于“脉络瘀塞”的范畴, 其病机核心为气虚血瘀基础上发生的络道受阻, 瘀塞不通, 应以益气活血、通络止痛为基本治

法^[6-7]。随着对 AMI 及其无再流防治探索研究的深入,具有益气活血、通络止痛功效的络病理理论代表方药通心络对心肌无再流的治疗优势日益显现,其对心肌微血管结构和功能的保护作用以及在 AMI 患者心肌无再流和再灌注损伤的防治领域展示出良好应用前景。现就其近些年的研究进展综述如下。

1 基础研究

1.1 在体实验研究

国内学者在体实验中多采用冠状动脉结扎建立家兔或小型猪 AMI 模型,建立起围心梗期缺血再灌注动物模型及药物评价体系,其中以北京阜外心血管病医院研究内容较多且更为深入。如杨跃进等^[8]将家兔随机分成假手术组、缺血再灌注组、对照组以及通心络、卡维地洛、缬沙坦和抵克力得+阿司匹林防治组,每组 8 只。各组灌药 3 d 后行冠状动脉结扎 2 h,再松解 2 h。分别测定 AMI 前、后和再灌注后血一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素(endothelin, ET)含量以及再灌注后血循环内皮细胞数、梗死面积和心肌灶性出血发生率。结果表明通心络和卡维地洛、缬沙坦均对 AMI 晚期再灌注时心肌微血管内皮功能及结构完整性有明显的保护作用,显著减少心肌灶性出血发生率,通心络作用可能更优。

一项应用通心络灌胃对猪 AMI 再灌注晚期(第 7 天)微血管内皮屏障损伤治疗的实验发现^[9],通心络可降低模型猪血清 ET-1、血管性血友病因子(vWF)水平,升高心肌组织中内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、血管内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin)的 mRNA 及蛋白表达,表明通心络灌胃可减轻猪 AMI 再灌注第 7 天微血管内皮屏障损伤,且具有剂量依赖性,对梗死区心肌的作用更显著。

杨跃进等^[10-11]将中华小型猪 40 只随机分成 AMI 模型对照组、通心络小剂量组(0.05 g·kg⁻¹·d⁻¹)、通心络中剂量组(0.2 g·kg⁻¹·d⁻¹)、通心络大剂量组(0.5 g·kg⁻¹·d⁻¹)、假手术组。通心络各组预给药 3 d 后行冠状动脉结扎 180 min,松解 60 min 制备 AMI 再灌注模型。AMI 前、后和再灌注后均行血流动力学测定、心肌声学造影(MCE)检查和病理学分析,结果显示再灌注后 60 min 大剂量通心络组左心室舒张末压(LV-EDP)、心排量及左心室内压最大收缩、舒张变化速率(±dp/dt max)均明显恢复,显著优于对照组;坏死心肌范围与对照组比较明显缩小,而冠状动脉血流量均显著高于对照组。结果表明通心络能有效地防治心肌梗死再灌注后无再流,缩小梗死面积,中剂量有效,大剂量更优。

张海涛等^[12-13]将中华小型猪 40 只随机分成假手术组、AMI 对照组、通心络小剂量组(0.1 g/kg)、中剂量组(0.2 g/kg)和大剂量组(0.4 g/kg)。冠状动脉前降支阻断 1.5 h,再灌注 3 h 建立 AMI 再灌注动物模型。各通心络治疗组于 AMI 缺血再灌注前 2 h 行灌胃给药。测定并比较各组 AMI 前、AMI 1.5 h、再灌注后 3 h 血清细胞因子水平变化;于 AMI 后 1.5 h 和再灌注 3 h 后行 MCE,测定并比较心肌无再流面积与范围的变化。结果显示 AMI 猪缺血再灌注后 3 h,大剂量通心络可显著降低再灌注区和无再流区基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 9、P-选择素、细胞间黏附分子-1、白介素-6 等细胞黏附和促炎因子水平,调高抗炎性因子白介素-10 以及血管内皮钙黏连蛋白、β 连环蛋白水平,

并缩小心肌无再流面积和心肌无再流范围,表明 AMI 缺血再灌注前 2 h 预给予大剂量通心络对心肌微血管内皮结构完整性、心肌无再流有明确保护作用。

赵京林等^[14]发现中、大剂量通心络可降低 AMI 猪模型血清 ET-1 水平、缺血区心肌组织 ET-1 含量以及 ET-1 mRNA 表达上调幅度。

同样利用 AMI 猪模型,Cheng 等^[15]发现通心络可限制 AMI 后心肌缺血,保护心脏免受再灌注损伤,并通过改变 eNOS 的活性来调节一氧化氮的合成。进一步研究发现^[16],通心络在心肌缺血前 1 h 预处理可以通过 cAMP/PKA 通路激活 eNOS 在 Ser1179 和 Ser635 的磷酸化,增加 eNOS 活性;明显改善再灌注后心肌无再流和再灌注损伤,原因与减轻微血管内皮结构和功能损伤、炎性反应、心肌细胞水肿和细胞凋亡等作用有关^[17]。

段炼等^[18]将中华小型猪 30 只随机分成假手术组、模型组、通心络小剂量(0.05 g·kg⁻¹·d⁻¹)、通心络中剂量(0.2 g·kg⁻¹·d⁻¹)和通心络大剂量(0.5 g·kg⁻¹·d⁻¹)治疗组。冠状动脉阻断 3 h,再灌注 1 h 建立 AMI 再灌注模型。测定并对比 AMI 前、后 3 h 和再灌注后 1 h 血清及再灌注后正常、再灌注和无再流区心肌组织中氧化应激指标总抗氧化能力(T-AOC)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(MDA)含量的变化。结果显示通心络可以通过提高机体抗氧化防御能力,抑制心肌局部的氧化损伤,起到减少无再流的作用。

关启刚等^[19]采用小型猪血管外膜包裹吸附白介素-1β(IL-1β)构建冠状动脉痉挛模型,2 周后应用冠状动脉造影观察经导管冠状动脉内给予 5-羟色胺(10 μg/kg)诱发冠状动脉痉挛情况,结果发现通心络可明显抑制 IL-1β 介导的冠状动脉内膜增殖及 5-HT 诱发的冠状动脉痉挛。

庞雪峰等^[20]发现通心络可通过阻断 Rho-kinase 途径和 PKC-δ 途径抑制 ET-1 诱发的日本大耳白兔冠状动脉痉挛。

1.2 离体实验研究

Qi 等^[21]通过数学建模方法证实心肌无再流范围和坏死范围的观察值符合 Sigmoid Emax 模型,随着无再流范围增加,坏死范围也相应增加。基于 Sigmoid Emax 模型对前期数据再分析,证实通心络可同时降低心肌无再流和坏死范围,且对后者的效果与他汀类药物相当,而优于地尔硫草、维拉帕米等钙通道阻滞剂(CCB);证实通心络缩小心肌坏死范围的作用与影响内皮功能(eNOS、iNOS 活性及 eNOS、ser1179p-eNOS 表达)和屏障结构(VE-cadherin、β-catenin、γ-catenin 表达)的关键指标密切相关。此外,离体细胞研究还发现通心络有效保护高糖+缺氧/复氧模型中人心脏微血管内皮细胞(CMECs)的屏障结构和功能,通过 MEK/ERK 通路促进 CMECs 自噬,减少 CMECs 凋亡,同时通心络还可调节凋亡,调节 CMECs 自分泌及旁分泌功能,促进微血管内皮细胞保护物质分泌/或减少有害物质释放^[22]。

上述基础研究表明,通心络可缩小 AMI 再灌注后心肌无再流区面积和心肌无再流范围,增加冠状动脉血流量,降低心肌灶性出血发生率,减轻再灌注心肌损伤,促进心功能的恢复,其机制与通心络保护心肌微血管内皮结构的完整性及其屏障功

能、通过抑制细胞黏附分子与炎症因子的表达,减少再灌注区和无再流区中性粒细胞浸润和炎症反应、抗氧化损伤、抑制心肌细胞凋亡、缓解冠状动脉痉挛等有关。保护心肌微血管结构和功能完整性是其防治 AMI 心肌无再流发生的核心机制,而降低 ET-1 水平、通过改变 eNOs 的活性来调节 NO 的合成在其中发挥了非常重要的作用。

2 临床研究

由于 STEMI 患者发病的突然性与抢救工作的紧迫性,对临床研究提出了极高的要求,加之中成药在此方面的应用尚未得到相关共识或指南的公认,故难度较大,相关研究较少,然而国内众多学者依然做出了不懈努力。

一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验^[23],入选 219 例 STEMI 并行急诊介入治疗的患者,随机分为通心络组($n=108$)和安慰剂对照组($n=111$),2 组患者分别以起始剂量 2.08 g 给予通心络和安慰剂,在急诊 PCI 治疗前给予阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg,然后给予通心络 1.04 g,每日 3 次,PCI 治疗后连续给药 6 个月。冠状动脉球囊扩张后 1 h、2 h、6 h、12 h、24 h 后,心电图检查记录患者 ST 段抬高情况,评价心肌无再流和 17 段心肌灌注评分,在心肌梗死后第 7 天和第 180 天用静态单光子发射计算机断层成像术(SPECT)测定梗死面积。结果发现与对照组比较,通心络组再灌注 6 h、12 h、24 h 出现了明显的 ST 段恢复;2 组再灌注 24 h 后心肌无再流发生率有显著性差异(34.3% vs. 54.1%);静态 SPECT 检测的 7 d 和 180 d 后心肌灌注评分方面通心络组均明显优于对照组,结果表明通心络可显著降低心肌无再流和梗死面积。

郭月红等^[24]将 38 例急诊入院 AMI 患者随机分为常规组 18 例和通心络组(常规治疗+通心络)20 例,2 组患者均分别于急诊 PCI 治疗后 7 d 及 180 d 行⁹⁹Tc^m-MIBI 心肌灌注断层显像,以评价通心络治疗心肌无再流的效果,结果显示通心络能够缩小 AMI 再灌注治疗后心肌无再流面积,对心肌无再流现象有一定疗效。另一项研究证实^[25],在 AMI 患者溶栓后通心络干预治疗具有提高梗死相关血管再通率,改善心肌再灌注,防止心肌无再流现象,降低病死率等作用。

尤士杰等^[26]将成功实施 PCI 或溶栓治疗的 112 例 AMI 患者随机分为常规药物对照组($n=52$)与常规药物+通心络组($n=60$),于 PCI 或溶栓后不同时间观察多普勒二维超声心动图(2DE)的室壁运动异常节段、左心室舒张末容积(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)等变化。结果发现血运重建后 1 周、2 周、1 个月、6 个月时在自发改善 2DE 异常运动节段恢复率方面通心络组明显优于对照组;在 3 个月、6 个月时通心络组 LV-EDV 显著减少,LVEF 显著改善。表明常规西药结合通心络胶囊干预后可以显著缩小 AMI 心肌梗死面积,改善左心室收缩功能,预防心室重构。

还有研究对 AMI 患者冠状动脉置入支架前使用通心络,结果发现通心络可以提高左心室射血分数,降低血浆脑钠肽水平,改善患者的心功能;升高 TIMI 血流分级,改善冠状动脉前向血流,对无再流具有显著的保护作用^[27]。

刘积伦等^[28]研究认为术前服用通心络不能降低 AMI 支架

术中无再流的发生率,但仍可以提高冠状动脉前向血流,改善心功能。

此外,通心络可以预防 PCI 术后冠状动脉内血栓形成,降低阿司匹林及氯吡格雷抵抗,预防急性心肌梗死 PCI 术后再狭窄和心血管事件(心脏死亡、心肌梗死、心律失常、心绞痛反复发作)的发生^[29-32]。

上述临床研究表明,在西医常规双联抗血小板治疗基础上,AMI 患者行血管再灌注之前加服通心络(包括 2.08 g 顿服或常规术前 1 周口服),术后常规剂量持续给药 3~6 个月,能够有效预防心肌梗死无再流,降低无再流发生率;改善冠状动脉前向血流和心肌的再灌注,缩小心肌梗死面积;提高左心室射血分数,显著改善心脏功能,充分体现出传统中医药在急性心肌梗死这一急危重症治疗中的独特应用价值。

综上所述,心肌无再流是 AMI 再灌注时代的难点与热点问题,众多基础与临床研究显示通心络在心肌微血管结构和功能保护方面表现突出,在防治无再流领域具有良好的疗效与应用价值,然而大规模高质量的临床循证医学研究以及“真实世界”研究相对较少。应用现代医学研究手段,以临床终点事件为观察指标,开展更多的临床研究以证实通心络是否能使 AMI 患者中远期获益具有重要的现实意义。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003
- [2] Montone RA, Camilli M, Del Buono MG, et al. No-reflow: update on diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies[J]. Giornale Italiano Di Cardiologia (2006), 2020, 21(6):4-14. DOI:10.1714/3373.33487.
- [3] Rezkalla SH, Dharmashankar KC, Abdalrahman IB, et al. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy[J]. J Interv Cardiol, 2010, 23:429-436. DOI:10.1111/j.1540-8183.2010.00561.x.
- [4] OGara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2013, 61(4):485-510. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.018.
- [5] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. European Heart Journal, 2018, 39(2):119-177. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
- [6] 吴以岭. 络论[M]. 北京:中国科学技术出版社,2010,429-430.
- [7] 国家中医药管理局重大疑难疾病(急性心肌梗死)中西医临床协作试点项目组,通心络防治急性 ST 段抬高型心肌梗死心肌无再流专家共识编制组. 中药通心络防治急性 ST 段抬高型心肌梗死心肌无再流中国专家共识(2022 年)[J]. 疑难病杂志, 2022, 21

(7):675-682. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.002.

[8] 杨跃进,张健,吴永健,等. 通心络、卡维地洛、缬沙坦对兔急性心肌梗死晚期再灌注微血管内皮功能及完整性保护作用的对比[J]. 中国病理生理杂志,2006,22(7):1366-1369. DOI:10.3321/j.issn.1000-4718.2006.07.024.

[9] 张海涛,康晟,王春玥,等. 通心络对猪急性心肌梗死再灌注晚期微血管内皮屏障损伤的治疗作用[J]. 山东医药,2020,60(28):33-36. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2020.28.009.

[10] 杨跃进,赵京林,荆志成,等. 中药通心络对猪急性心肌梗死再灌注后无再流的影响[J]. 中华医学杂志,2005,85(13):883-888. DOI:10.3760/j.issn.0376-2491.2005.13.006.

[11] 杨跃进,赵京林,孟亮,等. 中药通心络(超微粉碎)对猪急性心肌梗死再灌注后无再流的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(1):49-53. DOI:10.3321/j.issn:1003-5370.2006.01.014.

[12] 张海涛,杨跃进,程宇彤,等. 通心络预给药 2 h 对猪急性心肌梗死再灌注后心肌无再流和细胞因子变化的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(9):821-824. DOI:10.3321/j.issn.1003-5370.2009.09.013.

[13] 张海涛,杨跃进,吴以岭,等. 通心络预给药 2 小时对猪急性心肌梗死再灌注后心肌微血管内皮结构完整和无再流的保护作用[J]. 中华医学杂志,2009,89(20):1421-1428. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.20.018.

[14] 赵京林,杨跃进,尤士杰,等. 通心络对猪急性心肌梗死再灌注后内皮素-1 的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2005,(10):902-906. DOI:10.3321/j.issn:1003-5370.2005.10.011.

[15] Cheng Y, Yang Y, Zhang H, et al. Pretreatment with Tongxinluo protects porcine myocardium from ischaemia/reperfusion injury through a nitric oxide related mechanism[J]. Chinese Medical Journal,2009,122(13):1529-1538. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.13.011.

[16] Li XD, Yang YJ, Geng YJ, et al. Tongxinluo reduces myocardial no-reflow and ischemia-reperfusion injury by stimulating the phosphorylation of eNOS via the PKA pathway[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299: H1255-H1261. DOI: 10.1152/ajpheart.00459.2010.

[17] Li XD, Yang YJ, Cheng YT, et al. Protein kinase A-mediated cardio protection of Tongxinluo relates to the inhibition of myocardial inflammation, apoptosis, and edema in reperfused swine hearts[J]. Chinese Medical Journal,2013,126(8):1469-1479. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130224.

[18] 段炼,杨跃进,张海涛,等. 猪急性心肌梗死再灌注后氧化应激损伤及通心络的保护作用[J]. 中国病理生理杂志,2009,26(3):430-434.

[19] 关启刚,曾定尹,孙喜琢,等. 通心络对 IL-1 β 介导的小型猪冠状动脉内膜增殖及 5-HT 诱发的冠状动脉痉挛的抑制作用[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(7):627-631. DOI:10.3321/j.issn:1003-5370.2008.07.013.

[20] 庞雪峰,沈剑耀,宗志红,等. 通心络抑制 ET-1 诱发的冠状动脉痉挛作用机制探讨[J]. 山东医药,2009,49(12):26-27. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2009.12.010.

[21] Qi K, Li L, Li X, et al. Cardiac microvascular barrier function mediates the protection of Tongxinluo against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. PLoS One,2015,10(3):e0119846. DOI:10.1371/journal.pone.0119846.

[22] Cui H, Li X, Li N, et al. Induction of autophagy by Tongxinluo through the MEK/ERK pathway protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 64(2):180-190. DOI:10.1097/FJC.000000000000104.

[23] Zhang HT, Jia ZH, Zhang J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: A randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial) [J]. Chinese Medical Journal, 2010, 123(20):2858-2864. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.20.021.

[24] 郭月红,王铁.⁹⁹Tc^m-MIBI 心肌灌注断层显像评价通心络对急性心肌梗死后心肌无再流的影响[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2012,32(2):127-130. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.02.011.

[25] 刘结根,吴建忠,夏学锋. 急性心肌梗死溶栓后通心络干预治疗 36 例疗效观察[J]. 中国实用内科杂志,2007,27(增刊1):257-258.

[26] 尤士杰,陈可冀,杨跃进,等. 通心络胶囊干预急性心肌梗死早期血运重建后自发性改善的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(7):604-607. DOI:10.7661/CJIM.2005.7.604.

[27] 高磊. 通心络在急性心肌梗死再灌注后无复流中保护作用及长期疗效观察和安全性评价[J]. 淮海医药,2016,34(6):656-658. DOI:10.14126/j.cnki.1008-7044.2016.06.012.

[28] 刘积伦,何亚军,武胜,等. 通心络胶囊对急性心肌梗死患者急诊支架置入术中无复流的临床观察[J]. 疑难病杂志,2014,13(1):80-82. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2014.01.028.

[29] 陈章强,洪浪,王洪,等. 通心络胶囊对急性冠状动脉综合征患者介入治疗后不同时期血小板活化及血管内皮功能的影响[J]. 中国药理学杂志,2012,47(4):311-315.

[30] 刘颖,张稳,范建民. 通心络胶囊对冠心病患者血管内皮功能影响的 Meta 分析[J]. 疑难病杂志,2022,21(2):139-144,150. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.007.

[31] Zhang L, Li Y, Yang BS, et al. A multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled study of the effects of tongxinluo capsules in acute coronary syndrome patients with high on-treatment platelet reactivity[J]. Chinese Medical Journal,2018,131(5):508-515. DOI:10.4103/0366-6999.226064.

[32] Li M, Li C, Chen S, et al. Potential effectiveness of Chinese patent medicine Tongxinluo Capsule for secondary prevention after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9:830. DOI:10.3389/fphar.2018.00830.

(收稿日期:2022-09-17)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.020

综 述

外泌体源性环状 RNA 在胃癌中的研究进展

蔡车琴综述 刘琦,彭湃澜审校

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82060541)

作者单位:550001 贵阳,贵州医科大学临床医学院(蔡车琴);贵州医科大学附属医院消化内科(刘琦、彭湃澜)

通信作者:彭湃澜, E-mail: pengpailan@163.com

【摘要】 外泌体是由多种细胞分泌的囊性小泡,其内包含多种物质,如脂质、蛋白质、环状 RNA(circRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)和微小 RNA(miRNA)等物质。而多种外泌体源性环状 RNA 在胃癌患者血浆中的表达量与正常人血浆中的表达量具有明显差异,直接或间接地影响肿瘤的代谢、转移及预后。较多研究表明,外泌体源性环状 RNA 在胃癌的发展及向远处转移等事件中起着重要作用,文章重点从外泌体源性环状 RNA 在胃癌中的诊断、转移及预后等方面的作用进行综述。

【关键词】 胃癌;外泌体;环状 RNA**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A

Progress in the study of exosome-derived cyclic RNA in gastric cancer Cai Cheqin*, Liu Qi, Peng Pailan.* *Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Department of Gastroenterology, Guizhou Province, Guiyang 550001, China*

Corresponding author: Peng Pailan, E-mail: pengpailan@163.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82060541)

【Abstract】 Exosomes are vesicles secreted by a variety of cells, which contain a variety of substances, such as lipids, proteins, circular RNA (circRNA), long-chain non-coding RNA (lncRNA) and microRNA (miRNA). However, the expression of multiple exosome-derived cyclic RNA in the plasma of patients with gastric cancer is significantly different from that of normal people, which directly or indirectly affects the metabolism, metastasis and prognosis of tumor. Many studies have shown that exocrine-derived cyclic RNA plays an important role in the development and metastasis of gastric cancer. This article focuses on the role of exocrine-derived cyclic RNA in the diagnosis, metastasis and prognosis of gastric cancer.

【Key words】 Gastric carcinoma; Exosomes; Circular RNA

早期胃癌患者大多无症状,而出现症状时患者大多已处于中晚期,尽管近年来的手术及其他治疗手段不断提高,但其总体 5 年生存率仍不到 30%^[1],给家庭及社会带来了极大负担。目前,诊断胃癌的首选检查是胃镜下取病理组织活检,亦为诊断胃癌的金标准,但是其侵入性的缺点,限制了适用人群,同时限制了其应用于胃癌大规模筛查。因此,发掘新的高敏感度及特异度的生物标志物用于肿瘤的诊断、监测肿瘤的复发、转移及评估预后具有重要意义。

外泌体是一类在多囊泡体内产生并从不同细胞释放的功能性双层膜性结构,其直径在 40~160 nm 之间^[2]。外泌体天然存在于各种体液中,包括唾液、血液、母乳和尿液,可携带多种生物活性分子,如脂质、蛋白质、环状 RNA(circular RNA, circRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和微小 RNA(miRNA, miRNA)等,不需要细胞表达相应受体即可完成细胞之间的信号传导,被视为细胞之间信号通讯的新型传递者^[3]。越来越多的研究证实,外泌体在肿瘤生长、血管生成和转移中发挥重要作用^[4]。环状 RNA 是一种广泛存在于真核

细胞的共价闭环结构,由于其不存在 5' 帽端及 3' 聚 A 尾端,能抵抗核酶降解而稳定存在于细胞内^[5]。目前已有研究证实,环状 RNA 具有作为 miRNA 海绵、调节选择性剪接、结合 RNA 结合蛋白及编码蛋白质的作用,且在肿瘤组织中的表达量与其在正常组织中的表达量具有明显差异^[6]。外泌体作为运载体,最后发挥的生物学作用多取决于其内运载的货物^[7],外泌体源性环状 RNA 利用外泌体与环状 RNA 稳定特性及表达差异性共同影响胃癌的发生发展,同时在胃癌诊断、治疗及预后评估中起着重要作用。

1 外泌体源性环状 RNA 与胃癌的发生发展

1.1 外泌体源性环状 RNA 与肿瘤血管生成 通过血管摄取足够的营养及氧气是肿瘤细胞生长与转移的必要条件。肿瘤微环境(tumour microenvironment, TME)是一个由多种成分组成的复杂微环境,通过影响肿瘤的血管生成、肿瘤细胞转移及侵袭,对肿瘤细胞生存和发展有着重要作用^[8]。外泌体源性环状 RNA 可通过肿瘤微环境诱导血管生成或抗血管生成^[9]。如高表达外泌体源性 circSHKBP1 可促进血管内皮生长因子(vascu-

lar endothelial growth factor, VEGF) 分泌, 诱导胃癌组织中新生血管形成^[10]。VEGF 具有强大的刺激血管生成的能力, 以及增加血管密度和通透性作用, 可以促进肿瘤的生长转移^[11]。同样, 外泌体源性 circ29 可以调节人脐静脉血管内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 内 VEGF 水平, 影响胃癌新生血管的形成^[12]。Lu 等^[13] 也证实 Circ-RanGAP1 通过 miR-877-3p 调控血管内皮生长因子 A (VEGFA) 参与血管形成, 从而促进胃癌的转移和侵袭。外泌体源性环状 RNA 在肿瘤生长及转移中的重要作用提示未来也许可通过干预外泌体源性环状 RNA 的表达实现新的胃癌治疗方案、改善胃癌患者预后。

1.2 外泌体源性环状 RNA 与肿瘤转移

尽管针对肿瘤的治疗方式在不断发展, 生存率也在明显提高, 但癌症仍是我国及发达国家主要死亡原因之一^[14], 而肿瘤发生远处转移是导致癌症患者死亡及影响预后的主要原因。原发部位肿瘤细胞通过血管渗入循环, 传播至远处组织, 在靶位置被捕获之后渗出循环, 在此处发生着微观转移到宏观转移的变化, 该过程也称为肿瘤的定植^[15]。转移前生态位是一种由原发肿瘤部位分泌的外泌体向未来要转移部位发出信号形成的预制微环境, 有利于肿瘤向远处转移。有研究报道来源于肝癌细胞的外泌体可借助于整合素促进远处转移前生态位形成, 促进肝癌的转移^[16]。外泌体作为体内的“邮递员”, 其最后的去向及发挥的生物学作用主要取决于其内携带的“信件”^[17]。外泌体源性 circRanGAP1 通过促进血管生成并增加血管通透性促进肿瘤转移, 高表达 circRanGAP1 与胃癌 TNM 分期、淋巴转移和不良预后存在密切关系^[13]。Shi 等^[17] 研究发现, 胃癌相关成纤维细胞来源的外泌体源性 circ0088300 通过与 miR-1305 作用, 可促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。还有研究发现, 外泌体源性 circNEK9 可通过与 miR-409-3p 作用, 加速胃癌细胞的侵袭、转移, 影响患者预后^[18]。Xie 等^[10] 经实验发现将具有 circSHKBP1 高表达水平胃癌细胞植入裸鼠体内, 该类胃癌细胞具有较好的生长趋势及较高的肺转移率, 而敲低 circSHKBP1 则抑制了胃癌细胞的生长, 减少胃癌细胞的肺转移。同样 circNHSL1 在胃癌细胞及胃癌细胞来源的外泌体中均呈高表达状态, 可促进胃癌细胞的侵袭及转移, 敲低 circNHSL1 则可抑制这一现象^[19]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 作为肿瘤微环境的重要组成部分, 与肿瘤细胞相互作用, 促进肿瘤生长。肿瘤细胞来源的外泌体可以改变间充质干细胞的生物学功能, 如诱导脂肪来源间充质干细胞表达 circ_0004303, 间接促进胃癌 (GC) 的进展^[20]。当然, 人体内环境为维持整体平衡, 有促进肿瘤发生就有抑制肿瘤进展的存在。胃癌患者体内高表达的外泌体源性 circ0044366 可显著抑制人脐静脉血管内皮细胞的增殖、迁移, 负向调控 VEGF, 抑制血管的生成和胃癌细胞的转移及侵袭^[12]。Wang 等^[21] 发现 circITCH 在胃癌患者体内也起到抑制胃癌转移的作用。Liu 等^[22] 指出, 外泌体源性 circ_0001190 的过表达可抑制胃癌细胞活力, 减少胃癌细胞向周围及远处组织迁移和侵袭, 同时, circ_0001190 的高表达可抑制胃癌组织血管生成, 阻断胃癌细胞的氧供及营养来源; 此外, 外泌体源性 circ_0001190 还可通过 miR-586/SOSTDC1 轴促进 GC 的细胞凋亡。

肿瘤的预后与是否发生转移密切相关, 明确肿瘤转移机制及影响肿瘤转移的因素, 将有望改善肿瘤患者预后。

2 外泌体源性环状 RNA 与胃癌的诊断

体液活检具有可重复性、实时性及非侵入性的优点。目前临床广泛应用的传统消化道肿瘤标志物有 CA19-9 (carbohydrate antigen 19-9)、CEA (carcinoembryonic antigen)、CA-125 (carbohydrate antigen 125) 等, 但传统肿瘤标志物在早期胃癌患者体内的检出率低, 用于诊断早期胃癌并不理想^[7]。近年来各界对环状 RNA 的研究逐渐深入, 有学者将胃癌患者胃组织与正常胃组织中环状 RNA 表达水平进行比较发现, 有 467 种环状 RNA 表达水平不同。其中, 214 种环状 RNA 在胃癌组织中显著上调, 另外 253 种环状 RNA 在胃癌组织中显著下调^[23]。环状 RNA 具有稳定性、高度保守性, 其生物学作用与肿瘤的性质、类型及发育阶段存在密切关系^[24]。而外泌体的存在使得环状 RNA 更有能力成为新一代肿瘤生物标志物, Xie 等^[10] 研究发现, circSHKBP1 在血清外泌体中的表达水平与其在胃癌组织中的表达水平一致, 这在某种程度上提示检测血液中环状 RNA 与检测胃癌组织的环状 RNA 具有同效性, Sang 等^[25] 也通过实验发现了 circRELL1 在外泌体与胃癌组织中表达水平一致的类似现象。另外, Xie 等^[10] 通过进一步实验发现将胃癌组织切除后, 血清外泌体中的 circSHKBP1 的表达水平急剧下降, 这意味着血清外泌体源性环状 RNA 的起源可能是胃癌组织。Tang 等^[26] 通过将直接存在于胃癌患者血浆中的 circ-KIAA1244 的表达水平与该患者血浆外泌体中 circ-KIAA1244 的表达水平进行对比, 提出细胞外液中的 circ-KIAA1244 大部分位于外泌体中。Sun 等^[27] 计算得出了胃癌患者血浆中 hsa_circ_0000520 与组织中 hsa_circ_0000520 在受试者工作特征曲线下面积 (area under the curve, AUC), 血浆中 hsa_circ_0000520 AUC 为 0.897, 敏感度 0.824, 特异度 0.844, 组织中 hsa_circ_0000520 AUC 0.613, 敏感度 0.536, 特异度 0.857, 通过比较发现血浆中的 hsa_circ_0000520 具有更高的价值, 可用于筛查胃癌患者。还有研究者发现, 将血浆与组织 has_circ_0001017 和 has_circ_0061276 联合用于胃癌诊断, 其 AUC 高达 0.996, 敏感度、特异度分别可达 0.955、0.957^[5], 用于诊断胃癌具有极大的潜力。此外, 外泌体源性 hsa_circ_0065149 在健康胃组织、慢性胃炎、肠化生和胃癌等 4 种不同组织中表达水平各异, 作为早期胃癌筛查的分子工具, 外泌体源性 hsa_circ_0065149 的临床应用价值也许较胃癌传统生物标志物更具优势^[28]。血浆外泌体源性环状 RNA 不仅较传统生物标志物具有更高的诊断价值, 其低伤害性及低风险操作也解除了胃镜检查对适用人群的限制, 在早期胃癌的筛查与胃癌诊断中具有重要临床意义。

3 外泌体源性环状 RNA 在胃癌预后评估中的作用

癌症的预后与肿瘤 TNM 分期、是否向周围组织侵犯及是否发生远处转移存在密切关系, 胃癌患者体内多种 circRNA 表达水平都与肿瘤预后存在密切关系。circSHKBP1 在胃癌细胞表达明显上调, 与 TNM 晚期、血管侵犯和不良预后相关, 通过检测血浆外泌体源性 circSHKBP1 可协助 GC 预后的评估^[10]。circRanGAP1 的表达水平也与胃癌的 TNM 分期存在密切关

系^[13]。Shao 等^[28]研究发现,肿瘤组织生长直径和发生神经侵犯与外泌体源性 circ_0065149 的表达水平具有显著相关性,外泌体源性 circ_0065149 低表达水平胃癌患者生存时间较高表达水平者长($P=0.020$)。Zhang 等^[29]发现,胃癌细胞来源的外泌体源性 ciRS-133 可加速体内褐色脂肪组织的代谢,加速全身性消耗,促进恶病质形成,与晚期胃癌患者预后及生存质量存在密切关系。Yao 等^[30]还发现环状 RNA 表达水平与胃癌患者生存期明显相关,总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)明显较短的胃癌患者,其体内 circ_PVT1 表达水平普遍较低。circRNA 具有表达稳定性、组织特异性及发育阶段特异性等特点,满足临床对肿瘤标志物所需特性的多项要求,在未来也许对监测肿瘤复发和转移、制定治疗方案、预测术后生存时间等具有重要意义^[31-32]。

4 总结与展望

我国的胃癌发病率极高,每年新增胃癌人数庞大,极大威胁着社会居民的生命财产安全。快速高效识别早期胃癌,争取早期根治手术机会,改善预后是胃癌诊治中的重要目标。液体活检具有可重复性、实时性及非侵入性的优点,具有重大临床意义与应用价值。虽然目前已经存在许多对环状 RNA 及外泌体的研究结果,但外泌体源性环状 RNA 在胃癌中的具体作用仍需进一步研究,以及未来如何通过干预外泌体源性环状 RNA 而阻止胃癌进展及改善胃癌患者的预后都是广大研究者需要关注的方向。

参考文献

- [1] Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 239-248. DOI: 10. 2147/CMAR. S149619.
- [2] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367 (6478): eaa6977. DOI: 10. 1126/science. aau6977.
- [3] Fu M, Gu J, Jiang P, et al. Exosomes in gastric cancer: Roles, mechanisms, and applications [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1): 41. DOI: 10. 1186/s12943-019-1001-7.
- [4] Wu H, Fu M, Liu J, et al. The role and application of small extracellular vesicles in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20 (1): 71. DOI: 10. 1186/s12943-021-01365-z.
- [5] Li R, Jiang J, Shi H, et al. CircRNA: A rising star in gastric cancer [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77 (9): 1661-1680. DOI: 10. 1007/s00018-019-03345-5.
- [6] Shan C, Zhang Y, Hao X, et al. Biogenesis, functions and clinical significance of circRNAs in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1): 136. DOI: 10. 1186/s12943-019-1069-0.
- [7] Virgilio E, Montali F, Annicchiarico A, et al. Exosomal functional cargoes from liquid biopsy of gastric cancer: A systematic review of studies with potential clinical relevance [J]. *Anticancer Res*, 2022, 42 (5): 2249-2259. DOI: 10. 21873/anticancer. 15705.
- [8] Zhang Q, Wang W, Zhou Q, et al. Roles of circRNAs in the tumour microenvironment [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 14. DOI: 10. 1186/s12943-019-1125-9.
- [9] He Q, Zhao L, Liu Y, et al. Circ-SHKBP1 regulates the angiogenesis

- of U87 glioma-exposed endothelial cells through miR-544a/FOXP1 and miR-379/FOXP2 pathways [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 10: 331-348. DOI: 10. 1016/j. omt. 2017. 12. 014.
- [10] Xie M, Yu T, Jing X, et al. Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 112. DOI: 10. 1186/s12943-020-01208-3.
- [11] Ballmer-Hofer K. Vascular endothelial growth factor, from basic research to clinical applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (12): 3750. DOI: 10. 3390/ijms19123750.
- [12] Li S, Li J, Zhang H, et al. Gastric cancer derived exosomes mediate the delivery of circRNA to promote angiogenesis by targeting miR-29a/VEGF axis in endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 560: 37-44. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2021. 04. 099.
- [13] Lu J, Wang YH, Yoon C, et al. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 38-48. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2019. 11. 038.
- [14] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135 (5): 584-590. DOI: 10. 1097/CM9. 0000000000002108.
- [15] Zeeshan R, Mutahir Z. Cancer metastasis - tricks of the trade [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 17 (3): 172-182. DOI: 10. 17305/bjbm. 2017. 1908.
- [16] Wortzel I, Dror S, Kenific CM, et al. Exosome-mediated metastasis: Communication from a distance [J]. *Dev Cell*, 2019, 49 (3): 347-360. DOI: 10. 1016/j. devel. 2019. 04. 011.
- [17] Shi H, Huang S, Qin M, et al. Exosomal circ_0088300 derived from cancer-associated fibroblasts acts as a miR-1305 sponge and promotes gastric carcinoma cell tumorigenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 676319. DOI: 10. 3389/fcell. 2021. 676319.
- [18] Yu L, Xie J, Liu X, et al. Plasma exosomal CircNEK9 accelerates the progression of gastric cancer via miR-409-3p/MAP7 axis [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66 (12): 4274-4289. DOI: 10. 1007/s10620-020-06816-z.
- [19] Hui C, Tian L, He X. Circular RNA circNHS1 contributes to gastric cancer progression through the miR-149-5p/YWHAZ axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 7117-7130. DOI: 10. 2147/CMAR. S253152.
- [20] Ba L, Xue C, Li X, et al. Gastric cancer cell-derived exosomes can regulate the biological functions of mesenchymal stem cells by inducing the expression of circular RNA circ_0004303 [J]. *Stem Cells Dev*, 2021, 30 (16): 830-842. DOI: 10. 1089/scd. 2021. 0059.
- [21] Wang Y, Wang H, Zheng R, et al. Circular RNA ITCH suppresses metastasis of gastric cancer via regulating miR-199a-5p/Klotho axis [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20 (5-6): 522-536. DOI: 10. 1080/15384101. 2021. 1878327.
- [22] Liu C, Yang J, Zhu F, et al. Exosomal circ_0001190 regulates the progression of gastric cancer via miR-586/SOSTDC1 axis [J]. *Biochem Genet*, 2022, 60 (6): 1895-1913. DOI: 10. 1007/s10528-021-10180-6.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.021

综 述

肠道细菌与乳腺癌转移关系的研究进展

唐杰综述 魏万,封紫玉,任毅审校

基金项目:江苏省“333 高层次人才培养工程”(H2019048);江苏省高层次卫生人才项目资助(LYG2019049)

作者单位:223000 南京医科大学附属淮安第一人民医院甲乳外科

通信作者:任毅,E-mail:only_renyi@163.com

【摘要】 乳腺癌是全世界女性最常见的肿瘤之一,也是女性癌症相关死亡的主要原因,其主要死亡原因为转移。随着肿瘤研究的发展以及诊断技术的进步,肠道菌群被发现与乳腺癌发生发展相关,并在物质代谢、对免疫系统的调节、化疗、放疗及中医药治疗的影响等过程中参与乳腺癌的转移。文章综述了肠道菌群与乳腺癌转移之间的相关性及其机制,以期指导临床与科研工作。

【关键词】 乳腺癌;转移;肠道细菌;免疫调节**【中图分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A

Research progress on the relationship between intestinal bacteria and metastasis of breast cancer Tang Jie, Wei Wan, Feng Ziyu, Ren Yi. Department of Breast and Thyroid Surgery, The Affiliated Huai'an First People's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province, Huai'an 223300, China

Corresponding author: Ren Yi, E-mail: only_renyi@163.com

Funding program: Jiangsu Province "333 High-level Talents Training Project" (H2019048); Jiangsu Province High-level Health Talents Project Grant (LYG2019049)

【Abstract】 Breast cancer is one of the most common tumors among women in the world, and it is also the main cause of cancer related death for women. The main cause of death is metastasis. With the development of tumor research and the progress of diagnostic technology, intestinal flora has been found to be related to the occurrence and development of breast cancer, and participate in the metastasis of breast cancer in the process of material metabolism, regulation of the immune system, chemotherapy, radiotherapy and the impact of traditional Chinese medicine treatment. This article reviewed the correlation and mechanism between intestinal flora and breast cancer metastasis, in order to guide clinical and scientific research work.

【Key words】 Breast cancer; Metastasis; Gut bacteria; Immunoregulation

肠道生态系统中有数千种微生物,包括典型的肠道细菌如大肠杆菌、粪肠球菌和脆弱拟杆菌。这些微生物参与多种疾病的发生和发展,如炎性肠病、结直肠癌、乳腺癌等^[1-3];甚至可能促进肠外肿瘤的进展。越来越多的研究表明,肠道菌群通过诸如影响癌细胞代谢、改变微环境、诱导基因毒性等机制^[4],参与乳腺癌转移过程。因此,本文就肠道细菌参与物质代谢、对免疫系统的调节、对化疗、放疗及中医药治疗的影响进行综述。

1 肠道细菌概述

共生微生物定植于人类,形成了人类的微生物群。存在于肠道生态系统中的微生物群落被称为肠道菌群。肠道菌群主要是由多达百万亿个细菌组成,且在胃到结肠之间逐渐增多,主要为厚壁菌门、拟杆菌门,占胃肠道总菌群的90%以上^[5],其余还有变形菌门、放线菌门等。依据其生理功能,又可分为有益菌、有害菌和条件致病菌即中性菌,其中有益菌包括双歧杆菌、乳酸杆菌等,且大部分归属于厚壁菌门和拟杆菌门;有害菌

有假单胞菌、产气荚膜杆菌、变形杆菌、葡萄球菌、酵母菌、白色念珠菌及克雷伯菌属等;大肠杆菌、肠球菌等被认为是中性菌。在健康人体中,这些微生物与肠道细胞形成共生系统以维持肠道环境,参与物质代谢、免疫调节等生理过程^[6]。然而,鉴于胃肠道是一个复杂的、开放的、与外部环境相结合的生态系统,暴露于外部伤害如抗生素的使用可能会导致肠道菌群失调,打破稳态。这种病理性失衡可能导致多种疾病的发生。随着第二代高通量测序的发展,以及对肠道菌群研究的深入,发现肠道菌群与乳腺癌的发生、发展及预后都存在相关性。

2 肠道细菌的物质代谢

食物残渣及一些宿主体内的其他物质被肠道细菌进一步转化,转化产物统称为肠道菌群代谢产物。宿主与肠道细菌之间相互作用的一个主要表现就是代谢产物的生成,产生的代谢产物移动到远处的组织器官,发挥生物学效应。在某种意义上,细菌代谢物的作用与人类激素类似,它们是一个由细菌组

成的“器官”转化合成的,通过各种途径在体内与体外影响乳腺癌细胞和免疫细胞的功能。目前研究已经确定的与乳腺癌转移相关的肠道细菌代谢产物,主要包括雌激素、短链脂肪酸、胆汁酸代谢产物、氨基酸代谢产物。

2.1 雌激素 在绝经后的女性中,肠道微生物组是雌激素代谢的关键决定性因素。 β -葡萄糖醛酸酶是负责结合雌激素解耦的酶,许多细菌都能分泌 β -葡萄糖醛酸酶,包括厚壁菌门和拟杆菌门等。肝脏中代谢合成的结合雌激素随胆汁排泄到肠道以后,被 β -葡萄糖醛酸酶解耦联,重新变为游离雌激素,再通过肠肝循环重新入血,增加了机体雌激素水平,参与乳腺癌细胞的生长代谢。

上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是一个涉及上皮细胞获得间充质表型和迁移能力的过程,在肿瘤转移中起重要作用,也被证明与癌细胞获得干细胞特性有关。通过雌激素受体 (estrogen receptor, ER), 升高的雌激素激活异常的 PI3K/AKT、(Shh)/Gli 信号通路^[7], 调控乳腺癌的 EMT 与癌细胞干性。除此之外,雌激素也可以不依赖于 ER 从而直接激活 AKT 通路,刺激细胞增殖和 EMT 来促进 BRCA1 缺陷型肿瘤的发生和进展^[8]。

众所周知,脂肪组织在乳腺微环境中含量丰富,且与乳腺癌的增殖转移有关,所以研究乳腺癌的脂肪代谢尤为重要,机体内循环增多的雌激素刺激 ER,调节脂肪组织中的葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、脂联素,参与调控乳腺癌细胞中的脂肪代谢^[9]。

最后,雌激素通过提高核呼吸因子-1 (NRF-1) 的转录水平,增加了线粒体转录因子 A (TFAM) 及线粒体相关靶基因的转录,参与调节核基因和线粒体基因的转录,升高的氧化磷酸化被证明导致他莫昔芬耐药,支持转移,并改变雌激素依赖性癌症发展和进展的风险^[10-11]。

2.2 短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 大多数 SCFAs 是肠道细菌发酵膳食纤维的最终产物,肠道总浓度可超过 100 mmol/L,宿主合成通常是微不足道的。其主要由 2 种细菌群产生^[12]: 拟杆菌门产生丙酸盐和乙酸盐,厚壁菌门产生丁酸盐。

游离脂肪酸受体 (FFARs) 是 SCFAs 的主要受体,作为细胞外信号,SCFAs 与 FFARs 结合,抑制 Hippo-Yap 和 MAPK 信号传导来阻碍乳腺癌细胞系 MCF7 和 MDA-MB-231 的侵袭^[13]。除此之外,丁酸盐与丙酸盐穿过钠通道进入细胞后,与组蛋白去乙酰化酶结合,抑制其活性,导致组蛋白超乙酰化,诱导细胞周期阻滞、分化和凋亡,抑制乳腺癌的转移^[14]。因此,SCFAs 可以同时借助胞内、胞外信号转导,调控增殖途径,从而限制乳腺癌细胞的发展。

然而,用 β -羟基丁酸处理表达单羧酸转运蛋白-2 的乳腺癌细胞可增强致瘤特性并导致组蛋白乙酰化增加和促癌基因如 IL-1 β 和 LCN2 的转录上调。由于 IL-1 β 和 LCN2 促进乳腺肿瘤的恶性并导致较差的预后,因此, Huang 等^[15] 推测, β -羟基丁酸诱导其表达的上调可能促进了肿瘤增长。

2.3 胆汁酸代谢产物 肠道菌群通过对初级胆汁酸的去共

轭、氧化和去羟化作用,调节胆汁酸的代谢,并参与次级胆汁酸的产生,主要包括石胆酸 (LCA) 和去氧胆酸 (DCA)。代谢产生的次级胆汁酸具有一系列的促癌活性和抗癌活性。

LCA 已被证明可借助跨膜 G 蛋白偶联胆汁酸受体-5 (TGR5) 和组成型雄烷受体 (CAR) 抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭。通过结合受体, LCA 上调 KEAP1, 同时下调核呼吸因子-2 (NRF2) 表达,增加诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的生成,诱导轻度氧化应激。同时,该酶可逆转 EMT、降低 VEGF 表达、诱导抗肿瘤免疫和改变癌症代谢,减少转移形成^[16]。

但是,有学者认为,在生理浓度下的 DCA 可能通过提高血管内皮生长因子受体-2 和减少神经酰胺介导的癌细胞凋亡,支持乳腺癌细胞在体外和体内的存活和转移^[17]。

此外,初级胆汁酸如鹅去氧胆酸通过激活法尼醇 X 受体 (FXR) 来抑制对他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞增殖^[18]。与此相反的是, Absil 等^[19] 报道表明,鹅脱氧胆酸激活的 FXR 增加了许多骨蛋白的表达,与乳腺癌骨转移进展之间存在很强的相关性。

2.4 氨基酸代谢产物 赖氨酸和色氨酸等多种氨基酸到达大肠时,通过无氧呼吸被肠道微生物发酵分解,生成的代谢产物在乳腺癌中具有细胞抑制特性。

尸胺是由赖氨酸经细菌赖氨酸脱羧酶合成的一种生物胺,其肠道浓度与高蛋白的摄入、结肠发酵升高有关。产生尸胺的细菌主要包括不动杆菌、拟杆菌门、厚壁菌门、梭杆菌门和变形杆菌门。微量胺相关受体 (TAARs) 负责介导尸胺诱导效应,与雌激素相反的是,尸胺可通过 TAARs 同时在体外和体内抑制 EMT,阻碍原发肿瘤细胞向周围组织浸润,改变乳腺癌细胞的代谢,降低 4T1 小鼠乳腺癌细胞中癌症干细胞的比例^[20]。

细菌色氨酸酶负责吲哚衍生物的合成,基于细胞和动物实验证明,吲哚丙酸结合芳烃受体和孕烷 X 受体,抑制 EMT,同时诱导氧化和亚硝化应激以及增强抗肿瘤免疫,与尸胺相似,降低了癌症干细胞的比例,抑制癌细胞的增殖、运动和转移形成^[21]。

3 肠道菌群与免疫系统

对肿瘤免疫的研究一直是层出不穷的。通过建立激素受体阳性乳腺癌小鼠模型, Buchta 等^[22] 证明肠道菌群失调导致循环肿瘤细胞增强并随后远处扩散到淋巴结和肺。此外,菌群失调也加剧了肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中的纤维化和胶原沉积,并显著诱导髓系细胞进入乳腺。

据报道,乳腺中较高的髓系浸润如中性粒细胞浸润支持肿瘤进展和转移形成,相反,较高比例的淋巴细胞则支持抗肿瘤免疫并减少转移行为。在不同的肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs) 表达组中, TILs 的高表达与 Producta 菌数量的增多有关^[23]。而 H. hepaticus 口服灌胃上调了中性粒细胞并使其向肿瘤募集^[24], 促进了乳腺癌的发生发展。使用单克隆抗体去除中性粒细胞则消除了 H. hepaticus 的促进作用。

因此,为了探究肠道细菌能否成为治疗乳腺癌的新方向,一些研究专注于肠道益生菌。L. acidophilus 作为一种有益菌,可将免疫反应调整为 Th1 型反应,利于抗肿瘤免疫^[25]。后来,

Behzadi 团队将 *L. acidophilus* 作为细胞培养液成分,评估 *L. acidophilus* 对 MCF-7 细胞的抗肿瘤活性的影响,结果表明,与对照组相比,MCF-7 细胞的增殖作用明显受到抑制,肿瘤的重量和体积均减少,验证了肠道益生菌具有作为支持性治疗乳腺癌的潜在用途^[26]。

至于肠道细菌如何影响乳腺癌免疫,一方面,许多学者认为,首先,肠道细菌及其代谢产物可以在肠道局部黏膜部位或淋巴组织中刺激产生免疫因子,并通过循环到达 TME。产生的免疫因子与 TME 中 T 细胞产生交叉反应,增强抗肿瘤能力,促进免疫的激活^[27];其次,肠道上皮内的树突状细胞(DCs)自身能够跨越肠道上皮细胞延伸到肠腔内,摄取肠道细菌或细菌抗原。载有抗原的 DCs 从肠道黏膜固有层迁移到肿瘤引流区淋巴结等远处,同样能增强细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的功能,抑制肿瘤生长^[28]。最后,细菌代谢产物亦可通过多种方式刺激局部黏膜部位的免疫细胞产生 IgA,维持黏膜屏障的完整性,减弱宿主免疫反应,并调节肠道微生物群落的组成^[29]。

另一方面,肠道细菌还可以直接影响远端黏膜部位的免疫反应。乳腺癌患者肠道菌群失调导致肠道上皮细胞黏附蛋白减少,肠道黏膜屏障通透性增加使得微生物成分能够穿过屏障从而到达全身部位。到达乳腺组织后,TME 中肿瘤相关巨噬细胞识别细菌抗原,通过产生高水平的活性氧自由基(ROS),诱导基因毒性,促进 DNA 损伤,参与细胞外基质的重建,抑制抗肿瘤免疫^[30]。其机制可能是通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别微生物感染的存在,并激活特定信号通路。Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)和 NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR)属于 PRR 家族,识别不同但重叠的微生物成分。它们在不同的细胞区室(细胞表面、细胞质、溶酶体和内体)中表达。例如,金黄色葡萄球菌肽聚糖触发乳腺癌细胞 TLR2,激活的 NF- κ B、STAT3 和 Smad3 信号有助于增强癌细胞的侵袭性和黏附性^[31]。TLR4 的激活需通过其配体脂多糖(LPS)的结合,LPS 是革兰阴性菌外膜的一种成分。在与 LPS 结合后,TLR4 二聚化并募集下游信号和/或衔接分子,导致与癌细胞增殖、存活、侵袭和转移相关基因的表达^[32]。Melanie 团队研究表明,TLR5 信号传导驱动全身性 IL-6 的上调,促进髓源性抑制细胞动员,诱导产生抑制性 galectin-1 的 $\gamma\delta$ T 细胞,随后加速肿瘤生长^[33]。但是,也有证据表明^[34],在乳腺癌细胞中高度表达的 TLR5 受体,受到细菌鞭毛蛋白配体的激活引起有效的抗肿瘤效应,抑制乳腺癌细胞增殖,这也可能是作为人类乳腺癌治疗的新治疗靶点。微生物群也诱导 NLR 的激活,NLR 在激活 NF- κ B 信号和形成细菌群落中起关键作用,NLR 功能丧失突变可能加重肠道菌群失调,从而加重破坏上皮屏障,导致细菌移位^[35]。

4 放射治疗、化学治疗与中医药治疗

为了防止乳腺癌转移,提高患者生存时间,通常要对肿瘤进行放疗、化疗,甚至是中医药治疗。肠道微生物群会影响对乳腺癌治疗的反应,而乳腺癌治疗也会影响微生物群。

放射疗法通过辐射诱导细胞内水分子解离产生 ROS,不仅导致癌细胞的 DNA 损伤,还会误伤肠道黏膜上皮细胞,引起肠

道黏膜屏障的破坏和微生物群组成的改变^[36]。这些改变使致病菌能够进入肠道免疫系统,引发肠道炎症反应,以及改变微生物群介导的黏膜和全身先天性和适应性免疫的稳态。一些临床研究证明益生菌有益于预防辐射引起的肠道黏膜炎,如嗜酸乳杆菌(*lactobacillus acidophilus*)、双歧乳杆菌(*bifidobacterium*)^[37]。

奥沙利铂(铂类)可以通过 ROS 发挥其抗癌作用。肠道微生物群通过刺激肿瘤相关的髓系细胞产生 ROS,产生的机制可能与 LPS 介导激活的 TLR4-MYD88 信号相关。高水平的 ROS 会导致氧化应激,从而增强奥沙利铂基因毒性并引发癌细胞死亡。与此相同的是,蒽环类、紫杉烷类同样可以凭借细菌产生的高水平 ROS 发挥抗肿瘤作用^[38]。

环磷酰胺(CTX)通过改变肠道微生物群的组成并诱导共生细菌易位至次级淋巴器官。细菌介导辅助性 T 细胞(Th-1 和 Th-17 细胞)的成熟并破坏免疫抑制性 T 细胞以产生抗肿瘤免疫反应^[39]。有证据表明^[40],在无茵/抗生素治疗的小鼠中,Th-17 的免疫反应降低并且对 CTX 产生化学抗性。另一项研究确定,为无茵小鼠提供一些革兰阳性菌株(*E. hirae* 和 *B. intestini-hominis*),通过刺激 Th-17 和 Th-1 细胞,提高了 CTX 的功效,表明肠道微生物群在 CTX 发挥功效中的重要性^[41]。

中医学认为,肿瘤的产生是因为正气亏虚,“正气存内,邪不可干”,所以正气充沛才能抵御外来邪气,达到治疗疾病的作用,以此提出“扶正祛邪”的治疗原则。肠道菌群正常的构成比即是正气充足,有害菌与有益菌的比例失调则是邪气,中药对肠道有害菌和有益菌的比例具有很好的调节作用。陈燕平^[42]使用中药大黄提取物对肠道菌群失调的小鼠进行干预,结果显示,有益菌数量增多,有害菌丰度相对减少,改善菌群失调,减轻了肠道炎症反应,在一定程度上可抑制早期乳腺癌发展。同时,肠道细菌能与进入肠道的中药成分发生反应,增强疗效。如对于多药耐药乳腺癌细胞,中药人参皂苷对其有细胞毒作用^[43],Wan 等^[44]研究发现,肠道细菌参与人参皂苷代谢,调节更具抗肿瘤活性的 Compound K 的生成。然而目前关于肠道细菌与治疗乳腺癌相关的中医药研究相对较少,需进一步探索。

5 总结与展望

本文从 3 个方面阐述了肠道细菌与乳腺癌转移之间的相关机制。肠道细菌参与物质代谢,重吸收的雌激素从各途径增加乳腺癌的转移风险,而具有细胞抑制性的氨基酸代谢产物则会减少肿瘤干细胞的浸润比例,抑制乳腺癌的转移。虽然有报道表明某些胆汁酸、短链脂肪酸能够促进乳腺癌的转移,但是主流观点仍是保护因素。

肠道细菌通过自身成分参与局部的肠道免疫与远端黏膜部位的免疫反应。肠道细菌可以直接引起 T 细胞的交叉反应,增强 T 细胞抗肿瘤能力。也可以借助细胞表面的受体,激活 NF- κ B 等信号通路,产生抑制性 T 细胞,抑制抗肿瘤免疫。

放疗化疗往往会引起肠道黏膜屏障的受损,改变微生物介导的免疫稳态。肠道细菌在化疗中起着不可或缺的作用,通过刺激 ROS 的生成和参与辅助性 T 细胞的发育,提高化疗药物的功效,有效地改善乳腺癌患者的生存预后。中医药具有独特的理

论体系,中医药的功效与肠道细菌相互关联,能够调节肠道稳态,同时受益于肠道细菌,增强治疗疗效。

尽管对于肠道细菌与乳腺癌转移之间的关联已经进行了一些临床研究,许多结果仍是模棱两可的,如最终能否通过增加某些有益菌如肠道益生菌或减少某些有害细菌的方法来抑制乳腺癌转移,增强治疗疗效,尚不够确切,需要更多的研究来验证。

参考文献

- [1] 张嘉峻,李文璇,崔馨方,等. 肠道菌群在炎症肠病中的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28 (13): 2537-2542. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2022. 13. 007.
- [2] Karpiński TM, Ozarowski M, Stasiewicz M. Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86 (3): 420-430. DOI: 10. 1016/j. semcancer. 2022. 01. 004
- [3] Ma Z, Qu M, Wang X. Analysis of gut microbiota in patients with breast cancer and benign breast lesions[J]. *Pol J Microbiol*, 2022, 71 (2): 217-226. DOI: 10. 33073/pjm-2022-019.
- [4] Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, et al. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108 (8): djw029. DOI: 10. 1093/jnci/djw029.
- [5] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (3): 473-493. DOI: 10. 1007/s00018-018-2943-4.
- [6] 杨晓炼,李涵,朱书. 肠道菌群调控宿主天然免疫的机制研究[J]. 中国动物传染病学报, 2021, 29 (4): 16-30. DOI: 10. 19958/j. enki. cn31-2031/s. 2021. 04. 002.
- [7] Sun Y, Wang Y, Fan C, et al. Estrogen promotes stemness and invasiveness of ER-positive breast cancer cells through Gli1 activation[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 137. DOI: 10. 1186/1476-4598-13-137.
- [8] Wang C, Bai F, Zhang LH, et al. Estrogen promotes estrogen receptor negative BRCA1-deficient tumor initiation and progression [J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20 (1): 74. DOI: 10. 1186/s13058-018-0996-9.
- [9] Gyamfi J, Eom M, Koo JS, et al. Multifaceted roles of interleukin-6 in adipocyte-breast cancer cell interaction[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11 (2): 275-285. DOI: 10. 1016/j. tranon. 2017. 12. 009.
- [10] Gandhi N, Das GM. Metabolic reprogramming in breast cancer and its therapeutic implications[J]. *Cells*, 2019, 8 (2): 89. DOI: 10. 3390/cells8020089.
- [11] Zacksenhaus E, Shrestha M, Liu JC, et al. Mitochondrial OXPHOS induced by RB1 deficiency in breast cancer: Implications for anabolic metabolism, stemness, and metastasis [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3 (11): 768-779. DOI: 10. 1016/j. trecan. 2017. 09. 002.
- [12] Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system[J]. *Genes Dev*, 2016, 30 (14): 1589-1597. DOI: 10. 1101/gad. 284091. 116.
- [13] Thirunavukkarasan M, Wang C, Rao A, et al. Short-chain fatty acid receptors inhibit invasive phenotypes in breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12 (10): e186334. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0186334.
- [14] Salimi V, Shahsavari Z, Safizadeh B, et al. Sodium butyrate promotes apoptosis in breast cancer cells through reactive oxygen species (ROS) formation and mitochondrial impairment [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16 (1): 208. DOI: 10. 1186/s12944-017-0593-4.
- [15] Huang CK, Chang PH, Kuo WH, et al. Adipocytes promote malignant growth of breast tumours with monocarboxylate transporter 2 expression via β -hydroxybutyrate [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14706. DOI: 10. 1038/ncomms14706.
- [16] Rezen T, Rozman D, Kovács T, et al. The role of bile acids in carcinogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79 (5): 243. DOI: 10. 1007/s00018-022-04278-2.
- [17] Di Modica M, Arlotta V, Sfondrini L, et al. The link between the microbiota and HER2 + breast cancer: The new challenge of precision medicine [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 947188. DOI: 10. 3389/fonc. 2022. 947188.
- [18] Giordano C, Catalano S, Panza S, et al. Farnesoid X receptor inhibits tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cell growth through downregulation of HER2 expression [J]. *Oncogene*, 2011, 30 (39): 4129-4140. DOI: 10. 1038/onc. 2011. 124.
- [19] Absil L, Journé F, Larsimont D, et al. Farnesoid X receptor as marker of osteotropism of breast cancers through its role in the osteomimetism of tumor cells [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20 (1): 640. DOI: 10. 1186/s12885-020-07106-7.
- [20] Kovács T, Mikó E, Vida A, et al. Cadaverine, a metabolite of the microbiome, reduces breast cancer aggressiveness through trace amino acid receptors [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 1300. DOI: 10. 1038/s41598-018-37664-7.
- [21] Sári Z, Mikó E, Kovács T, et al. Indolepropionic acid, a metabolite of the microbiome, has cytostatic properties in breast cancer by activating AHR and PXR receptors and inducing oxidative stress [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12 (9): 2411. DOI: 10. 3390/cancers12092411.
- [22] Buchta RC, Bostic RR, Ferey J, et al. Preexisting commensal dysbiosis is a host-intrinsic regulator of tissue inflammation and tumor cell dissemination in hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2019, 79 (14): 3662-3675. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-18-3464.
- [23] Shi J, Geng C, Sang M, et al. Effect of gastrointestinal microbiome and its diversity on the expression of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17 (6): 5050-5056. DOI: 10. 3892/ol. 2019. 10187.
- [24] Lakritz JR, Poutahidis T, Mirabal S, et al. Gut bacteria require neutrophils to promote mammary tumorigenesis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (11): 9387-9396. DOI: 10. 18632/oncotarget. 3328.
- [25] Maroof H, Hassan ZM, Mobarez AM, et al. Lactobacillus acidophilus could modulate the immune response against breast cancer in murine model [J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32 (6): 1353-1359. DOI: 10. 1007/s10875-012-9708-x.
- [26] Behzadi R, Hormati A, Eivaziatashbeik K, et al. Evaluation of anti-tumor potential of lactobacillus acidophilus ATCC4356 culture supernatants in MCF-7 breast cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21 (14): 1861-1870. DOI: 10. 2174/1871520621666201207085239.
- [27] 董阿茹汗,张莹. 肠道菌群与乳腺癌相关性研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29 (3): 539-542. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992.

- 2021.03.041.
- [28] Fessler J, Matson V, Gajewski TF. Exploring the emerging role of the microbiome in cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):108. DOI:10.1186/s40425-019-0574-4.
- [29] Suzuki K. Diversified IgA-bacteria interaction in gut homeostasis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1254:105-116. DOI: 10.1007/978-981-15-3532-1-9.
- [30] Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, et al. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer [J]. *Immunobiology*, 2013, 218(11):1402-1410. DOI:10.1016/j.imbio.2013.06.003.
- [31] Xie W, Huang Y, Xie W, et al. Bacteria peptidoglycan promoted breast cancer cell invasiveness and adhesiveness by targeting toll-like receptor 2 in the cancer cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5):e10850. DOI: 10.1371/journal.pone.0010850.
- [32] Afroz R, Tanvir EM, Tania M, et al. LPS/TLR4 pathways in breast cancer: Insights into cell signalling [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(13):2274-2289. DOI:10.2174/092986732866621081145043.
- [33] Rutkowski MR, Stephen TL, Svoronos N, et al. Microbially driven TLR5-dependent signaling governs distal malignant progression through tumor-promoting inflammation [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(1):27-40. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.009.
- [34] Cai Z, Sanchez A, Shi Z, et al. Activation of Toll-like receptor 5 on breast cancer cells by flagellin suppresses cell proliferation and tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7):2466-2475. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-1993.
- [35] de Souza PR, Guimaraes FR, Sales-Campos H, et al. Absence of NOD2 receptor predisposes to intestinal inflammation by a deregulation in the immune response in hosts that are unable to control gut dysbiosis [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(10):577-585. DOI:10.1016/j.imbio.2018.07.003.
- [36] Gerassy-Vainberg S, Blatt A, Danin-Poleg Y, et al. Radiation induces proinflammatory dysbiosis; transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction [J]. *Gut*, 2018, 67(1):97-107. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313789.
- [37] Linn YH, Thu KK, Win N. Effect of probiotics for the prevention of acute radiation-induced diarrhoea among cervical cancer patients: a randomized double-blind placebo-controlled study [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019, 11(2):638-647. DOI: 10.1007/s12602-018-9408-9.
- [38] Lin C, Cai X, Zhang J, et al. Role of gut microbiota in the development and treatment of colorectal cancer [J]. *Digestion*, 2019, 100(1):72-78. DOI:10.1159/000494052.
- [39] Madondo MT, Quinn M, Plebanski M. Low dose cyclophosphamide: Mechanisms of T cell modulation [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 42:3-9. DOI:10.1016/j.ctrv.2015.11.005.
- [40] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide [J]. *Science*, 2013, 342(6161):971-976. DOI:10.1126/science.1240537.
- [41] Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects [J]. *Immunity*, 2016, 45(4):931-943. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
- [42] 陈燕平. 大黄提取物改善小鼠肠道微生态抑制乳腺癌相关基因表达的机理研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [43] 常颖, 陈措吉卓玛, 陈默冉, 等. 中药人参皂苷治疗乳腺癌多药耐药中的研究现状 [J]. *中药材*, 2022(11):2783-2786. DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2022.11.045.
- [44] Wan JY, Wang CZ, Zhang QH, et al. Significant difference in active metabolite levels of ginseng in humans consuming Asian or Western diet: The link with enteric microbiota [J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(4):10. DOI: 10.1002/bmc.3851.

(收稿日期:2022-10-13)

(上接 214 页)

- [23] Sui W, Shi Z, Xue W, et al. Circular RNA and gene expression profiles in gastric cancer based on microarray chip technology [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3):1804-1814. DOI:10.3892/or.2017.5415.
- [24] Xia L, Song M, Sun M, et al. Circular RNAs as biomarkers for cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087:171-187. DOI:10.1007/978-981-13-1426-1_14.
- [25] Sang H, Zhang W, Peng L, et al. Exosomal circRELL1 serves as a miR-637 sponge to modulate gastric cancer progression via regulating autophagy activation [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1):56. DOI:10.1038/s41419-021-04364-6.
- [26] Tang W, Fu K, Sun H, et al. CircRNA microarray profiling identifies a novel circulating biomarker for detection of gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):137. DOI:10.1186/s12943-018-0888-8.
- [27] Sun H, Tang W, Rong D, et al. Hsa_circ_0000520, a potential new circular RNA biomarker, is involved in gastric carcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(2):299-306. DOI:10.3233/CBM-170379.
- [28] Shao Y, Tao X, Lu R, et al. Hsa_circ_0065149 is an indicator for early gastric cancer screening and prognosis prediction [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3):1475-1482. DOI:10.1007/s12253-019-00716-y.
- [29] Zhang H, Zhu L, Bai M, et al. Exosomal circRNA derived from gastric tumor promotes white adipose browning by targeting the miR-133/PRDM16 pathway [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(10):2501-2515. DOI:10.1002/ijc.31977.
- [30] Yao W, Guo P, Mu Q, et al. Exosome-derived circ-PVT1 contributes to cisplatin resistance by regulating autophagy, invasion, and apoptosis via miR-30a-5p/YAP1 axis in gastric cancer cells [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2021, 36(4):347-359. DOI:10.1089/chr.2020.3578.
- [31] Lu L, Fang S, Zhang Y, et al. Exosomes and exosomal circRNAs: The rising stars in the progression, diagnosis and prognosis of gastric cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:8121-8129. DOI:10.2147/CMAR.S331221.
- [32] Wang Y, Li Z, Xu S, et al. Novel potential tumor biomarkers; Circular RNAs and exosomal circular RNAs in gastrointestinal malignancies [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(7):e23359. DOI:10.1002/jcla.23359.

(收稿日期:2022-10-08)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.022

综 述

急性 ST 段抬高型心肌梗死 PPCI 术中无复流现象的治疗进展

马文颖,王成华,金海娇综述 戚国庆审校

基金项目:河北省重点研发计划项目(20377741D)

作者单位:050030 石家庄,河北医科大学第一医院心血管内科

通信作者:戚国庆,E-mail:q7g7q7@163.com

【摘要】 直接经皮冠状动脉介入治疗(PPCI)被认为是急性 ST 段抬高型心肌梗死患者再灌注的最佳策略。冠状动脉无复流(NR)现象的特征是血管造影显示心外膜血流缓慢或无顺行血流,但没有机械性血管阻塞的证据。这种现象常导致心肌灌注不足,且预后不佳,如何防治 NR 是临床上亟待解决的一大难题。近年来,一些药物与非药物手段不断被提出,取得了一定的治疗效果,文章就 NR 治疗进展予以综述。

【关键词】 急性 ST 段抬高型心肌梗死;直接经皮冠状动脉介入治疗;无复流;治疗

【中图分类号】 R542.2⁺² **【文献标识码】** A

Treatment progress of no-reflow phenomenon during PPCI for acute ST-segment elevation myocardial infarction Ma Wenying, Wang Chenghua, Jin Haijiao, Qi Guoqing. Department of Cardiovascular Medicine, The First Hospital of Hebei Medical University, Hebei Province, Shijiazhuang 050030, China

Corresponding author: Qi Guoqing, E-mail:q7g7q7@163.com

Funding program: Key Research and Development Plan projects in Hebei Province(20377741D)

【Abstract】 Direct percutaneous coronary intervention (PPCI) is considered to be the best strategy for reperfusion in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Coronary no-reflow (NR) phenomenon is characterized by slow epicardial blood flow or no antegrade blood flow on angiography, but there is no evidence of mechanical vascular obstruction. This phenomenon often leads to insufficient myocardial perfusion and poor prognosis. How to prevent and treat NR is a major problem to be solved in clinic. In recent years, some drug and non-drug methods have been put forward and have achieved certain therapeutic effects. This article reviews the progress of NR treatment.

【Key words】 Acute ST-segment elevation myocardial infarction; Primary percutaneous coronary intervention; No-reflow; Treatment

ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是由冠状动脉持续性的缺血缺氧所导致的心肌坏死,常引起高病死率和严重的临床并发症。根据欧洲心脏病学会(ESC)发布的最新指南,直接经皮冠状动脉介入治疗(primary percutaneous coronary intervention, PPCI)是 STEMI 患者再灌注的最佳选择^[1]。然而,即使梗死血管狭窄解除后,根据心肌梗死溶栓(TIMI)评分,心肌仍然有可能并未得到真正的有效灌注(TIMI 小于 3 级),表现为心脏血流缓慢、不完整或缺乏,部分抵消了 PCI 的临床获益,这种现象称为“无复流”(no-reflow, NR)^[2]。NR 被认为是冠状动脉微循环结构和功能改变的结果,急性冠状动脉综合征和较稳定的冠心病患者均可发生,虽然在约 50% 的病例中 NR 可自发消退,但它与再住院、负性心室重构、恶性心律失常和心力衰竭的发生率增加都密切相关,同时也是再发急性心肌梗死和死亡的独立危险因素。近年来,随着对 NR 发生机制的不断深入研究,越来越多的预测和治疗手段不断被提出,大大改善了患者的预后,展现出良好的治疗

前景。现就急诊 PCI 出现 NR 现象的治疗进展展开综述,为今后基础研究和临床探索提供可靠的线索和新的方向。

1 无复流概述

NR 的发生与冠状动脉微循环的功能和结构病变有关,目前存在 3 种主要的机制:冠状动脉粥样硬化和微血栓形成、缺血/再灌注损伤所致的微血管内皮功能紊乱和炎症反应、个体对微血管损伤的易感性。鉴于 NR 的发生率较高,高危患者的早期识别显得极为重要,高性能的风险评估将迫使临床医生进行早期预防,有助于降低治疗难度并显著改善患者预后。目前 NR 具体的病理基础尚不清楚,推测可能为冠状动脉粥样硬化血管表现。Camsari 等^[3]应用血管内超声(IVUS)发现 NR 患者冠状动脉存在弥漫性内膜增厚和/或节段性钙化,且内膜平均厚度均较对照组明显增加,故 NR 可能是严重冠状动脉粥样硬化的一个表现。PPCI 手术过程中,导丝通过、球囊扩张或支架植入等手术操作原因易使粥样硬化斑块破裂及微血栓形成导致远端冠状动脉继发性微梗死及痉挛,使再通部位心肌得不到

有效灌注,这是 NR 发生的重要机制之一。另外,心肌缺血/再灌注损伤可直接导致心肌细胞与内皮细胞死亡,并造成间质水肿与一氧化氮(NO)产生受损,血管内皮生长因子(VEGF)的释放使得血管通透性增加^[4],炎性细胞的流入促进了炎性细胞因子、氧自由基、血管活性物质和蛋白水解酶的产生,加重了内皮的收缩和舒张功能紊乱^[5-6]。最后,个体对微血管损伤的易感性也是 NR 发生的一个重要因素。最新证据表明,与内皮功能障碍相关的基因突变,如腺苷受体和各种离子通道基因的多态性,会增加微血管功能障碍和无复流的易感性。

近年的研究已经证实,高血糖、高血压、吸烟、血脂异常及心源性休克为 NR 的临床预测因素^[1]。冠状动脉造影发现,梗死血管直径大、缺血时间长(>6 h)、高血栓负荷(TTG >3 级)、病变复杂和侧支循环差也是造成 NR 的危险因素,另有研究表明,慢血流或无复流是冠状动脉扩张的一种临床表现。PCI 术中通过腔内影像学对 NR 发生进行预测验证,Soeda 等^[7]研究了 145 例在胸痛 12 h 内接受了光学相干断层扫描(OCT)和 IVUS,其中 72 例是斑块破裂所致,NR 发生率为 38.9% (28/72),ROC 曲线分析显示,脂质指数 >3 500 ($AUC = 0.77, P < 0.001$) 和斑块负荷 >81.5% ($AUC = 0.70, P = 0.002$) 是 NR 的最佳形态鉴别指标。最后,介入术中减少器械操作时间、后扩张、造影剂使用和规范化手术操作可有效减轻医源性微循环栓塞及痉挛,保护微循环,减少 NR 现象发生。

2 药物治疗

2.1 腺苷 腺苷是一种嘌呤核苷,K-ATP 通道激活剂,能松弛平滑肌来扩张冠状动脉微循环的血管,抑制中性粒细胞和血小板聚集的抗炎特性,以及抗凋亡和促血管生成作用。最近一项 PCI 中推注腺苷研究显示,应用腺苷的患者可以明显减少 TIMI 血流 <3 级发生率,还能减少主要不良心血管事件(MACE)的发生^[8]。另外,腺苷半衰期短,对血压的作用消退快,可冠状动脉给药,也可静脉持续泵入。

2.2 尼可地尔 尼可地尔是一种血管扩张药物,对冠状动脉微血管具有扩张作用,它主要被用于治疗微血管性心绞痛,其中扩张动脉的选择性上微小冠状动脉 > 中等冠状动脉 > 大冠状动脉。由于 STEMI 行 PPCI 治疗过程中出现慢血流或者无复流无特效药物,近年来对口服或冠状动脉内应用尼可地尔研究较多,近年几项在 PPCI 时使用尼可地尔的研究,证实了尼可地尔可降低 STEMI 患者的 NR 发生率、降低 MACE 事件(短期和长期)和改善心功能^[9-10]。尼可地尔术前、术中或术后使用均可,截止目前未发现明显不良反应,有望成为预防 NR 的常规治疗。

2.3 硝普钠 硝普钠是一种非选择性血管扩张药物,通过激活血管平滑肌中鸟苷酸环化酶直接生成 NO 作用于血管平滑肌,扩张动静脉血管、缓解微血管痉挛^[11]。临床研究表明,该药物半衰期短、起效快,血压允许的情况下,冠状动脉内小剂量反复应用是安全的,改善术后即刻 TIMI 血流效果显著^[12],但没有相关研究表明在改善临床预后方面是绝对肯定的,仍需进一步研究。

2.4 纤溶制剂 冠状动脉内使用纤溶制剂三大优势为直接溶

解血栓、出血风险低和改善预后。尽管早期的研究初步报道了纤溶治疗在心肌再灌注方面的益处,但随后的研究并未完全证实这些结果。例如,一项近年的 RCT 显示,冠状动脉内予低剂量阿替普酶不会改善 NR 与病死率,并且对 MACE 未显示任何益处^[13]。然而,针对 STEMI 伴高血栓负荷采取尿激酶正向或逆向冠状动脉内溶栓并于病变处行支架植入术实现完全血运重建,保护心肌微循环并显著减少 NR 发生^[14]。一项 STEMI 患者 PCI 期间低剂量冠状动脉内溶栓治疗的 5 年长期预后研究结果显示,左心室内径显著降低,左心室射血分数和室壁运动评分指数显著升高^[15]。高血栓负荷 STEMI 患者实行冠状动脉内溶栓联合 PCI 能够使梗死相关动脉内血栓体积减少,减少进入微循环内血栓负荷,总体改善微循环系统灌注,从而使功能血管开通,实现“无渣灌注”理念。可能是 STEMI 伴有高血栓负荷防治 NR 的一个突破,但能否作为常规辅助治疗仍有待进一步研究。

2.5 肾上腺素 恶性心律失常是肾上腺素的主要不良反应,与其他药物相比,冠状动脉内应用肾上腺素并不是首选的推荐治疗方式。然而近年来在难治性 NR 方面肾上腺素显示出较好的效果。Navarese 等^[16]通过多中心研究评估了肾上腺素对于 STEMI 患者在 NR 治疗中的安全性和有效性,结果显示,难治性 NR 的 STEMI 患者 30 d 时冠状动脉血流、左心室射血分数、ST 段回落率及临床事件均较对照组显著改善。在最新的一项开放标签随机对照试验中,患者被随机分配为给予冠状动脉内注射肾上腺素与腺苷,结果显示,对于血压正常的急性冠状动脉综合征(ACS)患者,肾上腺素相对安全,能够有效改善冠状动脉末端血流^[17]。

2.6 β 受体阻滞剂 以往的动物实验已经表明,美托洛尔在再灌注前可通过抑制中性粒细胞—血小板聚集体的形成来减少梗死区域的大小,并可能通过抑制抗炎作用减少 NR 的发生,防止左心室异常重构,并降低心力衰竭的发生率和再住院治疗率,这种作用呈时间依赖性。最新的研究通过记录美托洛尔和中性粒细胞计数之间的相互作用,揭示了美托洛尔对中性粒细胞的调节作用和对 NR 的影响。然而,术前给予 β 受体阻滞剂的临床试验研究则显示,NR 的预防效果甚微,这些结果可能与不同的药物剂量、给药时间和患者人群等有关^[18]。

2.7 抗血小板药物 Park 等^[19]报道,口服替格瑞洛对微循环功能障碍恢复的效果比氯吡格雷更佳,该分析表明与氯吡格雷比较,替格瑞洛能够更显著地降低 NR 发生率,且不会增加出血风险。在新型抗血小板药物中,通过抗血小板聚集靶向抑制再灌注损伤的试验结果值得关注,该试验通过心脏磁共振(CMR)评估了再灌注前给予坎格瑞洛对减少急性心肌梗死面积和 NR 的作用。冠状动脉内应用糖蛋白 II B/III A 抑制剂可改善 NR 患者 TIMI 血流分级。一项研究于 PPCI 术中冠状动脉应用替罗非班,在术后 3~7 d 内完成 CMR 评估微血管梗死,结果表明冠状动脉内应用比静脉应用改善微循环及左心室重塑方面效果更显著。Potdar 等^[20]纳入了 71 例接受 PCI 治疗的 STEMI 患者,血栓抽吸联合糖蛋白 II B/III A 抑制剂与球囊或支架的延长充气可显著降低 NR 发生率。据 ESC 最新指南,若存在 NR 或血

栓并发症表现,则应考虑使用糖蛋白 II B/III A 抑制剂(推荐等级 II a,证据级别 C)^[1]。

2.8 中成药治疗 中医并无 NR 现象的记载,据临床典型胸痛症状,应属于“胸痹”“心痛”“久心痛”的范畴,认为心络为循行于心脏的络脉,相当于西医的冠状动脉及其微循环,“瘀阻心络”则表现为胸痛如刺。我国学者的研究表明,通心络通过保护心肌微血管结构和功能完整性及其屏障功能,减轻再灌注区和无再流区的炎性反应和氧化损伤,是防治无再流发生的核心机制,STEMI 患者术前接受负荷量通心络,可显著减少无复流或慢血流发生率及 6 个月心肌梗死范围^[21],能够有效减轻心肌无再流、缩小心肌梗死面积,且具有良好的安全性和明显的治疗优势,今后有望作为 STEMI 患者防治无复流标准用药。陈韦等^[22]发现化痰祛瘀颗粒能够改善微循环;何传玉^[23]研究发现,芪芩强心胶囊联合西药可提高心肌灌注,2 种药物均可减少术中无复流现象的发生。A 等^[24]临床中初次发现,长期接受复方丹参滴丸治疗的患者较未长期服用的患者无复流发生率显著降低,同时具有缓解心绞痛症状的功效。西医认为,ST 段抬高程度与心肌坏死程度呈正相关,沈长银等^[25]在动物模型发现,输注银杏达莫注射液能够显著降低 ST 段抬高程度,可能对开通梗死血管的 ST 段未明显回落患者有一定治疗价值。另外丹参酮 II A 磺酸钠、丹红注射液、通脉颗粒、麝香保心丸等均可改善心肌灌注。期待更多关于中成药在 NR 防治中的探索结果。

2.9 其他药物 他汀类药物在治疗和预防 NR 方面效果欠佳,虽然除降脂治疗外还可减轻内皮细胞的损伤及微血管炎性反应,目前研究证明只是对微血管起保护作用,不能明显改善 NR 的发生。一项研究 ACS 患者接受大剂量阿托伐他汀治疗的研究表明,围手术期给予负荷剂量不能降低 30 d 时 MACE 的发生率,对 NR 预防效果甚微^[26]。非二氢吡啶类 CCB 可扩张微循环,同时减少心肌耗氧,临床上主要用于变异型心绞痛,因存在负性肌力及负性传导作用,鉴于心力衰竭及心率缓慢患者不适用,还未见到大量相关预防 NR 的研究。

3 非药物治疗

3.1 延期支架植入(deferred stenting) 支架植入的 PPCI 是传统治疗急性冠状动脉综合征的金标准,PCI 术中慢血流或无复流现象大多认为支架植入时微血栓及碎屑斑块随血流向远端堵塞微循环所致^[12],延迟支架植入术是一种替代常规即刻支架植入以减少远端栓塞的新方法。在这一背景下,国内外进行了大量临床研究,虽然在降低 MACE 发生方面存有争议,但结果一致认为针对造影发现高血栓负荷的 STEMI 患者行延迟支架植入策略临床效果显著获益^[27]。最近一项前瞻性、随机临床试验研究同样也认为该 PCI 策略更适合血栓负荷重的患者^[28]。

3.2 血栓抽吸与保护装置置入 NR 的发病机制涉及血管远端的栓塞,而血栓抽吸或冠状动脉过滤器置入似乎是减少远端栓塞损伤的有效方法。在过去,血栓抽吸被认为是改善 STEMI 预后的常规治疗方案,然而后续的研究表明其无法降低 30 d 病死率^[29],因此被逐渐降级。在最新的 ESC 指南(推荐等级 III)中,它甚至被禁止作为常规操作^[1]。最近,一项针对远端栓塞机制的 RCT 显示了令人信服的结果,为减少斑块碎裂、血栓脱

落,药物洗脱支架部署期间延长球囊扩张将栓塞物固定于血管壁上,可显著减少 STEMI 患者 NR 发生率,并改善心肌微循环灌注^[30]。冠状动脉过滤器置入是在冠状动脉支架植入之前病变远端放置的装置,其本身易引发冠状动脉无复流,其对临床结果的影响暂未完全明确。压力控制的间歇性冠状窦闭塞装置(PiCSO)是一种暂时阻断冠状窦血流的装置,目的是增加心脏静脉压力,从而改善微循环的灌注。多项研究测试了在支架置入前使用 PiCSO 对于微血管阻力指数(IMR) > 40 的 AMI 患者的疗效,结果表明使用 PiCSO 治疗的患者在 6 个月时梗死增加较少。最近一项研究,这种新的技术在 STEMI 的直接 PCI 中使用是安全的,可以改善微血管灌注,减少梗死面积^[31]。有望成为辅助治疗预防微血管功能障碍引起 NR 的新治疗手段。

3.3 缺血处理 缺血适应/后适应(ischaemic conditioning/post-conditioning)是最强大的内源性机制之一,是在冠状动脉支架植入/植入后通过冠状动脉周期性球囊扩张和再灌注机制来诱导机体对 PCI 后缺血再灌注的保护作用^[22]。远端缺血预处理(remote ischaemic preconditioning, RIC),在靶器官发生长时间缺血/再灌注之前,在远处重复进行短暂的缺血/再灌注发生使局部产生心肌缺血保护物质促进心肌存活,认为是减轻再灌注损伤的一种新的心脏保护策略^[32]。目前认为心脏保护作用可能是由微泡介导的,其由活化的内皮细胞、血小板、红细胞和免疫细胞分泌,与急性心肌梗死后微血管功能障碍有关^[33]。尽管已有初步研究证明缺血适应可减少 NR,但 Hausenloy 等^[34]的一项多中心、单盲、随机对照临床试验没有证明其对临床终点的疗效。因此,缺血处理作为心脏保护策略仍需进一步研究。

4 其他新型技术

4.1 治疗性低温技术 是一种通过一定的手段使心肌温度控制在 28 ~ 35℃,在缺血期降低组织代谢水平、减少高能磷酸化化合物的消耗、稳定细胞膜来延缓心肌坏死的速度。尽管认为选择性冠状动脉内低温理论上是合理的,但是低温的持续时间和深度仍不清楚,程度难以掌握。虽然治疗性低温对 NR 的防治效果已经通过动物实验证明,但是已有报道低温在不减少梗死面积的情况下增加了心血管不良事件^[35],对人类而言其疗效仍存争议,尚需更多的大型临床试验数据以进一步评估 NR 中的血管内低温冷却技术。

4.2 高氧再灌注技术 是指在 STEMI 患者完成 PCI 后给予过饱和氧 90 min,该技术最近已获得美国 FDA 批准。Shyu 等^[36]最近在大鼠 AMI 模型基因层面行基础研究,结果显示高氧再灌注可增强新生血管的形成,从而可能减少心肌微血管阻塞,从而减少 NR 现象的发生。最近的一项研究在左主干血管起源处输注了自体高氧血,持续时间约为 60 min,显示了良好的可行性与安全性^[37]。

4.3 准分子冠状动脉激光斑块消蚀术(excimer laser coronary atherectomy, ELCA) 采用波长 308 nm 的紫外线作为光源,选择性对组织产生消蚀,同时又不会使空气过度热化,灼热效应低,相对安全,在冠状动脉复杂病变 PCI 中较常用,主要用于慢性完全性闭塞病变。ELCA 不仅可减少动脉粥样硬化斑块和血栓,而且对血栓具有溶解作用,减少远端栓塞和改善冠状动脉

血流。最近一项研究,开始至球囊时间(OBT) < 6 h 和初始 TIMI 血流 0/1 级的 STEMI 患者,结果表明无复流发生率显著降低,相比对照组可显著增加心肌存活率^[38]。ELCA 作用机制是通过光化学、光力学和光热学作用于体外降低血栓负荷,斑块缩小和血栓蒸发的特异性优势,显著改善冠状动脉血流,从而减少 STEMI 患者的心肌梗死。

5 小结与展望

NR 的发生依赖于几种交互错杂的病因机制,与 STEMI 患者的不良临床事件相关,可使 PPCI 过程复杂化,常常给心内科医师造成很大压力。及早预防、治疗 NR 至关重要。尽管当前已经涌现出多种治疗方法,并表现出较好的防治效果,但迄今为止还没有一种治疗方法在减少临床不良事件方面表现出特别明显的疗效。鉴于其多因素性质,建立个体化治疗理念,使用药物和/或非药物治疗的联合方法可能是降低术中 NR 发生及改善预后的最佳策略。

参考文献

[1] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation; The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.

[2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019) [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.

[3] Camsari A, Ozcan T, Ozer C, et al. Carotid artery intima-media thickness correlates with intravascular ultrasound parameters in patients with slow coronary flow [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200(2): 310-314. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.028.

[4] Konijnenberg L, Damman P, Duncker DJ, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 787-805. DOI: 10.1093/cvr/cvz301.

[5] 王玉霞, 刘英华, 卢海英, 等. 急性冠状动脉综合征患者 PCI 术前血清 ICAM-1、ESM-1 水平与术后冠状动脉慢血流/无复流的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(2): 124-129. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.004.

Wang YX, Liu YH, Lu HY, et al. Correlation between serum ICAM-1 and ESM-1 levels before PCI and postoperative coronary slow blood flow/no-reflow in patients with acute coronary syndrome [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(2): 124-129. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.004.

[6] 王燕英, 陈海荣, 张伟, 等. 血浆 miR-374a-5p、IL-10 水平与急性心肌梗死患者 PCI 术后冠状动脉无复流的相关性分析 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(9): 889-893. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.006.

Wang YY, Chen HR, Zhang W, et al. Correlation analysis of plasma miR-374a-5p, IL-10 levels and coronary artery no-reflow after PCI in patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(9): 889-893. DOI: 10.3969/j.issn.1671-

6450.2021.09.006.

[7] Soeda T, Higuma T, Abe N, et al. Morphological predictors for no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(1): 103-110. DOI: 10.1093/ehjci/jev341.

[8] Sadeghian M, Mousavi SH, Aamarazee Z, et al. Administration of intracoronary adenosine before stenting for the prevention of no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2022, 56(1): 23-27. DOI: 10.1080/14017431.2022.2035807.

[9] Liang X, Li P, Xie W, et al. CoO nanoparticles combined with MRI: analysis of no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after PCI and the effect of coronary nicorandil [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(3): 390-401. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.3.43.

[10] 王志清, 陈梅贤, 刘东林, 等. 预防性冠状动脉内注射尼可地尔对急性 ST 段抬高型心肌梗死介入治疗后心肌血流灌注及预后的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(1): 26-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.01.006.

[11] Sheng X, Qiao Z, Ge H, et al. Novel application of quantitative flow ratio for predicting microvascular dysfunction after ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 95(Suppl 1): 624-632. DOI: 10.1002/ccd.28718.

[12] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 微循环保护策略中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(3): 221-230. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20211112-00987.

[13] McCartney PJ, Eteiba H, Maznyczka AM, et al. Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(1): 56-68. DOI: 10.1001/jama.2018.19802.

[14] Tian JW, Zhu M, Wang FQ, et al. Intracoronary arterial retrograde thrombolysis with percutaneous coronary intervention: a novel use of thrombolytic to treat acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(6): 458-467. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.06.004.

[15] Pelliccia F, Greco C, Tanzilli G, et al. Long-term outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with low-dose intracoronary thrombolysis during primary percutaneous coronary intervention: the 5-year results of the DISSOLUTION Trial [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(1): 212-216. DOI: 10.1007/s11239-020-02157-w.

[16] Navarese EP, Frediani L, Kandzari DE, et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(4): 602-611. DOI: 10.1002/ccd.29113.

[17] Khan KA, Qamar N, Saghir T, et al. Comparison of intracoronary epinephrine and adenosine for no-reflow in normotensive patients with acute coronary syndrome (coar trial) [J]. *Circ Cardiovasc Interv*,

- 2022, 15 (2): e011408. DOI: 10. 1161/CIRCINTERVENTIONS. 121. 011408.
- [18] Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, et al. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2019, 125(2): 245-258. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 119. 315344.
- [19] Park K, Cho YR, Park JS, et al. Comparison of the effects of ticagrelor and clopidogrel on microvascular dysfunction in patients with acute coronary syndrome using invasive physiologic indices[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(10): e008105. DOI: 10. 1161/CIRCINTERVENTIONS. 119. 008105.
- [20] Potdar A, Sharma S. The “MAP strategy” (Maximum aspiration of atherothrombus and adjunctive glycoprotein II b/III a inhibitor utilization combined with prolonged inflation of balloon/stent) for preventing no-reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: A retrospective analysis of seventy-one cases[J]. *Indian Heart J*, 2015, 67 (Suppl 3): S43-46. DOI: 10. 1016/j. ihj. 2015. 11. 014.
- [21] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(5): 421-430. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2017. 05. 003.
- [22] 陈韦, 张明雪. 化痰祛痰颗粒对急性心肌梗死 PCI 术后无复流患者心功能及心血管事件的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(8): 106-109. DOI: 10. 13192/j. issn. 1000-1719. 2021. 08. 032.
- [23] 何传玉. 芪蒴强心胶囊联合西药对急性心肌梗死 PCI 术后患者心肌灌注及心功能的影响[J]. *新中医*, 2021, 53(20): 40-44. DOI: 10. 13457/j. cnki. jncm. 2021. 20. 011.
- [24] A X, Li Z, Luo W, et al. Long-term compound Danshen dripping pills therapy reduces the no-reflow phenomenon in nondiabetes mellitus patients after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(3): 1144-1151. DOI: 10. 21037/apm-20-1056.
- [25] 沈长银, 陈攀科, 盛瑾, 等. 银杏达莫注射液对急性心肌梗死再灌注后无复流的作用[J]. *遵义医学院学报*, 2015, 38(4): 405-407, 411.
- [26] Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva P, et al. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: The secure-PCI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(13): 1331-1340. DOI: 10. 1001/jama. 2018. 2444.
- [27] Nepper-Christensen L, Kelbaek H, Ahtarovski KA, et al. Angiographic outcome in patients treated with deferred stenting after ST-segment elevation myocardial infarction—results from DANAMI-3-DEFER[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2022, 11(10): 742-748. DOI: 10. 1093/ehjacc/zuac098.
- [28] Magdy AM, Demitry SR, Hasan-Ali H, et al. Stenting deferral in primary percutaneous coronary intervention: exploring benefits and suitable interval in heavy thrombus burden[J]. *Egypt Heart J*, 2021, 73(1): 78. DOI: 10. 1186/s43044-021-00203-3.
- [29] Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(15): 1389-1398. DOI: 10. 1056/NEJMoal415098.
- [30] Ma M, Wang L, Diao KY, et al. A randomized controlled clinical trial of prolonged balloon inflation during stent deployment strategy in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 30. DOI: 10. 1186/s12872-022-02477-0.
- [31] Gibson CM, Ajmi I, von Koenig CL, et al. Pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion: A novel approach to improve microvascular flow and reduce infarct size in STEMI[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2022, 45: 9-14. DOI: 10. 1016/j. carrev. 2022. 07. 007.
- [32] Sluijter J, Davidson SM, Boulanger CM, et al. Extracellular vesicles in diagnostics and therapy of the ischaemic heart: Position Paper from the Working Group on Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1): 19-34. DOI: 10. 1093/cvr/cvx211.
- [33] Porto I, Biasucci LM, De Maria GL, et al. Intracoronary microparticles and microvascular obstruction in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(23): 2928-2938. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehs065.
- [34] Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Moller UK, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1415-1424. DOI: 10. 1016/S0140-6736(19)32039-2.
- [35] Noc M, Laanmets P, Neskovic AN, et al. A multicentre, prospective, randomised controlled trial to assess the safety and effectiveness of cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction: the COOL AMI EU Pivotal Trial[J]. *EuroIntervention*, 2021, 17(6): 466-473. DOI: 10. 4244/EIJ-D-21-00348.
- [36] Shyu KG, Wang BW, Fang WJ, et al. Hyperbaric oxygen-induced long non-coding RNA MALAT1 exosomes suppress MicroRNA-92a expression in a rat model of acute myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 12945-12954. DOI: 10. 1111/jcmm. 15889.
- [37] David SW, Khan ZA, Patel NC, et al. Evaluation of intracoronary hyperoxic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(5): 882-890. DOI: 10. 1002/ccd. 27905.
- [38] Shibata N, Takagi K, Morishima I, et al. The impact of the excimer laser on myocardial salvage in ST-elevation acute myocardial infarction via nuclear scintigraphy[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(1): 161-170. DOI: 10. 1007/s10554-019-01690-x.