【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 001

指南与共识

编者按　近年来,我国超重和肥胖人群的患病率呈持续上升趋势。作为慢性疾病中的独立病种及多种慢性疾病的重要致病因素,肥胖症已成为我国重大公共卫生问题,是我国第六大致死致残主要危险因素。为规范我国肥胖症临床诊疗,为患者提供个性化诊疗方案,并不断提高医疗机构肥胖症诊疗同质化水平,提升肥胖症治疗效果,改善长期预后,国家卫生健康委员会于 2024 年 10 月 17 日印发了《肥胖症诊疗指南(2024 年版)》。本刊特节选其诊断与评估部分予以刊载,以飨读者。

肥胖症诊疗指南(2024 年版)(节选)

国家卫生健康委员会

一、肥胖症的定义、诊断标准、分型、分期及相关疾病

(一)肥胖症的定义

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将肥胖症定义为对健康产生不良影响的异常或者过度脂肪蓄积。通常,脂肪组织并非在全身均匀分布,腹腔内脏脂肪和皮下脂肪比例存在个体间差异,故呈现出对人体代谢影响的不同表现特征。近年来,也有一些学术组织和学者建议以“以肥胖为基础的慢性疾病”(adiposity-based chronic disease, ABCD)来定义肥胖症。

(二)肥胖症的诊断标准

1. 基于体质指数的诊断标准　体质指数(body mass index, BMI)是评估全身性肥胖的通用标准,该指数应用身高对体质量进行校正,以减少身高因素对肥胖症评估的影响,其计算方式为:体质量(kg)除以身高(m)的平方(kg/m^2)。研究显示,一般人群 BMI 与体脂比具有良好的相关性,并可反映肥胖症相关疾病的患病风险。在我国成年人群中,BMI 低于 18.5 kg/m^2 为低体质量状态,达到 18.5 kg/m^2 且低于 24 kg/m^2 为正常体质量,达到 24 kg/m^2 且低于 28 kg/m^2 为超重,达到或超过 28 kg/m^2 为肥胖症。为指导临床诊疗,需要对肥胖症的程度进一步分级,根据肥胖症国际分级标准及亚洲人群特征,以及本指南专家组的讨论共识,建议 BMI 达到 28.0 kg/m^2 且低于 32.5 kg/m^2 为轻度肥胖症、达到 32.5 kg/m^2 且低于 37.5 kg/m^2 为中度肥胖症、达到 37.5 kg/m^2 且低于 50 kg/m^2 为重度肥胖症、达到或超过 50 kg/m^2 为极重度肥胖症。

然而,应用 BMI 作为肥胖症评估指标,存在一定的局限性。随着年龄增长,瘦体质量(去脂体质量)逐渐降低,体脂含量逐渐上升,因而具有相同 BMI 的青年人和老年人,体脂比会存在差异;在相同 BMI 水平下,经常从事高强度体力活动者和专业运动员的体脂比通常低于一般人群。

2. 基于体型特征的诊断标准　脂肪组织在人体内的分布存在异质性,我国人群以腹腔内脏脂肪分布较多为主要特征,故较易形成中心性肥胖(腹型肥胖)。内脏脂肪过多与代谢紊乱及心脑血管疾病风险升高相关性更强,且与过早死亡具有相关性。腰围是反映中心性肥胖的常用指标,基于我国成年人群特点和健康风险评估,正常腰围定义为 <85 cm(男性)和 <80 cm(女性),腰围≥90 cm(男性)和≥85 cm(女性)即可诊断为中心性肥胖。此外,腰围/臀围比(waist-hip ratio, WHR)是另一个反映中心性肥胖的指标,当 WHR ≥ 0.90(男性)和≥0.85(女性)时,也可诊断为中心性肥胖。同样,值得注意的是,腰围和 WHR 随着年龄增长呈缓慢增长趋势。

3. 基于体脂比的诊断标准　体脂比是指人体内脂肪重量在人体总体质量中所占的比例,又称体脂百分数,以反映人体内脂肪含量的多少。常采用的测量方法包括:皮褶厚度测量、生物电阻抗分析(bioelectrical impedance analysis, BIA)和双能 X 射线吸收测定法(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)、用于测量体内脂肪的计算机断层扫描(computer tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等。目前将成年人体脂比超过 25%(男性)或者 30%(女性)定义为体脂过多,但其局限性在于较难全面反映体内脂肪组织的分布,不是常规的临床诊断方法。

4. 儿童青少年肥胖症的诊断标准　根据有关行业标准,对于 7 岁以下儿童,可以性别年龄别 BMI 的标准差作为评价方法;对于 6 ~ 18 岁学龄儿童青少年,可

以性别年龄别 BMI 作为筛查超重与肥胖标准，并与中国成人超重、肥胖筛查标准接轨。

（三）肥胖症的分型

1. 基于病因的分型　按照病因，通常分为原发性肥胖症和继发性肥胖症两种类型。原发性肥胖症，是指由于环境与遗传多种因素共同作用所导致的肥胖症。其中，环境因素主要包括：久坐的生活方式、高能量或不均衡饮食、缺乏身体活动、睡眠不足等。原发性肥胖症的遗传因素和确切病因通常很难被精准确定。继发性肥胖症，是指病因明确的肥胖，相对少见，去除病因可以使肥胖症得到显著改善甚至恢复到正常体质量。继发性肥胖症主要包括：（1）内分泌系统疾病导致的肥胖症，如库欣综合征、甲状腺功能减退症、性腺功能减退症等；（2）药物导致的肥胖症，如糖皮质激素类药物、部分抗精神病药物等；（3）综合征性肥胖症或单基因肥胖症，通常罕见、早发、严重，其特征是常常表现为自幼出现的贪食、食欲亢进和严重肥胖，同时常伴有神经发育迟缓或畸形等临床表现，包括 PWS、Bardet-Biedl 综合征（Bardet-Biedl syndrome，BBS）、先天性瘦素缺乏、先天性瘦素受体缺陷、前促黑素皮质素（pro-opiomelanocortin，POMC）缺陷、前蛋白转化酶枯草溶菌素 1（proprotein convertase subtilisin/kexintype1，PCSK1）缺陷、黑素皮质素受体 4（melanocortin-4 receptor，MC4R）缺陷等。

2. 基于有无代谢异常的分型　基于有无代谢异常进行肥胖症分型的方式，是根据腰围、BMI、内脏脂肪、瘦体质量及代谢异常（参考代谢综合征诊断标准），划分为不同的肥胖症分型。该分型方式有助于更好地评估肥胖症相关健康风险，并指导制定适合的治疗方案，见表 1。

3. 基于病理生理的分型　基于病理生理的分型体系将肥胖症分为四种表型，分别为脑饥饿型、胃肠饥饿型、情绪饥饿型、低代谢型。其中，脑饥饿型指自由进食大于同性别人群进食量的第 75 百分位，即女性 > 894 Kcal/餐，男性 > 1 376 Kcal/餐；胃肠饥饿型指胃排空加速，即放射性标记固体餐排空时间小于同性别人群的第 25 百分位，即女性 < 101 min，男性 < 86 min；情绪饥饿型指享乐性进食的异常，即焦虑行为问卷评分大于人群第 75 百分位数，或者医院焦虑抑郁量表（Hospital anxiety and depression scale，HADS）≥7 分；低代谢型指静息能量消耗（resting energy expenditure，REE）小于人群的第 25 百分位数，即女性 < 96% 预计 REE，男性 < 94% 预计 REE。该分型有助于指导基于病理生理的肥胖症治疗。

（四）肥胖症的分期

考虑到常用的人体测量学指标（如体质量、BMI、腰围、WHR、体脂比等）与健康状况间相关联的局限性，目前国际上有多个肥胖症分期系统试图“以肥胖症相关疾病为中心”的方法来更精准地诊断和管理肥胖症患者，如埃德蒙顿肥胖分期系统、心脏代谢疾病分期以及以肥胖为基础的慢性疾病分期等，见表 2。

表 2　不同肥胖症分期比较

肥胖症分期系统	EOSS	CMDS	ABCD
分期	5 期	5 期	
肥胖症病因			√
肥胖合并疾病及严重程度	√	√	√
身体/器官功能状态	√		
精神/心理状态	√		
BMI			√
腰围		√	

1. 埃德蒙顿肥胖分期系统　埃德蒙顿肥胖分期系统（Edmonton obesity staging system，EOSS）将肥胖症患者分为 0 ~ 4 共 5 个分期，从肥胖症相关疾病、身体功能状态、精神心理三个方面进行肥胖症分期，有利于识别出健康风险高的人群，为其选择最佳干预方案，合理利用医疗资源与卫生服务。

2. 心脏代谢疾病分期　肥胖症会加重胰岛素抵抗，促进心脏代谢疾病的进展。根据心脏代谢疾病分期（cardiometabolic disease staging，CMDS）对肥胖症患者进行分期，可以独立于 BMI 预测多种肥胖症相关疾病的发病率和死亡风险，从而优化肥胖症干预措施的收益/风险比。

表 1　基于有无代谢异常的肥胖症分型

	代谢健康体重正常（MHNW）	代谢不健康体重正常（MUNW）	代谢健康肥胖症（MHO）	代谢不健康肥胖症（MUO）	肌少性肥胖症（SO）
腰围	正常	正常/高	正常	高	高
BMI	正常范围	正常范围	肥胖	肥胖	肥胖
内脏脂肪	正常	高	正常	高	高
瘦体重	正常	正常	高	正常	低
代谢异常	无	有	无	有	有

3. 以肥胖为基础的慢性疾病分期　以肥胖为基础的慢性疾病分期由美国临床内分泌医师协会(American association of clinical endocrinology, AACE)与美国内分泌协会(American college of endocrinology, ACE)联合建议提出,其中 A 代表肥胖症的病因,B 代表 BMI,C 代表肥胖症相关疾病,D 代表相关疾病的严重程度,因其引入了肥胖症的病因和相关疾病,故有利于针对病因的肥胖症治疗,也可以更好地对肥胖症相关疾病作出全面评估。

(五)肥胖症相关疾病

1. 血糖异常　超重和肥胖症是糖尿病前期和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的重要原因。肥胖程度越高,发生糖尿病前期和 T2DM 的风险越大。在肥胖症人群中糖尿病前期和 T2DM 的患病率分别为 43.1% 和 23.0%。与体质量正常的 T2DM 患者相比,超重和肥胖症的 T2DM 患者心血管危险因素更不容易得到良好控制,且发生代谢相关脂肪性肝病、心血管疾病、慢性肾病等风险更高。对于超重或肥胖症患者,通过积极减轻体质量可预防从糖尿病前期发展至糖尿病;对于超重或肥胖症的 T2DM 患者,通过有效减重或可实现 T2DM 及其部分并发症的改善甚至缓解。

2. 血脂异常　肥胖症患者常合并血脂紊乱,其中以三酰甘油(triglyceride, TG)水平增高尤为突出,且与肥胖程度呈正相关。此外,亦常见低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和总胆固醇(total cholesterol, TC)水平增高、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低。我国接受减重与代谢手术的肥胖症患者中,46% 术前存在以 TG 升高为主要表现的血脂异常。其机制包括:(1)机体组织对游离脂肪酸的动员和利用减少,导致血液中游离脂肪酸过多积聚;(2)肥胖症患者常合并高胰岛素血症,而胰岛素有促进脂肪合成、抑制脂肪分解的作用等。肥胖症患者通过有效的减重治疗,可改善血脂异常,甚至使其恢复正常。值得注意的是,虽然 TG 异常是肥胖人群血脂异常的常见表现,但在肥胖症人群中血脂管理仍着重于其 LDL-C 水平的达标。

3. 高血压　肥胖症患者常合并有高血压。我国接受减重与代谢手术的肥胖症患者中,52% 在术前患有高血压。肥胖相关性高血压的诊断切点定为 ≥ 140/90 mmHg,由于肥胖患者上臂围显著增大,应选择合适尺寸的袖带准确测量血压。肥胖致高血压的病理生理机制主要涉及心输出量增加、血浆容量扩张和钠潴留(盐敏感)、交感神经系统激活、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、胰岛素抵抗、脑肠轴功能异常、脂肪因子失衡、炎性反应/氧化应激、血管外脂肪功能异常以及睡眠呼吸暂停综合征等。肥胖症患者合并的高血压,有可能表现为难治性高血压,较非肥胖个体往往需要使用更多的降压药物,且合并隐蔽性高血压和单纯舒张期高血压的比例高于正常体质量人群。对于肥胖相关性高血压人群推荐达标值为小于 140/90 mmHg,如合并有多种心血管代谢危险因素或肾脏损害者应小于 130/80 mmHg。肥胖相关性高血压的药物治疗应遵循控制体质量和相关代谢紊乱与降低血压并重。研究显示,对于合并高血压的肥胖症患者,进行积极减重治疗,可有效降低动脉收缩压和舒张压。

4. 非酒精性脂肪性肝病　非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一系列临床病理综合征,包括单纯性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)、脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化和肝硬化,病理表现包括肝细胞脂肪变性、肝细胞损伤、肝脏炎症和纤维化等。超重和肥胖症是 NAFLD 的重要病因和危险因素,其主要机制是脂肪酸在肝细胞内异位蓄积,引起局部炎症从而导致肝细胞坏死。流行病学研究结果显示,超重人群中 NAFLD、NAFL 和 NASH 患病率分别为 70.0%、42.5% 和 33.5%,肥胖症人群中 NAFLD、NAFL 和 NASH 患病率分别为 75.3%、43.1% 和 33.7%。在超重和肥胖症的 NAFLD 患者中,临床显著肝纤维化检出率分别为 20.3% 和 21.6%,进展期肝纤维化检出率分别为 6.7% 和 6.9%。另一方面,在临床诊断为 NASH 的患者中,超过 80% 的患者为肥胖症。在接受减重与代谢手术的肥胖症患者中,超过 90% 的患者合并有不同程度的 NAFLD。近年来,全球部分专家建议将 NAFLD 更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)。2023 年,全球学者再次建议将 MAFLD 更名为代谢功能障碍相关性脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD),并调整了代谢异常的定义。NAFLD、MAFLD 及 MASLD 三者的比较异同见表 3。当满足 MAFLD 的诊断标准,且 ≥5% 肝细胞大泡性脂肪变性与气球样变及小叶内炎症和/或门管区炎症合并存在时可诊断代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)。NAFLD、MAFLD 或者 MASLD,尤其是合并有超重或肥胖症的治疗仍以减重治疗为基础治疗。对于合并肥胖症的 NAFLD 患者,减重 5% 可改善肝脏脂肪含量,减重 10% 肝脏纤维化可有显著改善。对于合并肥胖症的

表 3　NAFLD、MAFLD 和 MASLD 的定义及异同比较

	NAFLD	MAFLD	MASLD
中文名称	非酒精性脂肪性肝病	代谢相关脂肪性肝病	代谢功能障碍相关性脂肪性肝病
定义	肝脏脂肪变性，并除外过量饮酒以及其他病因	肝脏脂肪变性，合并超重或肥胖或 2 型糖尿病或 7 项代谢危险因素中至少符合 2 项（见下）	肝脏脂肪变性，合并 5 项心脏代谢危险因素中任何 1 项（见下）
时间	1986*	2020**	2023***
排他性诊断	是	否	否
代谢功能障碍	不考虑	强调	强调
代谢功能障碍的工作定义（成人/亚洲）	/	符合三项中的一项： 1. 超重或肥胖（BMI≥23 kg/m^2）； 2. 2 型糖尿病； 3. 7 项代谢危险因素中至少符合 2 项： （1）腰围≥90 cm/80 cm（亚洲人，男性/女性）； （2）血压≥130/85 mmHg 或使用降压药物； （3）TG≥1.70 mmol/L 或使用降脂药物； （4）HDL-C <1.0 mmol/L/1.3 mmol/L（男性/女性）或使用降脂药物； （5）糖尿病前期（FPG 5.6 – 6.9 mmol/L 或 P2BG 7.8 – 11. 0mmol/L 或 HbA_{1c} 5.7 – 6.4%）； （6）HOMA-IR 指数≥2.5； （7）hsCRP >2 mg/L。	符合 5 项中任何 1 项： 1. BMI≥23 kg/m^2 或腰围 >94 cm/80 cm（男性/女性）； 2. FPG≥5.6 mmol/L 或 P2BG≥7.8 mmol/L 或 HbA_{1c} ≥5.7% 或诊断 2 型糖尿病或进行 2 型糖尿病治疗； 3. 血压≥130/85 mmHg 或使用降压药物； 4. TG≥1.70 mmo/L 或使用降血脂药物； 5. HDL-C ≤1.0 mmol/L/1.3 mmol/L（男性/女性）或使用降脂药物。

NASH 患者进行强化生活方式干预，可使部分患者的肝脏转氨酶、脂肪性肝炎和肝纤维化得到改善；应用减重药物治疗，也会对肝纤维化有显著改善作用；接受减重与代谢手术后，肝脏转氨酶、脂肪性肝炎和肝纤维化同样会得到显著改善，且优于强化生活方式干预联合优化药物治疗。

5. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征　阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（obstructive sleep apnea syndrome，OSAS）是指在睡眠期间反复发作上呼吸道阻塞/塌陷，从而引起的夜间通气障碍。除年龄因素外，肥胖尤其是中心性肥胖是 OSAS 的重要危险因素。在 BMI 超过 30 kg/m^{2}的肥胖症人群中，OSAS 患病率高达 40%；且 90% 以上 BMI 超过 40 kg/m^2 的肥胖症患者合并 OSAS。在我国接受减重与代谢手术的肥胖症患者中，57% 术前合并有不同程度的 OSAS。此外，OSAS 与高血压、T2DM、血脂异常、缺血性心脏病、抑郁症、生活质量降低、心脑血管意外风险增加，以及与预期寿命缩短相关。同时，OSAS 导致的睡眠质量下降和睡眠时长缩短，也是体质量增加的高风险因素。研究表明，通过运动和饮食控制使体质量轻度减轻，即可有效改善 OSAS 患者的呼吸紊乱指数。减重与代谢手术对肥胖症患者合并的 OSAS 治疗作用最为确切，超过 80% 的患者在接受减重与代谢手术后，OSAS 得到显著改善或完全缓解。

6. 生殖健康　多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）是育龄女性最常见的代谢性生殖内分泌疾病，我国育龄女性患病率约为 7.8%。在我国接受减重与代谢手术的育龄期女性中，PCOS 的患病率约为 19%。肥胖症相关代谢紊乱是导致 PCOS 卵巢功能障碍的重要病因。肥胖症合并 PCOS 患者辅助生殖成功率更低。肥胖症与 PCOS 患者不孕不育症、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、早产等妊娠并发症发生的风险增高相关。改变生活方式、服用减重药物或接受减重与代谢手术治疗能有效改善 PCOS 患者胰岛素敏感性，提高自然受孕率。在未合并 PCOS 的女性育龄期人群中，肥胖症也与生育能力降低相关，肥胖会损害女性排卵、卵母细胞质量、子宫内膜功能、受精卵着床，降低肥胖症女性自然受孕的机率。同时，肥胖症会增加孕产妇的并发症风险。2009 年美国医学研究所（Institute of Medicine，IOM）发布的妊娠期体质量建议指出，肥胖孕妇足月分娩建议妊娠期增重 5 ~ 9 kg。目前也有研究表明，妊娠期体质量增长低于当前 IOM 建议的下限值在肥胖孕妇中可能是安全的，并且可能对重度肥胖症孕妇有益，以有助于降低与孕前肥胖症相关的不良母婴健康结局的负担。

此外，肥胖症会引起男性生殖内分泌功能异常。在中青年男性中，肥胖症患者 BMI 水平与血清睾酮水平、精子浓度、形态、活力呈负相关，与血清泌乳素和雌二醇水平呈正相关。肥胖症还会影响睾丸和附睾的正常结构并进一步影响精子的发生发育，甚至引起子代的健康问题。

7. 心血管疾病　肥胖症是心血管疾病的独立危险因素。肥胖症患者常合并有动脉粥样硬化、冠心病、充血性心力衰竭、心律失常、心肌病等，使得心血管意外风险显著增加。其机制与肥胖症患者常合并有高血压、血脂异常、机体炎症反应、胰岛素抵抗等相关。减重治

疗可作为肥胖症患者降低心血管事件的有效干预措施。

此外，Framingham 研究显示，成年人中肥胖症使心房颤动（以下简称房颤）发生风险增加 49%。BMI 每增加 1 kg/m^2，房颤的发生风险增加 4% ~5%。肥胖人群的病理生理机制是多方面的，除了血流动力学因素影响的心房重构，局部组织瘢痕的形成和心脏周围脂肪组织的聚集以及炎症因子的增加，均会对肥胖症患者房颤的发生产生重要影响。减重治疗可有效改善心脏的结构重塑，降低心律失常的发生。减重 10% 及以上较减重 3% ~9% 可有效降低从阵发性房颤发展为持续性房颤的可能。

BMI 与心力衰竭（以下简称心衰）发生相关。研究显示，与正常体质量人群相比，超重和肥胖症人群的 BMI 水平与整体心衰的发病风险呈剂量依赖性正相关，BMI 每增加 1 个标准差，心衰整体发病风险显著增加 29%，其中射血分数保留的心衰（heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF）发病风险增加 38%，射血分数降低的心衰（heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF）发病风险增加 10%。此外，超重和肥胖症均显著增加 HFpEF 的发病风险，不增加 HFrEF 发病风险；而中重度肥胖可显著增加 HFrEF 的发病风险。总之，肥胖主要增加 HFpEF 发病风险，对 HFrEF 发病风险的影响相对较弱。对于心衰 A 期和 B 期患者，通过减轻体质量可以减少心衰发病风险；对于心衰 C 期（症状性心衰）患者，无论是 HFrEF 还是 HFpEF，均可使用具有心血管获益的减重药物。

8. 肿瘤　一些恶性肿瘤疾病在超重和肥胖症人群中发病率显著增高。研究表明，BMI 异常增高与结直肠癌、食管腺癌、肾癌和胰腺癌风险呈强相关性；此外，男性甲状腺癌、女性胆囊癌、子宫内膜癌和绝经后乳腺癌的患病风险也随着 BMI 水平的增加而相应升高。而白血病、男性恶性黑色素瘤、男性多发性骨髓瘤、男性直肠癌症、以及女性绝经前乳腺癌与肥胖症程度呈弱相关性。

9. 精神心理异常　肥胖症和精神心理健康状况密切相关，是精神心理健康状况恶化的一个危险因素，二者常相互影响。肥胖症引起的焦虑是最常见的行为特征，且肥胖症患者患抑郁症的风险显著增加。同时，在肥胖症患者中，饮食行为紊乱非常普遍，会显著增加进食障碍的风险，如暴食症与大量暴饮暴食有关，并伴有失控感，是最常见的一种进食障碍。此外，肥胖症与双相障碍密切相关，其发生率显著增加。肥胖症还可能与欺凌、睡眠质量、生活质量、适应问题等有关，而上述问题对肥胖症治疗的进展和预后也会产生负面影响。研究还显示肥胖症患者存在不同程度和类型的认知功能受损，如执行功能、短时记忆；并会加速认知功能衰退，这可能与肥胖症导致的代谢问题和脑血管疾病有关。

10. 其他相关疾病　中心性肥胖是胆石症的高风险因素，可能与肥胖症患者过多摄入高脂肪含量的食物相关。由于承重应力作用，肥胖症也是膝、骨关节炎、腰椎疾病等发病和疾病进展的主要风险因素。此外，高 BMI 水平累积风险及 BMI 变化与脑亚健康改变（包括大脑体积减少、白质微结构损伤以及白质病变的增多）显著相关。

二、肥胖症的评估

（一）病因调查评估

1. 既往肥胖症相关病史　包括：（1）儿童青少年时期超重或肥胖症病史；（2）体质量变化的诱因（如明显的生活变故、工作变更、戒烟等）；（3）既往曾经尝试过的减重方式及效果；（4）有无可能引起体质量增加的疾病史（如甲状腺疾病、垂体疾病、肾上腺疾病等）；（5）有无可能引起体质量增加的药物史（如糖皮质激素、抗精神病类药物等）；（6）肥胖症相关疾病病史及治疗史。

2. 家族史　包括：肥胖症家族史及主要的肥胖症相关疾病家族史。

3. 个人史（生活方式调查）　包括：（1）饮食习惯（如口味喜好、有无暴饮暴食等）；（2）运动习惯；（3）睡眠情况；（4）工作性质及工作强度；（5）吸烟史；（6）饮酒史等。

（二）精神心理评估

建议对超重或肥胖症患者进行初步的精神心理评估，以发现导致超重或肥胖以及由超重或肥胖导致的潜在精神心理问题。常用心理评估初步筛查量表包括但不限于：（1）9 项患者健康问卷（patient health questionnaire-9, PHQ-9）；（2）7 项广泛性焦虑障碍量表（generalized anxiety disorder 7-item, GAD-7）；（3）进食障碍调查量表（eating disorder inventory, EDI），建议由精神心理专业医师作出诊断。

（三）体格检查项目

1. 人体测量学指标及相关指标计算　包括身高、体质量、腰围、臀围、BMI、腰臀比。

2. 肥胖症相关疾病或导致继发性肥胖症的疾病相关体征　如黑棘皮、满月脸、水牛背、腹部宽大紫纹、甲状腺肿等。

（四）实验室检查项目

1. 肥胖症相关疾病评估　需至少包括：（1）血糖、糖化血红蛋白、胰岛素水平；（2）血脂谱：TC、HDL-C、

LDL-C、TG;(3)血尿酸;(4)肝功能:谷氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、直接胆红素、间接胆红素;(5)肾功能:血肌酐、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)等。

2. 评估有无导致肥胖症的继发性原因　需至少包括:(1)甲状腺功能:促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)及游离 T_4 水平(free thyroxine, FT_4);(2)库欣综合征筛查:当临床疑似存在库欣综合征时进行筛查;(3)性腺功能:当临床疑似存在性腺功能减退时进行筛查。

(五)体脂含量及内脏脂肪含量测定

1. 体脂含量测定　体脂含量是指体内脂肪的含量或脂肪占总体质量的百分比,目前测定脂肪含量的方法有 BIA、DEXA、皮褶厚度法等。BIA 法可作为临床初步筛查应用,如需进一步精确评估,可使用 DEXA 法,以较为准确地评估脂肪、肌肉、骨骼的含量及分布。

2. 内脏脂肪含量测定　内脏脂肪含量测定可反映内脏脂肪聚积程度,常用的方法有腹部 CT 和 MR,二者均可较为精准地反映脂肪在内脏及外周组织的分布,但上述影像学检查多用于研究,通常不作为临床常规检查项目。

(六)肥胖症相关疾病评估

肥胖症相关疾病初筛可以问卷方式进行,常用问卷包括健康状况调查问卷(36-item short-form, SF-36、摩尔海德生活质量问卷)、体质量对生活质量影响量表(the impact of weight on quality of life, IWQOL-Lite)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、Epworth 嗜睡程度评价表)、睡眠呼吸暂停初筛量表(STOP-Bang questionnaire, STOP-BANG)、胃食管反流自测量表(gastroesophageal reflux disease questionnaire, GERD-Q)等。在此基础上,对于 OSAS,可应用便携式睡眠监测记录仪进行评估,必要时可行多导睡眠监测(polysomnography, PSG)。对于 NAFLD,可行腹部(肝脏)超声、肝脏瞬时弹性成像、腹部(肝脏)CT 或 MR 检查,采用肝纤维化 4 因子指数(fibrosis 4 score, FIB-4)、NAFLD 肝纤维化评分(NAFLD fibrosis score, NFS),必要时通过肝脏活检病理进一步评估肝脏疾病进展。

其他导致肥胖症的继发性病因筛查,包括但不限于:(1)甲状腺:临床疑似甲状腺相关疾病时可进行甲状腺超声检查;(2)肾上腺:临床疑似肾上腺相关疾病时可进行肾上腺 CT 或超声检查;(3)脑垂体:临床疑似垂体相关疾病时可进行垂体 MR 检查。

(七)功能学检查

流行病学研究显示,超重或肥胖症与生活质量下降以及心血管疾病发生风险增加密切相关,因此有必要对肥胖症患者进行身体功能评估,了解体质量对于其生活的影响,必要时还需要对重要脏器功能进行评估,包括如超声心动图、心肺运动功能评估、运动能力评估、基础代谢分析等相关检查。

(八)其他评估内容

为了充分了解肥胖症患者的病因,并制定最合理的个体化诊疗方案,还需要对患者进行家庭、社会资源支持评估,并了解患者减重的动机以及预期目标,与患者共同商讨合理的减重计划。

(本文来源于国家卫生健康委员会官网,网址:http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202410/ae3948b3fc9444feb2ecd26fb2daa111.shtml)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 002

指南与共识

《中国 2 型糖尿病运动治疗指南(2024 版)》解读

林婷,吴静,冉兴无

基金项目:四川省科技重点研发计划项目(2024YFFK0290);四川省卫生健康委员会科技项目临床研究专项(23LCYJ042);四川大学华西医院高原医学中心 1.3.5 基金(GYYX24002)

作者单位:610041　成都,四川大学华西医院内分泌代谢科/糖尿病足诊治中心(林婷、吴静、冉兴无),四川大学华西医院高原医学中心(冉兴无)
通信作者:冉兴无,E-mail:ranxingwu@163.com

冉兴无,主任医师,教授,博士研究生导师,四川省学术技术带头人,四川省卫健委领军人才。现任四川大学华西医院内分泌代谢科主任,内分泌疾病研究所所长,糖尿病足创新研究室主任,四川省糖尿病与代谢病临床医学研究中心主任,四川省内分泌医疗质量控制中心业务主任。兼任中华医学会糖尿病分会常务委员暨糖尿病足病与周围血管病变学组组长,中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会副主任委员,四川省医学会糖尿病学专业委员会首任主任委员,国家健康科普专家库成员。主持国家自然科学基金 2 项,国家科技部重大专项课题子课题 2 项,国家发改委重大专项课题子课题 1 项,四川大学华西临床医学院(华西医院)高端人才计划 1 项,国家卫健委及厅局级课题 20 余项。获得四川省科技进步奖一等奖 1 项、二等奖 1 项、三等奖 2 项,四川省医学科技奖三等奖 1 项,中华医学科技进步奖三等奖 1 项,成都市科技进步奖三等奖 1 项;获国家发明专利 5 项,软件著作权 3 件。主编或参编学术专著 20 余部,发表文章 300 余篇。

【关键词】 糖尿病,2 型;运动治疗;指南解读
【中图分类号】 R587.1　　【文献标识码】 A

据全球最新数据显示,18 岁以上糖尿病患者人数已超过 8.28 亿,而中国患者人数已经突破 1.4 亿,位居世界第二位[1]。其中 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)占 90% ~95%。T2DM 的血糖管理主要依赖个体化的生活方式干预和药物治疗等。作为生活方式干预的主要方式之一,适度的运动锻炼已被证实是管理 T2DM 的有效策略[2]。近年来,国内外大量研究表明,运动锻炼可通过提高胰岛素敏感性、改善代谢及调节血管功能等机制,有助于调控血糖、血脂、血压、体质量等代谢指标,并降低心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)风险[3-4]。然而不当的运动可能会导致血糖水平进一步恶化,并增加并发症的发生风险。因此,在临床实践中应根据患者自身病情、健康状况等因素,制定个性化的运动方案,以实现安全高效的运动治疗。在此背景下,国家老年医学中心、中华医学会糖尿病学分会和中国体育科学学会联合组织了多领域专家团队,编撰并发布了《中国 2 型糖尿病运动治疗指南(2024 版)》[5]。该指南整合了近年来国内外相关领域的高质量研究成果,对《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》[2]、《中国糖尿病运动治疗指南》[6]及《体医融合糖尿病运动干预专家共识》[7]中有关运动治疗内容进行了更新和补充,并根据现有证据制定了切实可行、符合中国国情的 T2DM 运动干预规范化指导原则。本文将对新指南中的重点内容、亮点及其更新进行梳理与总结,旨在为 T2DM 患者的个性化运动治疗提供科学指导和实践参考。

1　运动前评估

运动前评估是制定运动干预方案的关键步骤,旨在系统地筛查潜在风险、优化运动处方,并确保运动锻炼时患者的安全性和有效性。运动前评估主要包括医

学评估、运动风险评估和运动能力评估。(1)医学评估:沿用了既往指南中的内容,涵盖了详细的病史采集、体格检查,以及与糖尿病急慢性并发症和心血管疾病筛查相关的检验和影像学检查等内容;(2)运动风险评估:建议使用体力活动准备问卷(physical activity readiness questionnaire for everyone, PAR-Q +)对 T2DM 患者进行初步评估,并利用中国动脉粥样硬化性心血管疾病风险预测研究(prediction for ASCVD risk in China, China-PAR)模型[8]和跌倒风险自评问卷等工具以全面评估患者的运动风险、心血管风险和跌倒风险。(3)运动能力评估:指南建议采用运动负荷试验或运动心肺试验来评估心肺耐力,尤其是对于合并冠心病的患者,有助于评估 CVD 风险和缺血阈值,从而指导心脏康复运动(E 级推荐);采用握力测试和 6 次最大重复力量(six-repetition maximum, 6-RM)测试等方法评估肌肉力量;推荐使用简易的身体表现功能量表评估老年人的活动能力。此外,新指南对运动前评估的适用人群进行了详细界定。对于大多数计划参与低至中等强度运动的低风险患者,如果没有心血管或微血管并发症,则无需进行运动前的医学评估(A 级推荐)。然而,对于久坐或合并多种慢性疾病的高危 T2DM 患者,建议在参加中等及较高强度运动前进行医学评估(A 级推荐)。

2　运动处方制定原则

运动处方是为糖尿病患者量身定制的个性化运动干预方案[9]。新指南对运动处方的制定进行了全面的优化与更新。

2.1　引入 FITT-VP 原则　指南建议在制定个性化的运动处方时,应以 FITT-VP 原则作为核心框架。该原则包括 6 个方面:运动频率(frequency)、强度(intensity)、时间(time)、类型(type)、总量(volume)和进阶(progression)(A 级推荐)[10]。既往指南在运动强度和运动量的量化分析上存在不足。新指南提出使用最大心率(maximum heart rate, HRmax)、心率储备(heart rate reserve, HRR)或代谢当量(metabolic equivalent, MET)等相对运动强度指标来衡量运动强度,并用每周运动强度时间(MET-h/wk)和千卡/周(kcal/wk)来表示运动量。指南建议 T2DM 患者的运动频率应保持在每周 3 ~ 5 d(A 级推荐)。运动强度应从低强度(30% ~39% HRR)开始,逐步增加至中等至较大强度(40% ~69% HRR)(A 级推荐),每周运动时间应不少于 150 min,可以连续完成,也可以分次完成(A 级推荐)。此外,指南指出 T2DM 患者需每周应达到 1 000 ~ 2 000 千卡的运动量,以获得更多的健康益处(A 级推荐)。

2.2　强调综合性运动干预　既往指南主要关注有氧运动和阻抗运动,而新指南则强调不同运动方式的多样性和独特性,并对不同的运动方式给出详细的运动建议。

2.2.1　有氧运动:指南建议 T2DM 患者每周进行至少 3 ~5 d 中等至较大强度(50% ~85% HRmax 或 3 ~6 MET)的有氧运动,且运动间隔不超过 2 d(A 级推荐)。每次持续至少 10 min,每天累计 30 ~60 min。每周总运动时间应达到 150 min(中等强度)或 75 min(较大强度)(A 级推荐)。步行是最具有代表性的运动形式,推荐患者每天步行不少于 6 000 步,步频 60 ~ 90 步/min,尽量达到 100 步/min(B 级推荐)。

2.2.2　阻抗训练:阻抗训练可使糖化血红蛋白明显下降[11]。指南建议 T2DM 患者每周进行 2 ~3 d 阻抗运动。初学者可从轻负荷(如 20% ~40% 1RM)开始,逐渐增加负荷和组数。经验丰富者则可将负荷适当增加至 60% ~80%1RM(A 级推荐)。研究表明,与任何一项单独的运动相比,超过 150 min 的有氧运动联合阻抗运动的结构化运动可以使糖化血红蛋白(HbA_{1c})下降幅度更大(0.36% ~0.89%)[12]。因此,指南建议大多数 T2DM 患者结合有氧和阻抗训练(A 级推荐)。

2.2.3　柔韧性训练和平衡训练:虽然柔韧性和平衡训练对血糖水平无显著影响,但柔韧性训练有助于提高关节的活动度,降低运动损伤的风险。平衡训练有助于增强体力较差或年老患者的平衡能力,预防跌倒,因此成为糖尿病运动训练不可或缺的一部分。指南推荐长期久坐或老年患者每周进行至少 2 ~3 d 平衡及柔韧性训练,最好将其融入某项运动中,以更好地提高身体功能(C 级推荐)。

2.2.4　首次提出“久坐行为”的中断管理:久坐行为是增加 T2DM 和 CVD 患病率的独立危险因素[13]。一项马斯特里赫特(Maastrichit)研究发现参与者每多坐 1 h,患 T2DM 的概率增加 22%[14]。2016 年的随机交叉研究发现,与久坐和结构化运动相比,每隔 30 min 以站姿(总计 2.5 h/d)和低强度步行(总计 2.2 h/d)替代久坐时间,能更有效地改善 24 h 血糖水平和胰岛素敏感性[15]。因此,指南建议所有 T2DM 患者,特别是有胰岛素抵抗和肥胖的患者应每 30 min 进行 1 次任何强度的活动以中断久坐,从而改善血糖控制(A 级推荐)。

2.2.5　首次引入高强度间歇运动形式:Burgomaster 等[16]在 2005 年首次提出了高强度间歇性运动(high-intensity intermittent exercise, HIIE)概念。HIIE 定义为

每进行 30 s ~4 min 的高强度运动阶段(强度为 75% ~ 95% HRmax),然后进入 12 s ~5 min 的低强度恢复阶段(强度降至原强度的 40% ~50%),并重复这一过程[17]。与传统的持续中等强度运动相比,HIIE 不仅时间效率高,适合时间有限的患者,还能增强胰岛素敏感性和改善胰岛 β 细胞功能,在更短时间内显著降低血糖水平和 CVD 风险[18-19]。因此指南建议病情稳定、体质状态较好的 T2DM 患者可考虑用 HIIE 替代持续强度有氧运动(B 级推荐)。然而,由于 HIIE 的高强度运动可能对心血管系统产生较大负担,因此伴有并发症的 T2DM 患者在进行 HIIE 前,应先进行风险评估以避免潜在的运动风险(C 级推荐)。

2.2.6　创新性融入中国特色运动形式:为了设计出更加符合中国人自身体质的运动处方。新指南引入了中国特色运动形式,即太极拳和八段锦。一项荟萃研究表明每周 5 ~7 次、每次 45 ~60 min,持续 4 ~7 周的 24 式简化太极拳能明显改善 T2DM 患者的血糖和血脂代谢[20]。另一项研究发现进行八段锦治疗一段时间后,患者空腹血糖降低了 1.08 个标准差,HbA_{1c}下降0.68 个标准差,延缓 T2DM 患者的病情发展[21]。此外,这两项运动的动作柔和、舒缓,对肌肉和关节的冲击小,可降低运动损伤风险,尤其适用于老年患者。因此,指南建议 T2DM 患者练习太极拳和八段锦。引入中国特色的传统运动形式不仅丰富了糖尿病运动治疗的手段,同时也促使传统文化与现代医学相结合,增强患者的运动依从性、心理健康和社会支持,有效提高运动的安全性、疗效和持续性。

3　急慢性并发症的运动管理

糖尿病患者常合并急性或慢性并发症。不同类型的并发症对运动的耐受性、类型和强度有着不同的要求。因此,针对急慢性并发症进行有效的运动管理,可在确保患者安全的前提下,最大化地提升治疗效果。在旧版指南的基础上,新指南对治疗方案的综合性、安全性及风险评估等方面进行优化。

3.1　新增对急性并发症的运动管理　由于运动会增加葡萄糖的消耗,接受胰岛素等药物治疗的患者在运动时可能会出现血糖急剧下降,导致低血糖,尤其是夜间低血糖发生。因此,新版指南提供了详细的低血糖预防和应对策略。指南建议在运动前后密切监测血糖,若运动前血糖低于 5.6 mmol/L 时应依照计划运动的强度和时间补充适量碳水化合物(C 级推荐)。运动后摄入少量蛋白质(每小时 0.2 ~0.4 g/kg)和适量碳水化合物(每小时 0.8 g/kg)以预防低血糖发生(B 级推荐)。为降低夜间低血糖的发生风险,建议适当减少基础胰岛素用量、并密切监测睡前和夜间血糖(B 级推荐)。此外,剧烈运动会增加机体的胰高血糖素/胰岛素比例和多种应激激素的分泌,同时机体的水分过度流失,从而增加糖尿病酮症酸中毒的发生风险。因此,指南建议 T2DM 患者在血糖 >13.9 mmol/L 时,应监测血/尿酮体,并及时补充水分(C 级推荐)。若血糖 >16.7 mmol/L 时,无论是否合并酮症均应谨慎进行运动[4](E 级推荐)。若运动前酮体检测为阳性,则不宜进行中等及以上的强度运动。

3.2　合并慢性并发症和共病患者的运动指导　糖尿病患者由于长期的代谢紊乱和病程较长,常伴随多种慢性并发症与共病。针这一特殊人群,应科学合理地调整运动计划以避免病情恶化或运动相关损伤(见表 1)。(1)糖尿病合并慢性肾脏病:研究表明,运动对减轻蛋白尿和延缓肾功能恶化具有积极作用[22-23]。因此,无论处于糖尿病合并慢性肾脏病的哪个阶段,患者均可通过适当的运动获益。指南推荐从低强度运动开始,逐步增加运动量,以确保安全性和可持续性。(2)糖尿病视网膜病变:高强度或剧烈运动可能增加眼底血管压力,从而加重视网膜病变进展。因此,糖尿病视网膜病变患者在运动时需严格控制运动强度,避免高冲击性活动,以减少眼底血管的负担。(3)糖尿病周围神经病变:适当的运动有助于改善神经功能和增强平衡能力。但需注意,周围神经病变会削弱患者足部感知能力,增加运动中受伤的风险。不当的运动可能导致足部损伤进一步加重,因此,这类患者应避免负重或其他可能对足部造成额外压力的运动。(4)糖尿病自主神经病变:自主神经病变患者通常伴有心率、血压和体温调节功能异常,这使其在运动过程中更易发生心血管不良事件或运动热效应。因此,在运动时需密切监测生命体征,并特别注意环境温度变化,以降低潜在风险。综上,糖尿病患者的运动干预需根据并发症类型进行个性化调整,既要充分发挥运动的治疗作用,又要最大限度地降低运动相关风险。

糖尿病常与肥胖、高血压、心血管疾病和脂肪肝等疾病同时发生。肥胖和糖尿病均是代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)的重要危险因素。研究表明,49% ~62% T2DM 患者伴发 MAFLD,而在肥胖的 T2DM 患者中,这一比例可高达 70%[24]。而减重是改善肝脏脂肪沉积甚至逆转肝纤维化的重要干预措施[25](A 级推荐)。运动通过促进脂肪代谢、控制体质量和减少内脏脂肪,帮助糖尿病患者实现理想的体质量和代谢状态。因此

指南推荐肥胖 T2DM 患者或患有 MAFLD 的患者应重视运动、饮食和减重的综合疗法(A 级推荐)。对于合并高血压的患者,指南明确指出血压≥160/100 mmHg 时应避免中等强度以上运动,待血压控制稳定后再开始运动(E 级推荐)。运动类型方面,则推荐有氧运动和阻抗训练相结合,同时避免高爆发力的运动。对于老年糖尿病患者,由于体能下降和缺乏体育锻炼,常伴有肌少症。指南建议,此类患者在完成推荐的运动量之外,还应增加爆发力阻抗训练以增强肌肉力量,并优先选择太极拳、八段锦等多形式运动。

4　运动治疗期间的药物调整

药物治疗和运动管理的科学结合可以优化血糖控制效果。然而,由于运动锻炼和药物治疗之间的相互作用,可能会影响药物的疗效或引发不良反应。因此,指南建议应以个体为中心,基于运动处方的各要素及药物特性,综合调整患者的治疗方案,以提高疗效和安全性(B 级推荐)。新指南对常用药物进行了个性化的规定,由于运动可以提高胰岛素敏感性,指南建议在使用胰岛素、胰岛素类似物以及胰岛促泌剂时,应根据血糖水平和运动量调整药物剂量(A 级推荐)。具体而言,建议低强度运动时胰岛素剂量减少 25%,中等强度运动时减少 50%,高强度运动时减少 75%[26]。钠—葡萄糖共转运体 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2i)因其独特的降糖机制和多重临床获益,已成为 T2DM 治疗中的核心药物。然而,由于其可降低胰岛素与胰高血糖素的比率,从而诱导循环酮体上升 0.6 mmol/L[27],故使用 SGLT2i 治疗的患者运动时发生高酮体血症风险增加,因此,指南推荐服用 SGLT2i 的患者在运动时应注意摄入充足的水分,并在进行大运动量体力活动(如马拉松)前至少 24 h 停止使用 SGLT2i[28]。此外,新指南还对运动时合并症用药的调整提出了建议。如对于规律运动的患者,刚开始服用他汀类药物时应从小剂量起始。已服用他汀类药物的患者计划开始规律运动时,应从低强度、短时间的运动处方起始,每日运动时间控制在 40 ~ 45 min,避免高强度运动。使用抗血小板药物的患者应避免高强度运动或高冲击风险的运动,警惕运动损伤时出血时间延长及内出血(C 级推荐)。

5　强调血糖监测的重要性及数字化工具的使用

自我管理是控制糖尿病病情的重要环节之一。随着互联网时代的到来,电子健康技术迅速发展,新指南推荐 T2DM 患者在运动管理中引入数字化工具和平

表 1　糖尿病合并慢性并发症和共病的运动推荐[5]

并发症/共病	推荐意见	推荐等级
糖尿病合并慢性肾脏病	· 不同分期的糖尿病合并慢性肾脏病患者均需运动。从低强度(30% ~39% HRR)运动开始,初始阶段可连续运动 10 ~ 15 min,随后,每周可增加 3 ~ 5 min 运动时间,直至能够持续运动 30 min 时,再逐步提高运动强度。	E
	· 血液透析患者可在透析后 2 h 开始运动,而腹膜透析患者则应在排空腹膜腔液体后进行运动,并需检测电解质。	E
糖尿病视网膜病变	· 增殖性视网膜病变和重度非增殖性视网膜病变患者应避免高强度和高冲击性的运动(如跳跃、跑步等),推荐选择低冲击的运动形式,如步行、太极拳等。	E
糖尿病周围神经病变	· 建议使用 RPE 评分系统来监测运动强度。	C
	· 优先选择低负重的运动(如步行、自行车)。	C
	· 应避免长时间徒步、慢跑或在不平的路面上行走等可能进一步损伤足部的运动。	B
糖尿病自主神经病变	· 运动时应加强对血糖、血压及心率的监测	E
	· 使用 RPE 评分系统监测运动强度。	C
	· 应在温度适宜的环境下进行运动,及时补充水分,以避免运动性热病。	C
肥胖症	· 肥胖的 T2DM 成年患者每周应完成 5 ~ 7 d 中等强度有氧运动,隔天进行 1 次阻抗运动,每次 10 ~ 20 min;减重速度以每个月减少 2 ~ 4 kg 为宜。	A
	· 对于计划接受减重手术以控制血糖的患者,手术前运动可一定程度上缩短手术时间和提高术后生活质量,并降低手术风险。	B
代谢相关脂肪性肝病	· 建议超重或肥胖的 MAFLD 患者应减重至少 5%,最好减重≥10%,体质量正常的 MAFLD 患者建议减重 3%。	B
肌少症	· 鼓励患者进行中等至较大强度的运动。	E
	· 推荐以低至中等强度的爆发力训练为主的阻抗训练以增强下肢肌肉功能和爆发力。	B
	· 优先推荐太极拳、八段锦类等结合有氧和阻抗训练的运动形式。	B
高血压	· 血压 <160/100 mmHg 的患者,每周进行 5 ~ 7 d 的低中强度的有氧运动和每周 2 ~ 3 d 的中低抗阻运动。	B
	· 血压≥160/100 mmHg 的患者,禁止进行中等强度以上的运动,尤其是需要屏息或爆发力大的运动。	E
冠心病	· 运动前先进行心肺耐力评估确定缺血阈值,心脏康复运动强度应低于诱发患者心肌缺血的阈值	E

台。PRODEMOS 研究表明,中国老年患者通过移动健康(mobile health, mHealth)应用程序可有效改善生活方式,预防痴呆和 CVD[29]。类似于智能手环和运动手表等设备可以提供全面的健康监测和精准的数据追踪,有助于提高患者的自我健康管理能力。此外,动态监测血糖是糖尿病患者自我管理的核心,而持续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)是一种能够实时、连续地测量和记录血糖水平的技术,可在运动过程中动态监测血糖,并在血糖异常时发出预警,提示患者采取措施以维持最佳葡萄糖水平,从而帮助患者更积极地参与血糖管理。对于未使用 CGM 的患者,新指南建议在首次运动或运动强度增加时,每 30 min 进行一次手指毛细血管血糖检测,以便及时调整运动策略(E 级推荐)。

6　总　结

综上所述,《中国 2 型糖尿病运动治疗指南(2024 版)》在继承原有内容的基础上,结合国内外最新研究成果和中国糖尿病患者的特征以及中国国情,进行了系统化和精细化的更新。首先,新指南在运动处方的制定上提供了更为科学和个性化的指导,全面遵循 FITT-VP 原则,根据患者的病情、体能状况及共患病情况,个性化设计运动方案。其次,新指南强调多种运动方式的结合,以全方位地改善患者的代谢状态和生活质量。除了引入时间高效的 HIIE 运动,还提出了具有民族特色的运动方式,开创了文化适配的医学干预模式,提供更加多元化的运动选择。此外,新指南在急慢性并发症的运动管理上进行了全面优化,提出具体的风险评估意见和细致的运动指导,以确保运动期间患者的安全性和有效性。最后,新指南引入了数字化工具,如 CGM 和智能设备,能够实时监测血糖变化,帮助患者和医生优化运动计划,进一步提高治疗的精确性和患者的依从性。总体而言,新指南为 2 型糖尿病患者提供了更加全面、精准和个性化的运动干预方案。

参考文献

[1] NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: A pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants [J]. Lancet, 2024, 404(10467): 2077-2093. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[3] Zaharieva DP, McGaugh S, Davis EA, et al. Advances in exercise, physical activity, and diabetes [J]. Diabetes Technol Ther, 2020, 22(S1): S109-S118. DOI: 10.1089/dia.2020.2508.

[4] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine [J]. Med Sci Sports Exerc, 2022, 54(2): 353-368. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002800.

[5] 国家老年医学中心, 中华医学会糖尿病学分会, 中国体育科学学会. 中国 2 型糖尿病运动治疗指南(2024 版) [J]. 中国运动医学杂志, 2024, 43(6): 419-452. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.A0019.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病运动治疗指南[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2012.

[7] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会, 中华医学会糖尿病学分会教育与管理学组, 中华医学会内分泌学分会基层内分泌代谢病学组, 等. 体医融合糖尿病运动干预专家共识 [J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14 (10): 1035-1043. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220113-00032.

[8] Yang X, Li J, Hu D, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: The China-PAR Project (Prediction for ASCVD Risk in China) [J]. Circulation, 2016, 134 (19): 1430-1440. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022367.

[9] 张全成, 李静, 张璐. 2 型糖尿病患者个性化运动处方制订 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(12): 3058-3062. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.12.062.

[10] American College of Sports Medicine. ACSM's resource manual for guidelines for exercise testing and prescription[M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

[11] Jansson AK, Chan LX, Lubans DR, et al. Effect of resistance training on HbA1c in adults with type 2 diabetes mellitus and the moderating effect of changes in muscular strength: A systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2022, 10(2): e002595. DOI: 10.1136/bmjdrc-2021-002595.

[12] Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2011, 305 (17): 1790-1799. DOI: 10.1001/jama.2011.576.

[13] Young DR, Hivert MF, Alhassan S, et al. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: A Science Advisory From the American Heart Association [J]. Circulation, 2016, 134(13): e262-e279. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000440.

[14] van der Berg JD, Stehouwer CD, Bosma H, et al. Associations of total amount and patterns of sedentary behaviour with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: The Maastricht Study [J]. Diabetologia, 2016, 59(4): 709-718. DOI: 10.1007/s00125-015-3861-8.

[15] Duvivier BM, Schaper NC, Hesselink MK, et al. Breaking sitting with light activities vs structured exercise: A randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2017, 60(3): 490-498. DOI: 10.1007/s00125-016-4161-7.

[16] Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans [J]. J Physiol, 2008, 586(1): 151-160. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.142109.

[17] Oppert JM, Bellicha A, van Baak MA, et al. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group [J]. Obesity Reviews, 2021, 22(S4): e13273. DOI: 10.1111/obr.13273.

[18] Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, et al. The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: A randomized, controlled trial [J]. Diabetes Care, 2013, 36(2): 228-236. DOI: 10.2337/dc12-0658

[19] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association [J]. Diabetes Care, 2016, 39(11): 2065-2079. DOI: 10.2337/dc16-1728.

[20] Zhao H, Teng J, Song G, et al. The optimal exercise parameters of Tai Chi on the effect of glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis [J]. Complement Ther Med, 2023, 79: 102995. DOI: 10.1016/j.ctim.2023.102995.

[21] 夏宇熙. 八段锦对改善 2 型糖尿病指标的 Meta 分析[C]//2024 第二届四川省体育科学大会论文报告会论文集(1). 成都:四川省体育科学学会,四川省学生体育艺术协会,2024.

[22] Zhang L, Wang Y, Xiong L, et al. Exercise therapy improves eGFR, and reduces blood pressure and BMI in non-dialysis CKD patients: evidence from a meta-analysis [J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 398. DOI: 10.1186/s12882-019-1586-5.

[23] Mallamaci F, Pisano A, Tripepi G. Physical activity in chronic kidney disease and the EXerCise Introduction To Enhance trial [J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(Suppl 2): ii18-ii22. DOI: 10.1093/ndt/gfaa012.

[24] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(7): 589-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210105-00016.

[25] Bowden Davies KA, Sprung VS, Norman JA, et al. Physical activity and sedentary time: Association with metabolic health and liver fat [J]. Med Sci Sports Exerc, 2019, 51(6): 1169-1177. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001901.

[26] Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, et al. Exercise management in type 1 diabetes: A consensus statement [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(5): 377-390. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30014-1.

[27] Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2017, 40(6): 771-776. DOI: 10.2337/dc16-2724.

[28] Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Sglt-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis [J]. Endocr Pract, 2016, 22(6): 753-762. DOI: 10.4158/EP161292.PS.

[29] Zhang J, Eggink E, Zhang X, et al. Needs and views on healthy lifestyles for the prevention of dementia and the potential role for mobile health (mHealth) interventions in China: A qualitative study [J]. BMJ Open, 2022, 12(11): e061111. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-061111.

(收稿日期:2025 - 01 - 08)

作者 · 编者 · 读者

《疑难病杂志》对形态学图片的质量和制作要求

作者提供的形态学图片既应用于论文的出版,也应用于论文的评审和编辑,除图片要足够的大小外,图像要能真实反映形态的原貌和特征。图片要清晰,对比度好,色彩正常。基本要求如下:

1. 图片必须是原始图像或由原始图像加工成的照片,图像要能显示出形态特征,必要时需加提示或特指符号(如箭头等)。

2. 数码照片的图像分辨率调整为 300 dpi 或以上,总像素至少要在 150 万 ~ 200 万像素或以上,图像文件用 tif 格式。

3. 图像要有简明扼要、规范的形态描述,但不能简单到只写“电子显微镜形态改变”之类。

4. 大体标本图片上应有标尺,显微镜图片应注明染色方法和图像的真正放大倍数,数码照片的放大率最好用比例尺来标注。

5. 插入到文本文件中的图片,在调整其大小时要保持原图像的宽/高比例(即先按下计算机的 Shift 键,再进行缩放操作)。

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 003

神经系统疾病专题

三七通舒胶囊联合长春西汀治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清 hs-CRP、IL-10 水平的影响

李言，刘慧，杨雪，江健，孔朝红

基金项目：湖北省卫生健康委 2021—2022 年度卫生健康科研项目（WJ2021M143）
作者单位：430060　武汉，武汉大学人民医院神经内科
通信作者：孔朝红，E-mail：kongzhaohong@163.com

【摘　要】 **目的**　探究三七通舒胶囊联合长春西汀治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清高敏 C 反应蛋白（hs-CRP）、白介素-10（IL-10）水平的影响。**方法**　选取 2022 年 12 月—2023 年 12 月武汉大学人民医院神经内科收治的急性脑梗死患者 90 例为研究对象，通过随机数字表法分为单一组 45 例和联合组 45 例。单一组给予患者长春西汀注射液治疗，联合组在单一组基础上给予患者三七通舒胶囊治疗。治疗 2 周后比较 2 组患者临床疗效，观察治疗前后行为和认知功能、生活质量、血管内皮功能相关指标、血液流变学指标、炎性因子水平变化。**结果**　治疗 2 周后，联合组患者治疗总有效率（95.56%）高于单一组（77.78%），差异有统计学意义（χ^2/P = 6.154/0.013）；治疗 2 周后，单一组和联合组患者日常生活量表（ADL）评分、简易智能精神状态检查量表（MMSE）评分均升高，且联合组显著高于单一组（t/P = 2.384/0.019、3.774/ < 0.001）；生活质量综合评价问卷（GQOLI-74）各项目（物质生活状态、躯体功能、心理功能、社会功能、总体生活质量因子）评分均升高，且联合组显著高于单一组（t/P = 2.785/0.007、2.339/0.022、2.196/0.031、3.378/0.001、8.341/ < 0.001）；2 组一氧化氮（NO）、IL-10 水平均升高，内皮素-1（ET-1）、hs-CRP 水平均降低，且联合组升高/降低幅度大于单一组（t/P = 4.612/ < 0.001、4.390/ < 0.001、3.841/ < 0.001、10.154/ < 0.001）；2 组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原水平均显著降低，且联合组显著低于单一组（t/P = 5.235/ < 0.001、3.866/ < 0.001、2.962/ < 0.001、9.540/ < 0.001）。**结论**　三七通舒胶囊联合长春西汀治疗急性脑梗死的疗效显著，可改善患者血液循环，降低机体炎性反应，提高患者认知行为功能和生活质量。

【关键词】 急性脑梗死；三七通舒胶囊；长春西汀；临床疗效；高敏 C 反应蛋白；白介素-10
【中图分类号】 R743.33；R453　　【文献标识码】 A

Healing effect of Sanqi Tongshu Capsules combined with vinpocetine on acute cerebral infarction and its effects on serum hs-CRP and IL-10 levels

Li Yan, Liu Hui, Yang Xue, Jiang Jian, Kong Zhaohong. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei, Wuhan 430060, *China*
Funding program: General Research Project of Hubei Provincial Department of Health (*WJ*2021*M*143)
*Corresponding author: Kong Zhaohong, E-mail: kongzhaohong@*163. *com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the healing effect of Sanqi Tongshu Capsules combined with vinpocetine on acute cerebral infarction and its effects on the levels of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-10 (IL-10). **Methods**　Ninety patients with acute cerebral infarction admitted to our hospital (December 2022 to December 2023) were selected as the research subjects and randomly separated into a single group and a combination group, with 45 patients in each group. The single group was treated with vinpocetine injection, while the combination group was treated with Sanqi Tongshu Capsules on the basis of the single group. The Behavioral and cognitive functions, quality of life, vascular endothelial function related indicators, hemorheological indicators, inflammatory factor levels before treatment (T0) and 2 weeks after treatment (T1), and healing effect were observed in both groups. **Results**　After 2 weeks of treatment, the total effective rate of the combined group (95.56%) was higher than that of the single group (77.78%) (χ^2/P = 6.154/0.013). After 2 weeks of treatment, the scores of daily living Scale (ADL) and simple Intelligent Mental State Examination Scale (MMSE) were increased in both single group and combined group. The combined group was significantly higher than the single group (t/P = 2.384/0.019, 3.774/ < 0.001).The scores of all items in the Comprehensive Assessment of Quality-of-Life questionnaire (GQOLI-74): material life status, physical function, psychological function, social function and overall quality of life factor were all increased. The combined group was significantly higher than the single group (t/P = 2.785/0.007, 2.339/0.022, 2.196/

0.031,3.378/0.001,8.341/ < 0.001); The levels of nitric oxide (NO) and IL-10 were increased, endothelin-1 (ET-1) and hs-CPR were decreased, and the increases/decreases in combination group were greater than those in single group (t = 4.612,4.390, 3.841,10.154, all P < 0.001). Whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma viscosity and fibrinogen water were significantly decreased on average (P < 0.001), and the combined group was significantly lower than the single group (t = 9.959,10.265,23.694,16.993,10.154,4.390, all P < 0.001). **Conclusion** The combination of Sanqi Tongshu Capsules and vinpocetine has prominent healing effects on acute cerebral infarction, it can improve blood circulation, reduce inflammatory reactions, and enhance cognitive behavioral function and quality of life.

【**Key words**】 Acute cerebral infarction; Sanqi Tongshu Capsules; Vinpocetine; Therapeutic effect; High-sensitivity C-reactive protein; Interleukin-10

急性脑梗死作为常见神经系统疾病之一,具有极高的致残率和病死率[1]。急性脑梗死病情发展的所有阶段,均与机体炎性反应密切相关;并且,炎性反应可作为患者存在继发性脑损伤标志之一[2]。目前,临床治疗急性脑梗死以溶栓、抗凝、舒张血管和营养神经等手段为主[3]。长春西汀是临床治疗急性脑梗死常用药物之一,具有扩张脑血管、增加脑血流量的功效,但因急性脑梗死发病机制复杂,导致长春西汀单一用药效果有限[4]。三七通舒胶囊具有活血化瘀、活络通脉之效,研究表明,其通过改善患者血流量从而对神经功能恢复具有一定疗效[5]。基于此,本研究探讨三七通舒胶囊联合长春西汀注射液治疗急性脑梗死患者的临床疗效,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2022 年 12 月—2023 年 12 月武汉大学人民医院神经内科收治的急性脑梗死患者 90 例为研究对象,通过随机数字表法分为单一组和联合组各 45 例。2 组患者临床资料比较差异无统计学意义(P > 0.05),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准(WR2021-018),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①符合急性脑梗死临床中西医诊断标准[6-7];②经影像学检查确诊为急性脑梗死;③临床资料完整 。(2)排除标准:①对本研究使用药物过敏者;②近期接受过相关治疗者;③存在认知障碍等无法表述自身感受者;④血液疾病者。

1.3　治疗方法　2 组患者均给予维持生命体征,营养神经,降低血压、血脂、血糖和颅内压力,抗凝等常规治疗。单一组在常规治疗基础上给予长春西汀注射液(河南润弘制药股份有限公司,规格:2 ml:20 mg)20 mg溶于生理盐水 250 ml 中静脉滴注,根据患者耐受程度将长春西汀注射液调整为 30 mg,1 次/d。联合组在单一组基础上给予三七通舒胶囊(成都华神科技集团股份有限公司制药厂,规格:0.2 g/粒)200 mg/次口服,3 次/d。2 组患者均治疗 2 周。

表 1　单一组和联合组急性脑梗死患者临床资料比较

Tab. 1　Comparison of clinical data between single group and combination group of acute cerebral infarction patients

项　目		单一组(n = 45)	联合组(n = 45)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]		23(51.11)	22(48.89)	0.179	0.673
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)		60.74 ± 13.18	61.32 ± 14.21	0.201	0.841
病程($\bar{x} \pm s$,h)		9.46 ± 2.13	9.52 ± 2.30	0.128	0.898
基础病	高血压	15(33.33)	17(37.78)	0.194	0.660
[例(%)]	糖尿病	18(40.00)	16(35.56)	0.189	0.664
	高血脂	14(31.11)	12(26.67)	0.216	0.642
吸烟史[例(%)]		26(57.78)	28(62.22)	0.185	0.667
饮酒史[例(%)]		18(40.00)	21(46.67)	0.407	0.523
脑梗死部位	基底节	16(35.56)	17(37.78)	0.196	0.978
[例(%)]	颞叶	13(28.88)	12(26.66)		
	顶叶	8(17.78)	9(20.00)		

1.4　观察指标与方法

1.4.1　行为和认知功能评分:治疗前及治疗 2 周后(治疗后)对 2 组患者行为功能采用日常生活量表(ADL)[8]进行评分,总分 0 ~ 100 分,分数越高表明患者行为功能越好;采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)[9]对认知功能进行评估,总分 0 ~ 30 分,分数越高表明患者认知功能越好。

1.4.2　生活质量评分:采用生活质量综合评价问卷(GQOLI-74)[10],该问卷包括躯体功能(条目 F11-F30)、心理功能(条目 F31-F50)、社会功能(条目 F51-F70)、物质生活状态(条目 F1-F10)4 个维度。前 3 个维度各有 5 个因子,物质生活状态维度 4 个因子,还有 1 个总体生活质量因子(条目 G1-G4),共 20 个因子。每个项目 1 ~ 5 分,共 20 ~ 100 分,评分越高生活质量越好。

1.4.3　血管内皮功能相关指标:治疗前后采集 2 组患者空腹肘静脉血 10 ml,离心留取上清置于 - 70℃ 冰箱备用,采用全自动生化分析仪(上海科华实验系统有限公司)测定血清一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1)水平。

1.4.4　血液流变学指标:采用全自动血液流变仪(北京赛科希德科技股份有限公司)检测治疗前后 2 组患者的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和纤维蛋白原水平。

1.4.5　炎性因子水平：取备用血清，采用 ELISA 法测定 2 组患者血清高敏 C 反应蛋白（hs-CRP）和白介素-10（IL-10）水平。

1.5　临床疗效判定标准　根据 MMSE 评分改善情况进行评估。MMSE 评分升高≥30% 记为显效；MMSE 评分升高≥10% 但未达到 30% 记为有效；MMSE 评分升高 <10% 记为无效。总有效率 =（1 − 无效例数/病例总数）×100%。

1.6　统计学方法　使用 SPSS 25.0 软件对数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组内和组间比较分别采用配对、独立样本 t 检验；计数资料以频数/构成比表示，组间比较使用 χ^2 检验。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组临床疗效比较　联合组患者治疗总有效率（95.56%）显著高于单一组（77.78%），差异有统计学意义（$\chi^2/P = 6.154/0.013$），见表 2。

2.2　2 组行为和认知功能评分比较　治疗前，2 组患者 ADL 和 MMSE 评分比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗 2 周后，单一组和联合组患者 ADL 评分和 MMSE 评分均升高（P 均 < 0.01），且联合组高于单一组（$P < 0.05$），见表 3。

2.3　2 组生活质量评分比较　治疗前，2 组患者 GQOLI-74 各项评分比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，2 组患者 GQOLI-74 各项评分均显著升高（$P < 0.01$），且联合组高于单一组（$P < 0.05$），见表 4。

表 2　单一组和联合组急性脑梗死患者临床疗效比较［例（%）］

Tab. 2　Comparison of clinical efficacy between single group and combination group in patients with acute cerebral infarction

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效率（%）
单一组	45	15（33.34）	20（44.44）	10（22.22）	77.78
联合组	45	24（53.34）	19（42.22）	2（4.44）	95.56
U/χ^2 值			$U = 2.451$		$\chi^2 = 6.154$
P 值			0.014		0.013

2.4　2 组血管内皮功能相关指标比较　治疗前，2 组患者 NO 和 ET-1 水平比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗 2 周后，单一组和联合组患者 NO 水平升高，ET-1 水平降低（P 均 < 0.01），且联合组升高/ 降低幅度大于单一组（P 均 < 0.01），见表 5。

2.5　2 组血液流变学指标比较　治疗前，2 组患者全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和纤维蛋白原水平比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗 2 周后，2 组患者上述血液流变学指标水平均降低（$P < 0.01$），且联合组低于单一组（$P < 0.01$），见表 6。

2.6　2 组血清炎性因子水平比较　治疗前，2 组患者 hs-CPR 和 IL-10 水平比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗 2 周后，单一组和联合组患者 hs-CRP 水平降低，IL-10 水平升高（P 均 < 0.01），且联合组降低/升高幅度大于单一组（$P < 0.01$），见表 7。

表 3　单一组和联合组急性脑梗死患者治疗前后行为和认知功能评分比较　（$\bar{x} \pm s$，分）

Tab. 3　Comparison of behavioral and cognitive function scores between single group and combination group of acute cerebral infarction patients

组　别	例数	ADL			MMSE		
		治疗前	治疗后	t/P 值	治疗前	治疗后	t/P 值
单一组	45	52.31 ± 12.56	72.57 ± 13.89	18.648/ <0.001	16.49 ± 4.65	20.13 ± 5.02	9.192/ <0.001
联合组	45	52.54 ± 11.82	80.19 ± 16.33	22.483/ <0.001	16.34 ± 4.82	24.20 ± 5.21	19.134/ <0.001
t 值		0.089	2.384		0.150	3.774	
P 值		0.929	0.019		0.881	<0.001	

表 4　单一组和联合组急性脑梗死患者治疗前后生活质量评分比较　（$\bar{x} \pm s$，分）

Tab. 4　Comparison of Quality-of-Life scores between single group and combination group of acute cerebral infarction patients

组　别	时间	物质生活状态	躯体功能	心理功能	社会功能	总体生活质量因子
单一组	治疗前	46.28 ± 9.36	52.32 ± 10.65	47.50 ± 6.54	49.38 ± 7.82	63.66 ± 4.96
（$n = 45$）	治疗后	76.23 ± 12.27	80.24 ± 12.25	79.22 ± 11.57	80.47 ± 10.62	81.73 ± 5.38
联合组	治疗前	46.32 ± 9.58	52.56 ± 10.24	47.44 ± 6.95	49.41 ± 7.94	63.95 ± 5.11
（$n = 45$）	治疗后	83.81 ± 13.52	86.31 ± 12.37	85.07 ± 13.62	88.28 ± 11.30	93.44 ± 7.73
t/P 单一组内值		32.313/ <0.001	29.487/ <0.001	35.742/ <0.001	38.847/ <0.001	42.653/ <0.001
t/P 联合组内值		36.873/ <0.001	35.704/ <0.001	35.407/ <0.001	45.693/ <0.001	50.584/ <0.001
t/P 治后组间值		2.785/ 0.007	2.339/ 0.022	2.196/ 0.031	3.378/ 0.001	8.341/ <0.001

表 5　单一组和联合组急性脑梗死患者治疗前后血管内皮功能相关指标比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5　Comparison of vascular endothelial function related indicators between single group and combined group of acute cerebral infarction patients

组　别	例数	NO(μmol/L)			ET-1(ng/L)		
		治疗前	治疗后	t/P 值	治疗前	治疗后	t/P 值
单一组	45	30.46 ± 6.60	45.82 ± 9.24	22.079/ < 0.001	138.24 ± 26.35	83.54 ± 16.27	27.373/ < 0.001
联合组	45	30.52 ± 6.35	55.74 ± 11.08	29.735/ < 0.001	135.95 ± 25.97	71.13 ± 14.32	32.415/ < 0.001
t 值		0.044	4.612		0.415	3.841	
P 值		0.965	< 0.001		0.679	< 0.001	

表 6　单一组和联合组急性脑梗死患者治疗前后血液流变学指标比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6　Hemorheological parameters of acute cerebral infarction patients in single group and combination group

组　别	时间	全血高切黏度(mPa · s)	全血低切黏度(mPa · s)	血浆黏度(mPa · s)	纤维蛋白原(g/L)
单一组	治疗前	8.28 ± 1.75	14.32 ± 2.86	2.50 ± 0.51	6.02 ± 1.25
(n = 45)	治疗后	6.23 ± 1.22	12.24 ± 2.64	1.22 ± 0.25	4.30 ± 0.83
联合组	治疗前	8.32 ± 1.66	14.56 ± 3.12	2.54 ± 0.58	6.05 ± 1.23
(n = 45)	治疗后	4.81 ± 1.35	10.31 ± 2.06	1.07 ± 0.23	2.86 ± 0.58
t/P 单一组内值		15.560/ < 0.001	9.232/ < 0.001	31.924/ < 0.001	18.249/ < 0.001
t/P 联合组内值		27.761/ < 0.001	18.060/ < 0.001	30.896/ < 0.001	32.742/ < 0.001
t/P 治后组间值		5.235/ < 0.001	3.866/ < 0.001	2.962/ 0.004	9.540/ < 0.001

表 7　单一组和联合组急性脑梗死患者治疗前后血清炎性因子水平比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 7　Comparison of serum inflammatory factor levels between single group and combination group in patients with acute cerebral infarction

组　别	例数	hs-CRP(mg/L)			IL-10(ng/L)		
		治疗前	治疗后	t/P 值	治疗前	治疗后	t/P 值
单一组	45	15.97 ± 4.58	12.45 ± 2.49	9.959/ < 0.001	6.55 ± 2.69	8.65 ± 1.62	10.265/ < 0.001
联合组	45	15.84 ± 4.46	7.49 ± 2.13	23.694/ < 0.001	6.71 ± 2.86	10.37 ± 2.07	16.993/ < 0.001
t 值		0.136	10.154		0.273	4.390	
P 值		0.892	< 0.001		0.785	< 0.001	

3　讨　论

急性脑梗死会造成患者血液流变学指标异常,血液黏度升高,血液流速变缓和纤维蛋白原含量的增加[11]。纤维蛋白原参与血液凝固过程,其含量升高会导致血栓形成的风险增加,从而造成患者血管内皮细胞的损伤,进而加重患者脑组织和脑神经的损伤[12]。临床研究发现,急性脑梗死患者的血小板黏附率和聚集率异常升高,提示患者脑组织发生缺血症状,表明患者血小板聚集率与血栓的形成和转移相关[13]。溶栓治疗是急性脑梗死的有效治疗手段,但对于治疗的时间窗口有着严格规定,多数患者送诊时已错过最佳治疗时间[14]。因此寻求有效且高效的治疗手段,对急性脑梗死患者具有重要意义。

长春胺是从小蔓长春花中分离出来的一种生物碱,自然界中普遍存在于夹竹桃科植物当中。研究表明,长春胺对细胞增殖、心脑血管功能和神经系统功能均具有药理活性[15]。而长春西汀作为长春胺衍生物,相比后者具有更高的生物活性,同时对人体的不良反应更小,临床上常用于缺血性脑卒中和其他脑血管病变相关疾病的治疗[16]。据报道,长春西汀一方面可抑制肿瘤坏死因子-α(TNF-α)诱导核因子-κB(NF-κB)活化的过程,另一方面可直接作用于 NF-κB 抑制剂,以抑制 NF-κB 通路炎性反应,通过上述机制在不同类型细胞中均能发挥抗炎作用[17]。陈鑫等[18]研究表明,长春西汀能够减轻神经元受损情况,从而改善认知功能。中医学认为,急性脑梗死属于“中风”范畴,由于气血运行不畅,导致血瘀,阻塞脑血液流通,最终引发脑梗死。血瘀贯穿急性脑梗死病情发展整个过程,因此活血化瘀、活络通脉可以作为治疗该疾病的原则[19]。三七通舒胶囊由三七精制而成,主要活性成分为三七三醇皂苷(PTS),PTS 由人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Re 和三七皂苷 R1 组成。其中 Rg1 可抑制血小板聚集、降低血液黏度、增强纤维蛋白降解,从而促进 NO 释放,以达到抗凝和抗血栓的效果;Re 可提高血小板细胞钙离子浓度,降低钙离子内流,抑制血小板活化;R1 可抑制氧化产物形成,降低氧化应激反应对血管内皮细胞造成的损伤[5]。因此,三七通舒胶囊可发挥活血化瘀功效,常用于急性脑梗死患者治疗,并且取得一定疗效。

ET-1 为血管内皮的收缩因子,其水平在患者发病

时上调,但过高会导致神经血管内皮受损[20-21]。NO 可舒张血管和调节血压,其表达与机体抗炎和抗凝均有关[9]。本研究结果显示,治疗后 2 组患者 NO 水平显著升高,ET-1 水平显著降低,且单一组与联合组组间差异具有统计学意义。此外,本研究检测了患者血液流变学指标,结果显示,治疗后,2 组患者全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和纤维蛋白原水平均显著降低,且联合组显著低于单一组水平。上述结果均表明,联合治疗后患者血液流变学和血管内皮细胞功能得到一定改善。分析原因,可能是长春西汀可通过特殊的抗炎机制,防止血小板和炎性因子聚集,以降低血管受损及痉挛程度;且三七通舒胶囊除了可抑制血小板聚集外,还能够降低血液黏度,加强纤维蛋白的溶解,促进 NO 的释放,以提高对血管内皮细胞的保护作用。此外,本研究结果显示,治疗后,2 组患者 ADL、MMSE 和 GQOLI-74 各项评分均显著升高,且组间差异具有统计学意义。该结果表明,经三七通舒胶囊联合长春西汀治疗,急性脑梗死患者行为和认知功能以及生活质量得到显著提高。其原因可能是长春西汀对脑血管和神经系统均有药理活性,加上三七通舒胶囊活血化瘀的功效,两药联合可显著提高患者脑血液流量和神经功能,进而提升行为和认知功能及生活质量。急性脑梗死患者因血管、组织、神经的受损,机体伴有严重炎性反应,故抗炎是临床治疗急性脑梗死的重要部分。hs-CRP 是一种非特异性炎性反应标志物,可预测心脑血管疾病的发生,同时也参与急性脑梗死的发生和发展[22-23]。IL-10 作为抗炎因子,能够抑制多种炎性因子的产生和释放,与机体炎性反应和免疫反应密切相关[24-25]。本研究测定上述指标发现,治疗后,2 组患者 hs-CRP 水平显著降低,IL-10 水平显著升高,且组间差异具有统计学意义。该结果表明,机体炎性水平得到有效缓解。其原因可能是长春西汀通过介导 NF-κB炎性通路缓解机体炎性反应水平,并且三七通舒胶囊中的 PTS 可抑制氧化应激产物生成,两药物联合可更好地发挥抗炎疗效。最后,本研究对 2 组患者临床疗效进行评估,结果显示联合组患者总有效率显著高于单一组。

综上所述,三七通舒胶囊联合长春西汀治疗急性脑梗死的疗效显著,可改善患者血液循环,降低机体炎性反应,提高患者认知行为功能和生活质量。但本研究未对患者神经功能进行评估,鉴于急性脑梗死与脑神经受损密切相关,后续研究可设计相关试验,测定患者神经功能相关因子变化情况,进一步验证本研究治疗方式的可行性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李言:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘慧:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;杨雪:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;江健:进行统计学分析;孔朝红:课题设计,论文撰写

参考文献

[1] Zhao Y, Zhang X, Chen X, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review)[J]. Int J Mol Med, 2022, 49(2): 15. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5070.

[2] Ye Z, Hu J, Xu H, et al. Serum exosomal microRNA-27-3p aggravates cerebral injury and inflammation in patients with acute cerebral infarction by targeting PPAR gamma[J]. Inflammation, 2021, 44(3): 1035-1048. DOI: 10.1007/s10753-020-01399-3.

[3] 王康萌,赵振强,赵博,等. 急性脑梗死动脉溶栓治疗的进展与展望[J]. 重庆医学, 2024, 53(12): 1883-1888. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2024.12.023.

[4] 刘海朵,刘彬,吴远华. 通窍化栓汤联合长春西汀及阿司匹林治疗急性脑梗死的疗效及对血液流变学和血清 S100B, MMP-9 的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(2): 306-313. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.02.007.

[5] 董春雪,于楠楠,丛珊,等. 三七通舒胶囊联合醒脑开窍针刺法治疗急性脑梗死疗效及神经保护机制[J]. 中成药, 2022, 44(5): 1718-1722. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.05.066.

[6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.

[7] 李平,吴钟璇,张云如,等. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55-56. DOI: 10.3321/j.issn: 1006-2157.1996.01.022.

[8] 刘金城,姚璇. 三七通舒胶囊联合脑心通胶囊治疗脑梗死后血管性痴呆的临床疗效观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(2): 168-172. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.02.004.

[9] 周海燕,陈多妹,王陈军. 改良 Barthel 指数评定量表在脑卒中患者中的应用及影响效果分析[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(12): 2259-2261. DOI: 10.11655/zgywylc2018.12.098.

[10] 王良梅,吴大国,张莉,等. 合理情绪行为干预模式对大面积烧伤患者焦虑、抑郁及生活质量评分的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(1): 125-127. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2019.01.040.

[11] Forti RM, Favilla CG, Cochran JM, et al. Transcranial optical monitoring of cerebral hemodynamics in acute stroke patients during mechanical thrombectomy[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(6): 1483-1494. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.019.

[12] Wolberg AS, Sang Y. Fibrinogen and factor XⅢ in venous thrombosis and thrombus stability[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(8): 931-941. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.317164.

[13] 高文勇,艾艳萍,李姣,等. 丁苯酞联合巴曲酶治疗进展性急性脑梗死患者效果及作用机制[J]. 河北医药, 2022, 44(3): 416-419. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.03.024.

(下转 34 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 004

神经系统疾病专题

血清轴突生长导向因子-1 联合 HAT 评分对急性脑梗死溶栓治疗后出血转化的预测价值

徐国栋，董晓莉，梁晓辉，马良

基金项目：河北省医学适用技术跟踪项目（GZ2024006）
作者单位：050000　石家庄，河北省人民医院神经介入科
通信作者：徐国栋，E-mail：xuguodong4568@126.com

【摘　要】 **目的**　探讨血清轴突生长导向因子-1（NTN-1）联合溶栓后出血（HAT）评分对急性脑梗死（ACI）溶栓治疗后出血转化的预测价值。**方法**　选取 2021 年 2 月—2024 年 6 月河北省人民医院神经介入科接受静脉溶栓治疗的 ACI 患者 312 例，依据患者溶栓治疗后出血转化情况分为出血转化组 41 例和无出血转化组 271 例，另依据血清 NTN-1 的表达水平分为高表达组和低表达组各 156 例。收集所有 ACI 患者的一般资料并统计 HAT 评分，采用酶联免疫试验检测血清 NTN-1 水平。采用非条件 Logistic 回归方程分析 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素，采用受试者工作特征（ROC）曲线分析 HAT 评分、血清 NTN-1 对 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的预测价值。**结果**　出血转化组的基线 NIHSS 评分、糖尿病比例高于无出血转化组（$t/\chi^2/P$ = 4.168/ < 0.001、4.837/0.028）；出血转化组 HAT 评分高于无出血转化组，血清 NTN-1 水平低于无出血转化组（t = 6.035、5.727，P 均 < 0.001）；血清 NTN-1 高表达组的出血转化率低于低表达组（χ^2/P = 6.318/0.012）；经 Logistic 回归方程分析显示，血清 NTN-1 水平升高是 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的保护因素［OR(95% CI) = 0.773（0.629 ~ 0.949）］，而基线 NIHSS 评分升高、有糖尿病、HAT 评分升高则均是危险因素［OR(95% CI) = 1.621（1.180 ~ 2.227）、1.775（1.081 ~ 2.915）、2.768（1.330 ~ 5.761）］；血清 NTN-1、HAT 评分及二者联合预测 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的 AUC 分别为 0.778、0.786、0.884，二者联合优于各自单独预测效能（Z/P = 2.063/0.037、1.984/0.046）。**结论**　血清 NTN-1 水平与 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的风险密切相关，血清 NTN-1 联合 HAT 评分对 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的预测价值较高。

【关键词】 急性脑梗死；轴突生长导向因子-1；溶栓后出血评分；出血转化；预测价值
【中图分类号】 R743.33　　【文献标识码】 A

Predictive value of serum Netrin-1 combined with HAT score for hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy for acute cerebral infarction

Xu Guodong, Dong Xiaoli, Liang Xiaohui, Ma Liang. Department of Neurointerventional, Hebei Provincial People's Hospital, Hebei, Shijiazhuang 050000, *China*
Funding program: Hebei Province Medical Applicable Technology Tracking Project (*GZ*2024006)
*Corresponding author: Xu Guodong, E-mail: xuguodong*4568@126.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the predictive value of serum Netrin-1 (NTN-1) combined with hemorrhage after thrombolysis (HAT) score for hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute cerebral infarction (ACI). **Methods**　Three hundred and twelve ACI patients who received intravenous thrombolysis treatment in Neurointerventional Department of Hebei provincial people's hospital from February 2021 to June 2024 were selected. According to the hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy, the patients were divided into hemorrhagic transformation group and non-hemorrhagic transformation group. In addition, according to the expression level of serum NTN-1, the patients were divided into high expression group and low expression group. The general data of all ACI patients were collected and the HAT score was counted. The expression level of serum NTN-1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results**　There was no significant difference in gender, age, smoking history, history of transient ischemic attack, hyperlipidemia, hypertension, body mass index, time from onset to admission, and TOAST classification between hemorrhagic transformation group and non-hemorrhagic transformation group (P > 0.05). The baseline NIHSS score and proportion of diabetes in hemorrhagic transformation group were higher than those in non-hemorrhagic transformation group (t/χ^2 = 4.168, 4.837, P = < 0.001, 0.028). The HAT score of the hemorrhagic transformation group was higher than that of the non-hemorrhagic transformation

group, and the serum NTN-1 level was lower than that of the non-hemorrhagic transformation group (t = 6.035,5.727, all P < 0.001); the hemorrhagic transformation rate of the high expression group was lower than that of the low expression group (χ^2/P = 6.318/0.012). Logistic regression analysis showed that higher serum NTN-1 level was a protective factor for hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in ACI patients, while higher baseline NIHSS score, diabetes mellitus and higher HAT score were risk factors [*OR(95% CI)* = 0.773(0.629 – 0.949),1.621(1.180 – 2.227),1.775(1.081 – 2.915),2.768(1.330 – 5.761)]; The AUC of serum NTN-1, HAT score and the combination of the two in predicting hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in ACI patients were 0.778,0.786 and 0.884, respectively. The combination of the two was superior to their respective predictive efficacy (DeLong method was used to compare the differences) (Z = 2.063, 1.984, P = 0.037, 0.046). **Conclusion** The expression level of serum NTN-1 is closely related to the risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in ACI patients. Serum NTN-1 combined with HAT score has a high predictive value for hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in ACI patients.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Netrin-1; Hemorrhage after thrombolysis score; Hemorrhagic transformation; Predictive value

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是一种因脑部血流供应受阻而引发的危急重症,若未及时恢复脑部血供可导致脑组织出现不可逆的损伤[1-2]。静脉溶栓是发病时间窗在 4.5 h 内且符合适应证、不存在禁忌证的 ACI 患者常用的再灌注治疗手段,但有少部分患者会出现出血转化等并发症[3-4]。出血转化的存在可导致 ACI 患者预后不良[5],在早期对 ACI 患者进行出血转化危险分层,利于医务人员制定针对性的防范措施,具有重要的临床意义。溶栓后出血(hemorrhage after thrombolysis, HAT)评分是临床常用的风险评估量表,对溶栓治疗后出血转化有一定的预测价值,但还存在一定的提升空间[6]。轴突生长导向因子-1(Netrin-1, NTN-1)具有多种生物学功能,近年来研究发现,NTN-1 是一种脑缺血性损伤保护因子,且其血清表达水平较低与 ACI 患者早期神经功能恶化有关[7-9]。本研究旨在探讨血清 NTN-1 联合 HAT 评分对 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的预测价值,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2021 年 2 月—2024 年 6 月河北省人民医院神经介入科接受静脉溶栓治疗的 ACI 患者 312 例,依据 ACI 患者溶栓治疗后出血转化情况将其分为出血转化组 41 例和无出血转化组 271 例。以所有 ACI 患者血清 NTN-1 表达水平的中位数(498.52 ng/L)为界值,将表达水平≥中位数的纳入高表达组,表达水平 < 中位数的纳入低表达组。本研究经医院伦理委员批准通过(LS20210206),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①均依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》[10]诊断为 ACI,且均采用标准剂量的阿替普酶(0.9 mg/kg)进行静脉溶栓治疗;②均为首次发病。(2)排除标准:①有颅内出血史者;②合并凝血功能障碍、免疫功能障碍、精神疾病、恶性肿瘤、严重感染性疾病者;③合并动静脉畸形或动脉瘤者;④存在肝、肺、肾等重要脏器功能障碍者;⑤近 6 个月有头部手术史者;⑥接受过急诊血管内介入治疗者。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　临床资料收集:收集所有 ACI 患者性别、年龄、基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、吸烟史、短暂脑缺血发作史、基础疾病(高脂血症、高血压、糖尿病)、体质量指数、发病至入院时间、TOAST 分型等资料。

1.3.2　血清 NTN-1 水平检测:在 ACI 患者入院后抽取肘静脉血 3 ml,离心留取上层血清,采用人 NTN-1 酶联免疫试剂盒(武汉博士德生物有限公司)检测血清 NTN-1,检测仪器为美国 Biotek 公司 Elx800 型酶标仪。

1.3.3　出血转化评价及诊断:(1)依据《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019》[11]中的相关标准判断是否出现出血转化,若 ACI 患者在首次头颅 CT/MR 未发现出血,且在溶栓治疗后 36 h 内的头颅 CT/MR 检查时发现存在颅内出血,则判定患者出现溶栓治疗后出血转化。(2)HAT 评分,该项评分主要包括入院血糖 > 200 mg/dl(11.1 mmol/L)或糖尿病史(依据是否符合给予 0 ~ 1 分)、早期 CT 改变(依据范围大小给予 0 ~ 2 分)、基线 NIHSS 评分(依据分数高低给予 0 ~ 2 分),HAT 评分满分为 5 分,分数越高则溶栓治疗后出血转化的风险越大[12]。在确诊出血转化后再次统计 NIHSS 评分,若此时的 NIHSS 评分较基线值增加≥4 分则为症状性颅内出血(symptomatic intracerebral hemorrhage, SICH),未达到上述标准则为无症状性颅

内出血[11]。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述，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。采用非条件 Logistic 回归方程分析 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素，采用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析 HAT 评分、血清 NTN-1 对 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的预测价值。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　出血转化组和无出血转化组临床资料比较　出血转化组和无出血转化组的性别、年龄、吸烟史、体质量指数、短暂脑缺血发作史、高脂血症、高血压、发病至入院时间、TOAST 分型比较差异均无统计学意义（$P > 0.05$），出血转化组的基线 NIHSS 评分、糖尿病比例高于无出血转化组（$P < 0.05$），见表 1。

表 1　出血转化组和无出血转化组 ACI 患者临床资料比较

Tab. 1　Comparison of clinical data between hemorrhagic conversion group and non-hemorrhagic conversion group

项　目	无出血转化组（$n = 271$）	出血转化组（$n = 41$）	t/χ^2 值/P 值
性别（男/女）	168/103	25/16	0.016/0.901
年龄（$\bar{x} \pm s$，岁）	59.92 ± 9.31	62.21 ± 8.54	1.483/0.139
吸烟史［例（%）］	139（51.29）	22（53.66）	0.080/0.777
体质量指数（$\bar{x} \pm s$，kg/m^2）	22.38 ± 2.81	22.59 ± 2.36	0.455/0.650
短暂脑缺血发作史［例（%）］	41（15.13）	8（19.51）	0.517/0.472
高脂血症［例（%）］	106（39.11）	17（41.46）	0.082/0.774
高血压［例（%）］	151（55.72）	28（68.29）	2.302/0.129
糖尿病［例（%）］	85（31.37）	20（48.78）	4.837/0.028
发病至入院时间（$\bar{x} \pm s$，h）	3.18 ± 1.03	3.42 ± 0.87	1.417/0.158
基线 NIHSS 评分（$\bar{x} \pm s$，分）	16.31 ± 2.94	18.42 ± 3.52	4.168/ < 0.001
TOAST 分型［例（%）］			2.096/0.718
大动脉粥样硬化型	142（52.40）	17（41.46）	
心源性栓塞型	39（14.39）	8（19.51）	
小动脉闭塞型	62（22.88）	10（24.39）	
其他	28（10.33）	6（14.63）	

2.2　出血转化组和无出血转化组 HAT 评分及血清 NTN-1 比较　出血转化组 HAT 评分高于无出血转化组，血清 NTN-1 水平低于无出血转化组（$P < 0.01$），见表 2。

2.3　不同 NTN-1 表达水平的 ACI 患者出血转化率比较　高表达组患者的出血转化率低于低表达组（$P < 0.05$），见表 3。

2.4　Logistic 回归方程分析 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素　以 ACI 患者溶栓治疗后是否发生出血转化为因变量（赋值：是为“1”；否为“0”），以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示：基线 NIHSS 评分升高、有糖尿病、HAT 评分升高均是 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素，而血清 NTN-1 水平升高则是 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的保护因素（$P < 0.05$），见表 4。

表 2　出血转化组和无出血转化组 ACI 患者 HAT 评分及血清 NTN-1 水平比较　（$\bar{x} \pm s$）

Tab. 2　Comparison of HAT scores and serum NTN-1 levels in ACI patients between the hemorrhagic transformation group and the non-hemorrhagic transformation group

组　别	例数	HAT 评分（分）	NTN-1（ng/L）
无出血转化组	271	2.34 ± 0.67	512.38 ± 51.69
出血转化组	41	3.03 ± 0.76	463.26 ± 47.59
t 值		6.035	5.727
P 值		< 0.001	< 0.001

表 3　不同 NTN-1 表达水平的 ACI 患者出血转化率比较　［例（%）］

Tab. 3　Comparison of bleeding conversion rates in ACI patients with different levels of NTN-1 expression

组　别	例数	无症状性颅内出血	SICH	出血转化率
高表达组	156	9（5.77）	4（2.56）	13（8.33）
低表达组	156	18（11.54）	10（6.41）	28（17.95）
χ^2 值		3.284	2.692	6.318
P 值		0.070	0.101	0.012

表 4　Logistic 回归方程分析 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素

Tab. 4　Logistic regression equation analysis of risk factors for bleeding transformation in ACI patients after thrombolytic therapy

指　标	回归系数	标准误	*Wald* 值	*P* 值	*OR*（95% *CI*）
NIHSS 评分高	0.483	0.162	8.889	0.003	1.621（1.180 ~ 2.227）
糖尿病	0.574	0.253	5.147	0.023	1.775（1.081 ~ 2.915）
HAT 评分高	1.018	0.374	7.409	0.006	2.768（1.330 ~ 5.761）
NTN-1 高	−0.258	0.105	6.038	0.014	0.773（0.629 ~ 0.949）

2.5　血清 NTN-1 及 HAT 评分预测 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的价值比较　绘制血清 NTN-1 及 HAT 评分预测 ACI 患者溶栓治疗后出血转化价值的 ROC 曲线，并计算曲线下面积（AUC），结果显示：血清 NTN-1、HAT 评分及二者联合预测 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的 AUC 分别为 0.778、0.786、0.884，二者联合优于各自单独预测效能（Z/P = 2.063/0.037、1.984/0.046），见表 5、图 1。

表 5　血清 NTN-1 及 HAT 评分预测 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的价值比较

Tab. 5　Comparison of the value of serum NTN-1 and HAT scores in predicting bleeding transformation in ACI patients after thrombolytic therapy

变　量	*Cut-off* 值	*AUC*	95% *CI*	敏感度	特异度	约登指数
NTN-1	479.44 ng/L	0.778	0.701 ~ 0.855	0.878	0.576	0.454
HAT 评分	3 分	0.786	0.714 ~ 0.859	0.780	0.760	0.541
二者联合		0.884	0.813 ~ 0.954	0.829	0.878	0.708

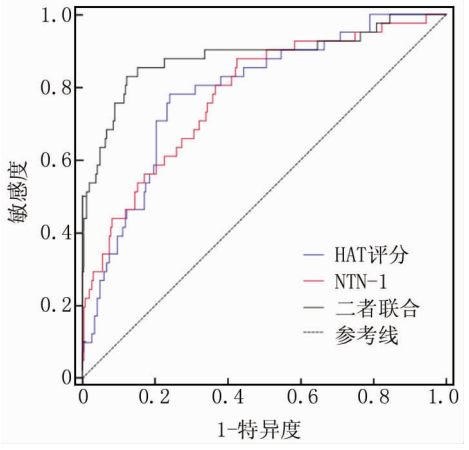


图 1　血清 NTN-1 及 HAT 评分预测 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的 ROC 曲线

Fig. 1　ROC curve of predicting bleeding transformation in ACI patients after thrombolytic therapy using serum NTN-1 and HAT scores

3　讨　论

ACI 是全球常见的危急重症，我国 ACI 的终身发病风险位居世界第一，高达 39.9%，结合我国庞大的人口基数，导致 ACI 患者数量一直居高不下，给患者家庭及国家均带来了沉重的疾病负担，如何有效防治 ACI 已成为公共卫生领域的难题[13]。出血转化是静脉溶栓治疗 ACI 的一种严重并发症，发生率在 10% ~ 48%，而较为严重的 SICH 发生率在 2% ~ 7%，尽管无症状性颅内出血占比更多，但无论哪种出血转化均会加重 ACI 患者的脑损伤，对预后以及治疗难度产生明显的影响，因此临床非常重视对出血转化的防治[14]。目前关于 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的具体机制尚未完全阐明，可能与以下几个方面密切相关：(1) 脑组织发生缺血后会激活氧化应激和炎性反应，大量释放的氧自由基和炎性因子会导致血脑屏障破坏，进而导致出血转化[15]；(2) 静脉溶栓治疗易导致凝血功能紊乱，增加出血风险，且堵塞血管实现再通后会引发缺血再灌注损伤，进而损伤血管，导致通透性发生改变，情况严重时将会发生出血事件[16]。

基线 NIHSS 评分能有效反映 ACI 在疾病早期的神经功能受损情况，其分数越高则代表患者神经功能受损越严重，这类患者通常后续的出血风险更大，Huang 等[17] 的研究证实，基线 NIHSS 评分过高是 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素，与本研究结果一致。血糖一直都是 ACI 患者入院治疗时需重点监测的指标，高血糖可通过加重缺血再灌注损伤以及阻碍血管再通影响患者的治疗效果，且有大量研究显示[18-19]，存在糖尿病或入院高血糖均可导致 ACI 患者出血转化的风险增加。HAT 评分包含了基线 NIHSS 评分、高血糖这 2 项 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素，除此之外，还结合了 CT 影像学的改变情况，因此可较好地评估 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的风险[12]。

NTN-1 的结构与细胞层黏连蛋白类似，相对分子质量约 70 kDa，在发育成熟的神经系统中广泛表达，因其具有神经修复的作用，使得 NTN-1 与 ACI 的关系引起了较多关注。Guo 等[20] 的研究显示，与健康对照者相比，ACI 患者血清 NTN-1 降低。动脉粥样硬化斑块的破裂是引发 ACI 的关键原因，相关研究显示[21]，血浆 NTN-1 水平与动脉壁炎性反应程度以及动脉粥样硬化斑块的负荷呈负相关，提示 NTN-1 可能通过影响动脉粥样硬化斑块参与 ACI 的发病过程。本研究结果提示血清 NTN-1 的表达水平与 ACI 患者溶栓治疗后出血转化风险密切相关，该指标可能主要通过以下几个方面影响出血转化的发生：(1) NTN-1 能通过激活 Kruppel 样因子 2/咬合蛋白信号通路来抑制脑微血管内皮细胞通透性的恶化，有效保护血脑屏障[22]；(2) NTN-1 具有一定的抗炎作用，可减轻脑缺血以及缺血再灌注时引起的血管内皮炎性损伤，进而降低出血转化的风险[23]。近年来血清生物标志物在疾病的诊断、预后及并发症风险评估等方面发挥着重要作用，本研究通过 ROC 分析发现，血清 NTN-1 对 ACI 患者溶栓治疗后出血转化有一定的预测价值，且其与 HAT 评分联合应用后预测价值得到了进一步的提升。

综上所述，ACI 患者溶栓治疗后出血转化的风险与血清 NTN-1 水平密切相关，血清 NTN-1 联合 HAT 评分对 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的预测价值较高。本研究尚且存在不足之处，首先病例均为在笔者医院治疗的患者，未进行多中心研究；其次出血转化组的病例数较少，在后续的研究中将对其加以完善。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

徐国栋:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;董晓莉:实施研究过程,资料搜集整理;梁晓辉:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;马良:进行文献调研与整理,论文修改

参考文献

[1] Chen L, Liu F, Tian X, et al. Impact of cerebral microbleeds on cognitive functions and its risk factors in acute cerebral infarction patients[J]. Neurol Res, 2023, 45(6): 564-571. DOI: 10.1080/01616412.2022.2164456.

[2] 凌雪辉,许文杰,秦勇,等. 急性脑梗死患者血清 miR-22-3p、NLRP3水平与炎性因子及预后不良的关系[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(1): 86-92. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.015.

[3] Chen CH, Shoamanesh A, Colorado P, et al. Hemorrhagic transformation in noncardioembolic acute ischemic stroke: MRI analysis from PACIFIC-STROKE[J]. Stroke, 2024, 55(6): 1477-1488. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.045204.

[4] Yakupoglu E, Mayda Domac F. Determination of hemorrhagic transformation risk in acute ischemic cerebrovascular disease: The relationship between ADC values and GRE hemo sequence microhemorrhage[J]. Ideggyogy Sz, 2024, 77(7-8): 255-262. DOI: 10.18071/isz.77.0255.

[5] Heo J, Sohn B. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: A never-ending endeavor[J]. Eur Radiol, 2024, 34(8): 5305-5307. DOI: 10.1007/s00330-024-10582-1.

[6] 肖悠美,孙晓静,王爱丽. 血清肝细胞生长因子联合多中心卒中调查预测模型与栓后出血评分模型量表对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化风险的预测价值分析[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(5): 107-110. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2022.05.029.

[7] Cassier PA, Navaridas R, Bellina M, et al. Netrin-1 blockade inhibits tumour growth and EMT features in endometrial cancer[J]. Nature, 2023, 620(7973): 409-416. DOI: 10.1038/s41586-023-06367-z.

[8] Luo Y, Liao S, Yu J. Netrin-1 in post-stroke neuroprotection: Beyond axon guidance cue[J]. Curr Neuropharmacol, 2022, 20(10): 1879-1887. DOI: 10.2174/1570159X20666220302150723.

[9] Chen Z, Cao T, Zhong X, et al. Association between serum netrin-1 levels and early neurological deterioration after acute ischemic stroke[J]. Front Neurol, 2022, 13: 953557. DOI: 10.3389/fneur.2022.953557.

[10] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.

[11] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(4): 252-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.003.

[12] 刘琪,张玉梅. 溶栓后出血评分的临床应用及进展[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(7): 727-732. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.07.015.

[13] Tu WJ, Zhao Z, Yin P, et al. Estimated burden of stroke in China in 2020[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(3): e231455. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1455.

[14] Prabhakaran S, Romano JG. Symptomatic hemorrhage risks in stroke thrombolysis: ADAPTing to real-world practice[J]. JAMA Neurol, 2024, 81(7): 689-691. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.1104.

[15] Arba F, Piccardi B, Palumbo V, et al. Blood-brain barrier leakage and hemorrhagic transformation: The Reperfusion Injury in Ischemic StroKe (RISK) study[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(9): 3147-3154. DOI: 10.1111/ene.14985.

[16] Honig A, Percy J, Sepehry AA, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: A quantitative systematic review[J]. J Clin Med, 2022, 11(5): 1162. DOI: 10.3390/jcm11051162.

[17] Huang P, Yi XY. Predictive role of admission serum glucose, baseline NIHSS score, and fibrinogen on hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischemic stroke[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(20): 9710-9720. DOI: 10.26355/eurrev_202310_34141.

[18] Zhang K, Luan J, Li C, et al. Nomogram to predict hemorrhagic transformation for acute ischemic stroke in Western China: A retrospective analysis[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 156. DOI: 10.1186/s12883-022-02678-2.

[19] 谭淑静,么娇子,黄蕊,等. 化痰补气活血方对 2 型糖尿病合并脑梗死患者炎性因子、凝血功能的影响及疗效分析[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7): 721-725. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.010.

[20] Guo D, Qiao Y, Li Z, et al. Decreased serum netrin-1 is associated with ischemic stroke: A case-control study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020, 30(12): 2328-2334. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.07.034.

[21] Bruikman CS, Vreeken D, Hoogeveen RM, et al. Netrin-1 and the grade of atherosclerosis are inversely correlated in humans[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(2): 462-472. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313624.

[22] Li Y, Liu C, Chen Z, et al. Netrin-1 protects blood-brain barrier (BBB) integrity after cerebral ischemia-reperfusion by activating the Kruppel-like factor 2 (KLF2)/occludin pathway[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024, 38(1): e23623. DOI: 10.1002/jbt.23623.

[23] Li K, Wang J, Chen L, et al. Netrin-1 ameliorates postoperative delirium-like behavior in aged mice by suppressing neuroinflammation and restoring impaired blood-brain barrier permeability[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 14: 751570. DOI: 10.3389/fnmol.2021.751570.

(收稿日期:2024-09-12)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 005

神经系统疾病专题

基于血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平构建急性前循环缺血性卒中患者机械取栓术后恶性脑水肿的列线图预测模型

高钟生，毕婷婷，武星，韩雪菲，刘红英，岳利英

基金项目：河北省 2023 年度医学科学研究课题计划（20232067）
作者单位：075000　河北张家口，张家口市第一医院神经内二科
通信作者：武星，E-mail：wxyx85823@163.com

【摘　要】 **目的**　基于血清 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NLRP3）、sE-选择素（sE-selectin）、细胞间黏附分子 1（ICAM-1）水平构建急性前循环缺血性卒中（AACIS）患者机械取栓术后恶性脑水肿（MBE）的列线图预测模型。**方法**　选取 2020 年 1 月—2023 年 12 月张家口市第一医院神经内二科收治的 AACIS 患者 368 例为研究对象，均给予机械取栓治疗，根据术后 72 h 是否发生 MBE 分为 MBE 组 73 例和非 MBE 组 295 例。对比 2 组血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平；采用多因素 Logistic 回归分析 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的危险因素，并构建风险列线图预测模型；受试者工作特征（ROC）曲线分析该模型预测 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的效能。**结果**　MBE 组血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平显著高于非 MBE 组（t = 13.570、11.773、8.366，P 均 < 0.001）。NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平高及入院时美国卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分高为 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的独立危险因素［OR（95% CI）= 14.391（1.575 ~ 131.481）、1.455（1.110 ~ 1.909）、1.062（1.004 ~ 1.123）、1.705（1.039 ~ 2.800）］；ROC 曲线分析结果显示，基于血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平及 NIHSS 评分构建的风险列线图预测模型的曲线下面积（AUC）为 0.980。该模型一致性指数（C-index）为 0.960，提示其预测能力较好。决策曲线显示，该模型的阈值概率范围为 0.01 ~ 0.97，其净收益率 > 0，高于 2 条无效线。**结论**　血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平高及入院时 NIHSS 评分高是 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的独立危险因素，且基于上述危险因素构建的列线图预测模型对 AACIS患者机械取栓术后 MBE 具有较好的预测价值。

【关键词】 急性前循环缺血性卒中；机械取栓术；恶性脑水肿；NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3；sE-选择素；细胞间黏附分子 1；列线图；预测模型

【中图分类号】 R743.3　　【文献标识码】 A

A nomogram prediction model for malignant brain edema after mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke was constructed based on serum levels of NLRP3, sE-selectin and ICAM-1

Gao Zhongsheng, Bi Tingting, Wu Xing, Han Xuefei, Liu Hongying, Yue Liying. Department of Neurology, Zhangjiakou First Hospital, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, *China*
Funding program: Hebei Province 2023 *Annual Medical Science Research Project Plan* (20232067)
*Corresponding author: Wu Xing, E-mail: wxyx*85823@163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To construct a nomogram prediction model for malignant brain edema (MBE) after mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke (AACIS) based on serum NOD-like receptor hot protein domain-related protein 3 (NLRP3), sE-selectin (sE-selectin) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) levels. **Methods**　Patients with acute anterior circulation ischemic stroke (receiving mechanical thrombus removal, n = 368) admitted to the Second Department of Neurology, Zhangjiakou First Hospital from January 2020 to December 2023 were selected as the study objects. According to whether MBE occurred 72 h after surgery, the patients were divided into 73 cases in the MBE group and 295 cases in the non-MBE group. Serum NLRP3, sE-selectin and ICAM-1 levels were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of MBE after mechanical thrombectomy in AACIS patients,

and the risk nomogram prediction model was constructed. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the model predicted the efficacy of MBE after mechanical thrombectomy in AACIS patients. **Results** Serum NLRP3, sE-selectin, ICAM-1 levels in the MBE group were significantly higher than those in the non-MBE group (t = 13.570, 11.773, 8.366, all P < 0.001). High NLRP3, sE-selectin, ICAM-1 levels and high NIHSS score at admission were independent risk factors for MBE in AACIS patients after mechanical thrombectomy [*OR (95% CI)* = 14.391 (1.575 – 131.481), 1.455 (1.110 – 1.909), 1.062 (1.004 – 1.123), 1.705 (1.039 – 2.800)]; ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the risk nomogram prediction model based on serum NLRP3, sE-selectin, ICAM-1 levels and NIHSS score was 0.980. The consistency index (C-index) of the model is 0.960, which indicates that the model has good prediction ability. The decision curve shows that the threshold probability of this model ranges from 0.01 to 0.97, and its net return rate is > 0, which is higher than the two invalid lines. **Conclusion** High serum NLRP3, sE-selectin, ICAM-1 levels and high NIHSS score at admission are independent risk factors for MBE after mechanical thrombectomy in AACIS patients, and the nomogram prediction model base on the above risk factors has good predictive value for MBE after mechanical thrombectomy in AACIS patients.

【Key words】 Acute anterior circulation ischemic stroke; Mechanical thrombectomy; Malignant brain edema; NLRP3; sE-selectin; ICAM-1; Nomogram; Prediction model

急性前循环缺血性卒中(acute anterior circulation ischemic stroke, AACIS)由脑部供血障碍引起,高致残率和病死率使其治疗尤为关键[1]。机械取栓作为治疗手段,能迅速恢复脑血流,但术后可能发生的恶性脑水肿(malignant brain edema, MBE)严重威胁患者预后[2-3]。MBE 可导致脑组织水肿、颅内压升高,伴头痛、恶心等症状,需早期干预[4-5]。因此,探究 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的危险因素及预测模型,对于预防和治疗 MBE 具有重要的临床意义。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)与多种炎性介质相关,通过促进炎性级联反应和介质释放,加剧缺血性卒中损伤[6-7]。sE-选择素(sE-selectin)促进白细胞与内皮细胞黏附,加剧脑血管炎性反应[8]。细胞间黏附分子 1(ICAM-1)表达增加促进炎性细胞浸润脑组织,加剧炎性反应和水肿[9]。然而,NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 在 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 中的作用尚不清楚。鉴于此,本研究分析血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平与 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的关系,并依据危险因素构建列线图预测模型,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2020 年 1 月—2023 年 12 月张家口市第一医院神经内二科收治的 AACIS 患者(接受机械取栓治疗)368 例为研究对象,根据术后 72 h 是否发生 MBE,将患者分为 MBE 组 73 例和非 MBE 组 295 例。与非 MBE 组比较,MBE 组患者入院时美国卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分高、心房颤动比例高、闭塞部位颈内动脉比例高、侧支循环评分低(P < 0.01),2 组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、高血脂、阻塞血管部位等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审核批准(KYLS2019162),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①符合急性缺血性脑卒中相关诊断标准[10],经影像学确诊,且符合前循环临床表现;②年龄 18 ~ 80 岁;③首次发病至入院时间 < 24 h;④接受机械取栓治疗。(2)排除标准:①存在脑出血或颅内占位病变;②有传染性疾病史或现存感染;③合并肿瘤;④存在多器官衰竭;⑤妊娠期;⑥近期存在手术患者。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平检测:于入院后手术前采集患者清晨空腹肘静脉血 4 ml,离心留取上清液,使用美国贝克曼公司的 DX-880 型酶标仪,在波长 450 nm 下,严格按照试剂说明书进行,以酶联免疫吸附试验检测 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平,试剂盒均购自上海科艾博生物技术有限公司。

1.3.2　MBE 诊断标准:患者在入院时及术后 72 h 内分别进行头颅 CT/MR 检查。MBE[11] 诊断:出现中线移位(松果体平面中线移位 > 5 mm 或透明隔)、神经功能恶化(NIHSS 评分增加 ≥ 2 分和/或意识水平下降)或基底池受压的影像学征象。

1.4　统计学方法　应用 SPSS 26.0 软件分析统计数据。计数资料以频数/构成比表示,比较行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;采用多因素 Logistic 回归分析患者术后 MBE 的危险因素,并以危险因素构建风险预测模型;受试者工作特征(ROC)曲线分析预测模型对患者术后 MBE 的预测效能;用 rms 包绘制列线图模型和校准曲线,利用 Rstu-

dio 中 rmda 程序包绘制临床决策曲线。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组患者血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平比较　368 例患者术后发生 MBE 73 例，发生率为 19.84%。MBE 组血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平高于非 MBE 组（$P<0.01$），见表 2。

2.2　多因素 Logistic 分析 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的独立危险因素　以 AACIS 患者机械取栓术后发生 MBE 为因变量（赋值：是 = 1，否 = 0），以心房颤动、颈内动脉闭塞发生情况（赋值：是 = 1，否 = 0），以及入院时 NIHSS 评分、侧支循环评分、血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平（连续变量，均原值输入）为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示：NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平高及入院时 NIHSS 评分高为 AACIS 患者机械取栓术后发生 MBE 的独立危险因素（$P<0.05$），见表 3。

表 2　非 MBE 组与 MBE 组 AACIS 患者血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

Tab. 2　Comparison of serum NLRP3, sE lectin, and ICAM-1 levels between the non-MBE group and the MBE group of AACIS patients

组　别	例数	NLRP3（μg/L）	sE-selectin（mmol/L）	ICAM-1（μg/L）
非 MBE 组	295	1.45 ± 0.54	25.17 ± 4.63	369.52 ± 43.57
MBE 组	73	2.47 ± 0.70	32.49 ± 5.24	412.30 ± 46.31
t 值		13.570	11.773	8.366
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3　列线图预测模型构建　根据表 3 多因素 Logistic 回归分析计算出的独立危险因素（血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平、NIHSS 评分），建立 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的风险预测列线图模型，血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平、NIHSS 评分与 Nomo 分值的具体对应关系，见图 1。

表 1　非 MBE 组与 MBE 组 AACIS 患者临床资料比较

Tab. 1　Comparison of clinical data between the non-MBE group and the MBE group of AACIS patients

项　目		非 MBE 组（$n=295$）	MBE 组（$n=73$）	χ^2/t 值	P 值
性别［例（%）］	男	130（44.07）	35（47.95）	0.356	0.551
	女	165（55.93）	38（52.05）		
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）		58.08 ± 8.82	58.93 ± 9.04	0.734	0.464
BMI（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）		24.54 ± 2.26	25.00 ± 2.45	1.531	0.127
吸烟史［例（%）］		86（29.15）	22（30.14）	0.027	0.869
饮酒史［例（%）］		93（31.53）	27（36.99）	0.794	0.373
高血压［例（%）］		123（41.69）	29（39.73）	0.094	0.760
糖尿病［例（%）］		130（44.07）	38（52.05）	1.505	0.220
高血脂［例（%）］		144（48.81）	42（57.53）	1.780	0.182
心房颤动［例（%）］		103（34.92）	36（49.32）	47.167	<0.001
阻塞血管［例（%）］	大脑中动脉	134（45.42）	37（50.68）	0.651	0.420
	大脑前动脉	161（54.58）	36（49.32）		
闭塞部位［例（%）］	颈内动脉	72（24.41）	28（38.36）	48.384	<0.001
	大脑中动脉	223（75.59）	45（61.64）		
入院时 NIHSS 评分（$\bar{x}\pm s$，分）		15.66 ± 4.32	22.33 ± 4.58	11.670	<0.001
侧支循环评分（$\bar{x}\pm s$，分）		2.51 ± 0.75	2.25 ± 0.78	3.826	<0.001

表 3　多因素 Logistic 分析 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的独立危险因素

Tab. 3　Multivariate Logistic analysis of independent risk factors for MBE after mechanical thrombectomy in AACIS patients

项　目	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	OR（95% CI）
NLRP3 高	2.667	1.129	5.581	0.018	14.391（1.575 ~ 131.481）
sE-selectin 高	0.375	0.138	7.356	0.007	1.455（1.110 ~ 1.909）
ICAM-1 高	0.060	0.029	4.404	0.036	1.062（1.004 ~ 1.123）
心房颤动	2.954	1.520	3.779	0.052	19.191（0.976 ~ 377.298）
颈内动脉闭塞	2.145	1.232	3.029	0.082	8.543（0.763 ~ 95.651）
入院时 NIHSS 评分高	0.534	0.253	4.451	0.035	1.705（1.039 ~ 2.800）
侧支循环评分高	−0.257	0.632	0.164	0.685	0.774（0.224 ~ 2.673）

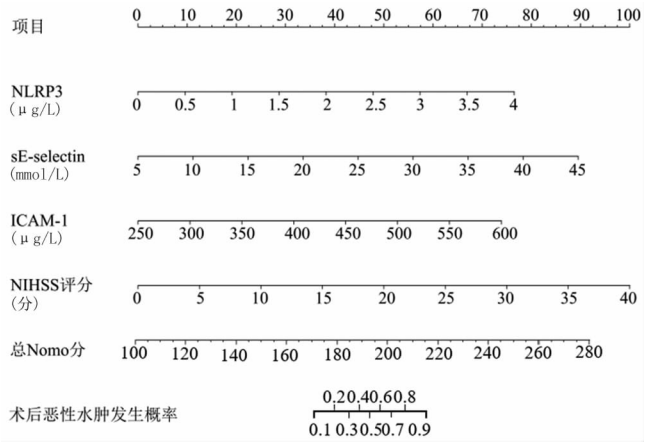


图 1　AACIS 患者机械取栓术后 MBE 发生风险的列线图

Fig. 1　Column chart of MBE risk after mechanical thrombectomy in AACIS patients

2.4　AACIS 患者机械取栓术后 MBE 风险预测模型分析　以 AACIS 患者机械取栓术后是否发生 MBE 为状态变量，分别将血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平、入院时 NIHSS 评分及列线图预测模型指标作为检验变量，建立/绘制 ROC 曲线分析各项模型的区分度，并计算曲线下面积（AUC），结果显示，血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平、NIHSS 评分及列线图预测模型的 AUC 分别为 0.870、0.859、0.750、0.863、0.980，其中风险列线图预测模型价值最高，见表 4、图 2。Bootstrap 法（B = 1 000）对列线图预测模型进行内部验证显示，Bias-corrected 预测曲线与 Ideal 线基本重合，一致性指数（C-index）为 0.960，该模型有较好的预测能力，见图 3。决策曲线显示，该模型的阈值概率范围为 0.01 ~ 0.97，其净收益率 > 0，高于 2 条无效线，见图 4。

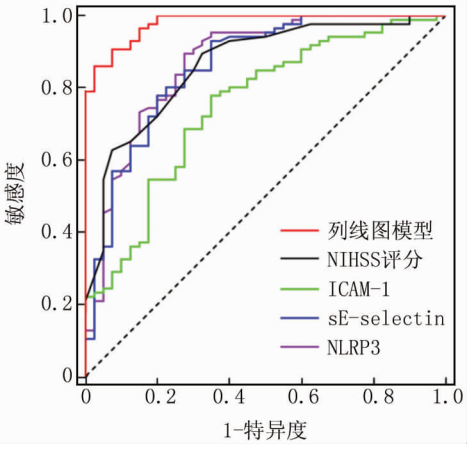


图 2　AACIS 患者机械取栓术后 MBE 风险预测多模型 ROC 曲线

Fig. 2　ROC curve of multiple models for predicting MBE risk after mechanical thrombectomy in AACIS patients

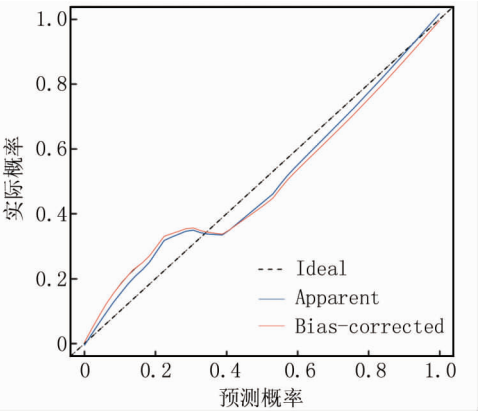


图 3　列线图风险预测模型的校准曲线

Fig. 3　Calibration curve of the column chart risk prediction model

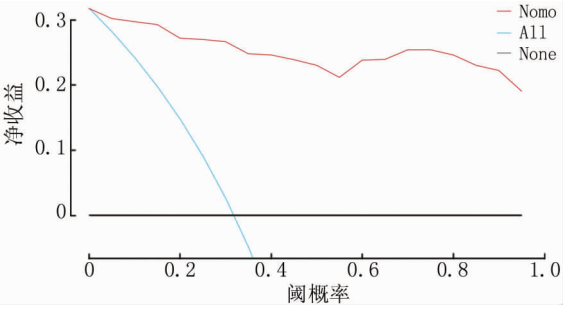


图 4　列线图风险预测模型的决策曲线

Fig. 4　Decision curve of the line chart risk prediction model

表 4　AACIS 患者机械取栓术后 MBE 风险预测模型分析

Tab. 4　Analysis of MBE risk prediction model for AACIS patients after mechanical thrombectomy

检验变量	*cut-off* 值	*AUC*	95% *CI*	敏感度	特异度	约登指数
NLRP3	2.095 μg/L	0.870	0.798 ~ 0.942	0.725	0.895	0.620
sE-selectin	31.245 mmol/L	0.859	0.786 ~ 0.932	0.650	0.930	0.580
ICAM-1	403.835 μg/L	0.750	0.659 ~ 0.842	0.650	0.779	0.429
入院时 NIHSS 评分	20.5 分	0.863	0.795 ~ 0.931	0.675	0.895	0.570
列线图模型	0.845	0.980	0.962 ~ 0.998	0.860	0.975	0.835

3　讨　论

AACIS 是由血管阻塞引起的脑部供血不足，导致脑组织坏死和随后的炎性反应，可能诱发脑水肿[12]。机械取栓术虽能恢复脑部血流，但部分患者术后易发生 MBE，表现为颅内压急剧升高和神经功能迅速恶化[13]。MBE 还会影响患者的康复和预后，增加致残率和病死率。因此，预防和治疗机械取栓术后 MBE 对于 AACIS 患者具有重要意义。本研究发现，368 例接受机械取栓治疗的 AACIS 患者术后发生 MBE 73 例，发生率为 19.84%，与靳涛等[14]的研究结果（21.39%）接近，提示 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 发生率较高。

本研究结果显示，NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平高及入院时 NIHSS 评分高为 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的独立危险因素。NLRP3 是一种与炎性反应密切相关的蛋白，属于 NLR 家族成员之一[15]。在 AACIS患者中，NLRP3 水平升高可能意味着患者正在经历剧烈的炎性反应。这种炎性反应可能由脑组织损伤、缺血再灌注过程和感染等多种因素引发[16]。相关指南发现[10]，炎性反应在卒中患者病情发展中起着重要作用，不仅导致脑组织损伤，还可能影响脑组织修复过程，尤其在 MBE 的发生机制中占据重要地位。NLRP3通过调控炎性反应相关细胞因子的成熟和释放，加剧了炎性反应的程度，可能促进 MBE 的形成和发展[17]。sE-selectin 是一种黏附分子，在炎性反应中扮演着关键角色。它可通过参与白细胞和血管内皮细胞迁移、黏附过程，进而引发炎性反应和组织损伤[18]。Pawelczyk 等[19]研究表明，sE-selectin 水平升高通常与炎性反应的强度和组织损伤的程度相关。在 AACIS 患者中，由于脑部血管的阻塞或血流减少，会导致脑组织缺血和缺氧。这种状况会引发炎性反应。高水平的 sE-selectin 可能引发炎性反应参与 AACIS 患者 MBE 的形成和发展。Mechtouff 等[20]研究发现，在白细胞与血管内皮细胞黏附过程中，机体血管通透性增加，使血浆和其他液体更容易渗透到脑组织中，从而促进脑水肿的发生。张琦等[21]研究还发现，sE-selectin 还可能诱导其他炎性介质的释放，如 IL-1β 和 IL-8 等，这些介质可进一步加剧炎性反应和组织损伤的程度。ICAM-1 主要参与白细胞与内皮细胞之间的黏附过程，当 AACIS 患者进行机械取栓术治疗时，虽然手术能够恢复脑部血流，但术后的再灌注损伤也可能进一步加剧脑组织的炎性反应[22]。这种加剧的炎性反应会导致 ICAM-1 的水平进一步升高，从而促进白细胞在缺血区域的浸润，释放大量的炎性介质和细胞毒性物质，进一步加剧脑组织的损伤和水肿[23]。在 AACIS 患者中，研究表明高 ICAM-1 水平可能与 MBE 的发生有关。MBE 是一种严重的并发症，可导致颅内压增高、脑组织损伤和神经功能障碍。ICAM-1 的升高可能导致白细胞在脑血管内壁的大量聚集，加剧炎性反应，最终导致脑水肿的形成[24]。NIHSS 评分可用于评估患者的神经功能状况，是评估 AACIS 患者神经功能缺损程度的重要工具[25-27]。NIHSS 评分越高，表明患者的神经功能缺损程度越严重，提示患者发生 MBE 的风险较高。在 AACIS 患者中，神经功能缺损的程度与炎性反应的强度和组织损伤的程度密切相关。Wilkinson 等[28]研究表明，当神经功能缺损严重时，炎性反应也可能更为剧烈，导致血管通透性增加，血浆和其他液体更容易渗透到脑组织中，从而促进 MBE 的形成和发展。此外，高 NIHSS 评分还可能影响患者的预后和康复。神经功能缺损程度较重的患者可能需要更长时间的治疗和康复期，并且可能会出现更高的致残率和病死率。因此，高 NIHSS 评分不仅可能提示患者发生 MBE 的风险增加，还可能影响患者的整体预后和康复效果。

ROC 曲线分析结果显示，血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1、NIHSS 评分及列线图模型对 AACIS 患者机械取栓后 MBE 预测均有价值。而列线图模型 AUC 最高（0.980），预测能力最佳。内部验证 C-index 为 0.960，确认其具有高效能。决策曲线表明，模型在广泛阈值内净收益显著，优于无效线，临床风险—收益比优越。

4　结　论

入院时 NIHSS 评分高和血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平高是 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的危险因素，且基于独立危险因素构建的列线图预测模型对患者术后 MBE 的预测价值较高。然而，本研究样本量相对较小，未能充分考虑患者的遗传、环境等因素对结果的影响，未来应进一步扩大样本量，完善相关因素的分析，提高预测模型的精确度和可靠性。同时，针对这些独立危险因素，探索有效的干预措施，降低患者术后 MBE 的发生率，提高患者的生活质量和预后。此外，本研究未对血清 NLRP3、sE-selectin、ICAM-1 水平进行动态监测和观察，有待后续进一步探讨 3 项指标动态变化过程与 AACIS 患者机械取栓术后 MBE 的关系。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

高钟生：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写，论文修改；毕婷婷、岳利英：进行数据统计，统计学分析；武星：提出研究思路，分析试验数据，论文审核；韩雪菲、刘红英：实施研究过

程,资料搜集整理

参考文献

[1] Walter K. What is acute ischemic stroke[J]. JAMA, 2022, 327(9): 885. DOI: 10.1001/jama.2022.1420.

[2] Jadhav AP, Desai SM, Jovin TG. Indications for mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Current guidelines and beyond [J]. Neurology, 2021, 97(20 Suppl 2): S126-S136. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012801.

[3] 梁炳松,张岐平,李育英,等. 急性前循环大血管闭塞机械取栓术术后患者发生恶性脑水肿的影响因素及其预测价值[J]. 广西医学, 2024, 46(9): 1336-1341. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2024.09.08.

[4] 李威,李曾仕,李曦,等. 高血压脑出血大鼠脑组织 TLR4、AQP-4、NO 表达的变化及与脑水肿的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(9): 1625-1629. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.005.

[5] Shi JQ, Wu H, Dong Z, et al. Automated quantitative lesion water uptake in acute stroke is a predictor of malignant cerebral edema[J]. Eur Radiol, 2022, 32(4): 2771-2780. DOI: 10.1007/s00330-021-08443-2.

[6] 苗野,隋昕,孙伟明. 阿托伐他汀对高血压脑出血患者脑水肿、神经功能及 IL-33 水平的影响[J]. 锦州医科大学学报, 2024, 45(1): 53-57. DOI: 10.13847/j.cnki.lnmu.2024.01.007.

[7] 刘波,丁小连,单昊宇,等. 基于 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡探讨针康法对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠的影响[J]. 针灸临床杂志, 2024, 40(1): 83-89. DOI: 10.19917/j.cnki.1005-0779.024015.

[8] 黄志新,侯华娟,周小龙,等. 缺血性卒中患者血清 sE-选择素水平与脑微出血的相关性研究[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(9): 936-939. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2014.09.010.

[9] 秦霜,吴恒,王根强,等. CT"李琦岛征"联合血清 TGF-β_1、ICAM-1、NLR 对脑出血患者预后的预测价值[J]. 实用放射学杂志, 2023, 39(11): 1747-1750, 1759. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2023.11.002.

[10] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.

[11] 王蔺涵,赵笑林,许嘉玮,等. 急性缺血性卒中患者恶性脑水肿的预测因素和预测量表[J]. 国际脑血管病杂志, 2022, 30(9): 684-688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2022.09.008.

[12] Rigual R, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Management of acute ischemic stroke[J]. Med Clin (Barc), 2023, 161(11): 485-492. DOI: 10.1016/j.medcli.2023.06.022.

[13] Zhang L, Li J, Yang B, et al. The risk and outcome of malignant brain edema in post-mechanical thrombectomy: Acute ischemic stroke by anterior circulation occlusion[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 435. DOI: 10.1186/s40001-023-01414-x.

[14] 靳涛,张晓雷. 血清 PCT, CRP, PTX3 水平与急性前循环脑卒中患者机械取栓术后恶性脑水肿的关系[J]. 山东医药, 2023, 63(25): 76-79. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.25.020.

[15] Dower A, Mulcahy M, Maharaj M, et al. Surgical decompression for malignant cerebral edema after ischemic stroke: Cochrane review [J]. Stroke, 2023, 54(12): e500-e502. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.042260.

[16] Wang Y, Huang H, He W, et al. Association between serum NLRP3 and malignant brain edema in patients with acute ischemic stroke [J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 341. DOI: 10.1186/s12883-021-02369-4.

[17] 王丽轩,贾建普,洪震,等. 血清 NT-proBNP、NLRP3 水平与急性缺血性卒中患者恶性脑水肿的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(22): 11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.22.003.

[18] 任占芬,郑学军,罗寰,等. IL-17A、sICAM-1 及 sE-选择素与 RA 患者疾病活动度及疗效的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(7): 1098-1101, 1105. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2021.07.020.

[19] Pawelczyk M, Glabiński A, Kaczorowska B, et al. sP- and sE-selectin in stroke patients with metabolic disorders[J]. Neurol Neurochir Pol, 2018, 52(5): 599-605. DOI: 10.1016/j.pjnns.2018.08.004.

[20] Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, et al. Association of interleukin-6 levels and futile reperfusion after mechanical thrombectomy [J]. Neurology, 2021, 96(5): e752-e757. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011268.

[21] 张琦,刘汉臣,王杰斌. 脑梗死急性期患者血清 PAI-1、ICAM-1 和 GMP-140 的水平变化及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(4): 585-588. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2022.04.013.

[22] 王浩,白璇,蔺慕会. 急性缺血性脑卒中患者认知功能改变与血清 ICAM-18-iso-PGF2α 表达水平的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(1): 46-51. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2022.0011.

[23] 范春红,廖春燕,罗琳,等. 血清 ICAM-1、CRP 及 MCP-1 水平与阿替普酶静脉溶栓脑卒中患者预后的关系[J]. 西部医学, 2023, 35(4): 548-552. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.04.016.

[24] 王栋,白雪蕾,吴环立. 急性期脑出血患者血清 MMP-2 ICAM-1 与 IL-6 TNF-α 水平和脑水肿的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(12): 1336-1341. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.12.187.

[25] 刘源,刘星,禹红,等. 急性缺血性脑卒中患者血清 CKLF1、claudin-5 预测溶栓后出血转化的价值及与短期预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(9): 902-908. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.002.

[26] Sharma D, Gandhi N. Role of Platelet to lymphocyte ratio (PLR) and its correlation with NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) for prediction of severity in patients of acute ischemic stroke [J]. J Assoc Physicians India, 2021, 69(1): 56-60. DOI: 10.18535/jmscr/v11i3.06.

[27] 杨洁,谢小华,连万成,等. 急性缺血性脑梗死静脉溶栓后出血转化风险预测模型的构建[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(4): 371-376. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.008.

[28] Wilkinson B, Delic J, Igneri L, et al. Oral glyburide for the prevention of cerebral edema in acute ischemic stroke[J]. World Neurosurg, 2024, 186: e608-e613. DOI: 10.1016/j.wneu.2024.04.013.

(收稿日期:2024-08-16)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 006

神经系统疾病专题

血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平联合颅内压和脑组织氧分压监测在创伤性脑损伤患者预后中的价值

王文，郑从波，胡芳宝，窦红杰，凌林，王德强

基金项目：上海市奉贤区科委科技发展基金项目（奉科 20221401）
作者单位：201400　上海，上海交通大学附属第六人民医院南院/上海市奉贤区中心医院重症医学科
通信作者：胡芳宝，E-mail：fyshh@163.com

【摘　要】 **目的**　探讨血清通道蛋白 4（AQP4）、高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）、纤维蛋白原样蛋白 2（FGL2）水平联合颅内压和脑组织氧分压（$PbtO_2$）监测在创伤性脑损伤（TBI）患者预后中的价值。**方法**　选取 2022 年 5 月—2024 年 5 月上海交通大学附属第六人民医院南院/上海市奉贤区中心医院重症医学科诊治的 TBI 患者 128 例为研究对象，根据患者治疗后随访 3 个月预后情况，将其分为预后不良组（$n=38$）、预后良好组（$n=90$）。采用 ELISA 法检测血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平；Spearman 法分析 TBI 不同预后患者颅内压、$PbtO_2$、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 与格拉斯哥昏迷量表（GCS）评分的相关性；运用 ROC 曲线分析颅内压、$PbtO_2$ 联合血清 AQP4、HMGB1、FGL2 对 TBI 患者预后的预测价值。**结果**　预后不良组患者颅内压高于预后良好组，GCS 评分、$PbtO_2$ 值显著低于预后良好组（$t/P=7.491/<0.001$、$9.882/<0.001$、$7.215/<0.001$）。预后不良组血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平明显高于预后良好组（$t/P=7.106/<0.001$、$7.642/<0.001$、$7.383/<0.001$）；患者 $PbtO_2$ 与 GCS 评分呈显著正相关（$r/P=0.523/<0.001$），而颅内压、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 与 GCS 评分呈显著负相关（$r/P=-0.515/<0.001$、$-0.492/<0.001$、$-0.617/<0.001$、$-0.569/<0.001$）；血清 AQP4、HMGB1、FGL2、颅内压、$PbtO_2$ 及五者联合预测 TBI 患者预后的曲线下面积（AUC）分别为 0.882、0.876、0.817、0.825、0.756、0.969，五者联合优于各自单独预测 TBI 患者预后的价值（$Z/P=2.803/0.005$、$2.769/0.006$、$3.543/<0.001$、$3.269/0.001$、$3.956/<0.001$）。**结论**　TBI 患者颅内压、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平显著升高，$PbtO_2$ 显著降低，与患者预后有着紧密联系，联合检测对 TBI 患者预后有更高的预测价值。

【关键词】 创伤性脑损伤；脑组织氧分压；通道蛋白 4；高迁移率族蛋白 B1；纤维蛋白原样蛋白 2；预后
【中图分类号】 R651.1+5　　【文献标识码】 A

The value of serum AQP4, HMGB1, FGL2 levels combined with intracranial pressure and partial brain oxygen pressure monitoring in the prognosis of patients with traumatic brain injury

Wang Wen, Zheng Congbo, Hu Fangbao, Dou Hongjie, Ling Lin, Wang Deqiang. Department of Intensive Care Medicine, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital South Campus/Shanghai Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, *China*
Funding program: Science and Technology Development Fund Project of Fengxian District Science and Technology Commission of Shanghai (Fengke 20221401)
*Corresponding author: Hu Fangbao, E-mail: fyshh@*163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the prognostic value of serum aquaporin 4 (AQP4), high mobility group protein B1 (HMGB1), and fibrinogen-like protein 2 (FGL2) levels combined with intracranial pressure and partial brain oxygen pressure ($PbtO_2$) monitoring in patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods**　A total of 128 TBI patients treated and treated in the South Hospital of the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University/Shanghai Fengxian District Central Hospital from May 2022 to May 2024 were selected as the study objects. According to the prognosis of the patients after 3 months of follow-up, they were divided into the poor prognosis group ($n=38$) and the good prognosis group ($n=90$). ELISA method was applied to detect the expression levels of serum AQP4, HMGB1, and FGL2. Spearman method was applied to analyze the correlation between intracranial pressure, $PbtO_2$, serum AQP4, HMGB1, FGL2 and Glasgow Coma Scale (GCS) scores in patients with different prognoses of TBI. ROC curve was applied to analyze the predictive value of intracranial pressure, $PbtO_2$ combined with serum AQP4, HMGB1, and FGL2 for the prognosis of TBI patients. **Results**　The intracranial pressure value in the poor prognosis group was prominently higher than that in the good prognosis

group, and the GCS score and $PbtO_2$ value were obviously lower than those in the good prognosis group (t/P = 7.491/ < 0.001, 9.882/ < 0.001, 7.215/ < 0.001). The levels of serum AQP4, HMGB1, and FGL2 in the poor prognosis group were prominently higher than those in the good prognosis group (t/P = 7.106/ < 0.001, 7.642/ < 0.001, 7.383/ < 0.001). There was a significant positive correlation between $PbtO_2$ and GCS score, while there was a significant negative correlation between intracranial pressure, serum AQP4, HMGB1, FGL2 and GCS score (r/P = 0.523/ < 0.001, − 0.515/ < 0.001, − 0.492/ < 0.001, − 0.617/ < 0.001, − 0.569/ < 0.001). The area under the curve (AUC) of serum AQP4, HMGB1, FGL2, intracranial pressure, $PbtO_2$ and the five combined in predicting the prognosis of TBI patients were 0.882, 0.876, 0.817, 0.825, 0.756 and 0.969, respectively. The combined value of the five was superior to that of each alone in predicting the prognosis of TBI patients (Z/P = 2.803/0.005, 2.769/0.006, 3.543/ < 0.001, 3.269/0.001, 3.956/ < 0.001). **Conclusion**　The intracranial pressure, serum AQP4, HMGB1, and FGL2 levels in TBI patients are obviously elevated, while $PbtO_2$ is prominently reduced. They are closely related to prognosis, and combined detection has higher predictive value for the prognosis of TBI patients, providing certain reference for clinical application.

【Key words】　Traumatic brain injury; Partial brain oxygen pressure; Aquaporin 4; High mobility group protein B1; Fibrinogen-like protein 2; Prognosis

创伤性脑损伤(traumatic brain injuries, TBI)是外部机械力对大脑造成的损伤,也是导致残疾及死亡的主要因素之一[1]。但至今为止 TBI 患者的预后恢复经济压力较大,且病死率仍较高[2-3]。因此,临床上急需寻找敏感性指标辅助准确评估、及早诊治和改善预后。目前,临床上颅内压及脑组织氧分压(partial pressure of brain tissue oxygen, $PbtO_2$)监测的应用在 TBI 患者预后的评判中发挥重要作用[4-5]。水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP4)是一种选择性膜结合水通道,在脑水肿中扮演重要角色[6]。高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)是一种原型损伤相关分子模式蛋白,在感染、内毒素血症、缺氧、缺血再灌注事件以及脑损伤中发挥重要作用[7-8]。纤维蛋白原样蛋白 2(fibrinogen-like protein 2, FGL2)是一种多效性免疫调节细胞因子,通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路增强巨噬细胞的促炎活性,在一些炎性疾病中发挥重要作用[9]。目前有关颅内压、$PbtO_2$ 联合血清 AQP4、HMGB1、FGL2 在 TBI 患者预后中的研究报道较少,因此,本研究经过监测颅内压、$PbtO_2$ 以及测定血清 AQP4、HMGB1、FGL2 表达水平,进一步分析其在 TBI 患者预后中的价值,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2022 年 5 月—2024 年 5 月上海交通大学附属第六人民医院南院/上海市奉贤区中心医院重症医学科诊治的 TBI 患者 128 例为研究对象,男 69 例,女 59 例,年龄 22 ~ 67(45.64 ± 10.25)岁;体质量指数(body mass index, BMI)19 ~ 26(22.47 ± 2.36)kg/m^2;根据格拉斯哥预后(Glasgow outcome scale, GOS)评分标准分为预后良好组(n = 90)、预后不良组(n = 38)。2 组患者性别、年龄、BMI、高脂血症、糖尿病、高血压、受伤原因、损伤类型、受伤至入院时间比较,差异均无统计学意义(P > 0.05),预后不良组格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分显著低于预后良好组(P < 0.01),见表 1。本研究已通过医院伦理委员会审批(2022SH-KY-16-03),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研究对象均符合 TBI 相关诊断标准[10],并经颅脑 CT 等影像学手段确诊;②临床资料完整;③发病到入院时间 < 6 h,均接受手术治疗。(2)排除标准:①合并其他重要器官损伤者;②伴有凝血功能异常及免疫系统障碍者;③有过头部外伤史及重要器官功能异常者;④伴有精神障碍及认知功能异常者;⑤伴有其他恶性肿瘤及拒绝研究者。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　颅内压、$PbtO_2$ 监测:于患者术中置入颅内压、$PbtO_2$ 监测探头,采用颅内压监护仪(北京万特福医疗器械有限公司,型号:WTF-ICP-M)监测颅内压,采用 $PbtO_2$ 检测系统(北京拜安吉科技有限公司,型号:OxyLiteTM)监测 $PbtO_2$,术后持续监测 7 d。

1.3.2　血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平测定:于患者入院当日抽取空腹静脉血 4 ~ 5 ml,离心留取血清,放入 −20℃ 环境下储存。以酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 AQP4(南京万木春生物科技有限公司试剂盒,货号:WM-YX11140)、HMGB1(上海谷研实业有限公司试剂盒,货号:GOY-D7172)、FGL2(上海慧颖生物科技有限公司试剂盒,货号:DECO0157)水平。

1.3.3　GCS 评分:入院后应用 GCS 评分[11]评估患者病情程度, GCS 评分共计 15 分,3 ~ 8 分为重度,9 ~ 12 分为中度,13 ~ 15 分为轻度,分值越低代表病情越严重。

表 1　预后不良组、预后良好组创伤性脑损伤患者临床资料比较

Tab. 1　Comparison of clinical data between patients with traumatic brain injury in the poor prognosis group and the good prognosis group

项　目		预后良好组(n=90)	预后不良组(n=38)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	48(53.33)	21(55.26)	0.040	0.841
	女	42(46.67)	17(44.74)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		45.38±10.53	46.27±10.92	0.432	0.666
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m^2)		22.46± 2.32	22.51± 2.35	0.111	0.912
糖尿病[例(%)]		14(15.56)	7(18.42)	0.160	0.689
高血压[例(%)]		15(16.67)	9(23.68)	0.864	0.353
高脂血症[例(%)]		12(13.33)	8(21.05)	1.208	0.272
受伤原因[例(%)]	高空坠落	17(18.89)	6(15.79)	1.360	0.507
	车祸	65(72.22)	26(68.42)		
	打击伤	8(8.89)	6(15.79)		
损伤类型[例(%)]	硬膜外血肿	14(15.56)	8(21.05)	0.896	0.639
	硬膜下血肿	21(23.33)	10(26.32)		
	脑挫裂伤合并颅内血肿	55(61.11)	20(52.63)		
受伤至入院时间($\bar{x}\pm s$, h)		2.18±0.63	2.36±0.67	1.449	0.150
GCS 评分($\bar{x}\pm s$,分)		10.36±1.95	7.05±1.03	9.882	<0.001

1.3.4　预后评估:患者入院治疗后随访 3 个月,根据 GOS 评分[12]判定患者预后情况,其中死亡为 1 分,植物人为 2 分,重度残疾为 3 分,轻度残疾为 4 分,恢复良好为 5 分。患者评分 >3 分归为预后良好,评分≤3 分归为预后不良。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 25.0 软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较行 χ^2 检验;采用 Spearman 法分析 TBI 不同预后患者颅内压、$PbtO_2$、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 与 GCS 评分的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 AQP4、HMGB1、FGL2 联合颅内压、$PbtO_2$ 对 TBI 患者预后的预测价值。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组颅内压、$PbtO_2$ 值比较　预后不良组颅内压值高于预后良好组,$PbtO_2$ 值显著低于预后良好组,2 组比较差异有统计学意义(P 均 <0.01),见表 2。

表 2　预后不良组与预后良好组 TBI 患者颅内压、$PbtO_2$ 值比较　($\bar{x}\pm s$,mmHg)

Tab. 2　Comparison of intracranial pressure and $PbtO_2$ values between TBI patients with poor prognosis and those with good prognosis

组　别	例数	颅内压	$PbtO_2$
预后良好组	90	17.36±3.21	24.68±5.52
预后不良组	38	22.13±3.48	17.43±4.31
t 值		7.491	7.215
P 值		<0.001	<0.001

2.2　2 组血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平比较　预后不良组血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 3　预后不良组和预后良好组 TBI 患者血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平比较　($\bar{x}\pm s$,μg/L)

Tab. 3　Comparison of serum AQP4, HMGB1, and FGL2 levels in TBI patients with poor prognosis and good prognosis

组　别	例数	AQP4	HMGB1	FGL2
预后良好组	90	176.75±32.16	10.83±2.95	195.29±24.42
预后不良组	38	227.21±45.83	15.28±3.15	237.62±39.45
t 值		7.106	7.642	7.383
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3　TBI 患者颅内压、$PbtO_2$、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 与 GCS 评分的相关性　经 Spearman 法相关性分析显示,患者 $PbtO_2$ 与 GCS 评分呈显著正相关(r/P = 0.523/ <0.001),而颅内压、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 与 GCS 评分呈显著负相关(r/P = −0.515/ <0.001、−0.492/ <0.001、−0.617/ <0.001、−0.569/ <0.001)。

2.4　血清 AQP4、HMGB1、FGL2 联合颅内压、$PbtO_2$ 对 TBI 患者预后的预测价值　绘制血清 AQP4、HMGB1、FGL2 联合颅内压、$PbtO_2$ 对 TBI 患者预后预测价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 AQP4、HMGB1、FGL2、颅内压、$PbtO_2$ 及五者联合预测 TBI 患者预后的 AUC 分别为 0.882、0.876、0.817、0.825、0.756、0.969,五者联合优于各自单独预测 TBI 患者预后的价值(Z/P = 2.803/0.005、2.769/0.006、3.543/ <0.00、3.269/0.001、3.956/ <0.001),见表 4 和图 1。

表 4　血清 AQP4、HMGB1、FGL2 联合颅内压、$PbtO_2$ 对 TBI 患者预后的预测价值比较

Tab. 4　Comparison of the predictive value of serum AQP4, HMGB1, FGL2 combined with intracranial pressure and $PbtO_2$ for the prognosis of TBI patients

变　量	最佳截断值	*AUC*	95% *CI*	敏感度	特异度	Youden 指数
颅内压	19.49 mmHg	0.882	0.813 ~ 0.932	0.868	0.744	0.613
$PbtO_2$	20.04 mmHg	0.876	0.806 ~ 0.928	0.816	0.811	0.627
AQP4	219.67 μg/L	0.817	0.739 ~ 0.880	0.632	0.911	0.543
HMGB1	13.03 μg/L	0.825	0.748 ~ 0.886	0.763	0.822	0.585
FGL2	228.06 μg/L	0.756	0.672 ~ 0.827	0.605	0.856	0.461
五者联合		0.969	0.922 ~ 0.991	0.947	0.889	0.836

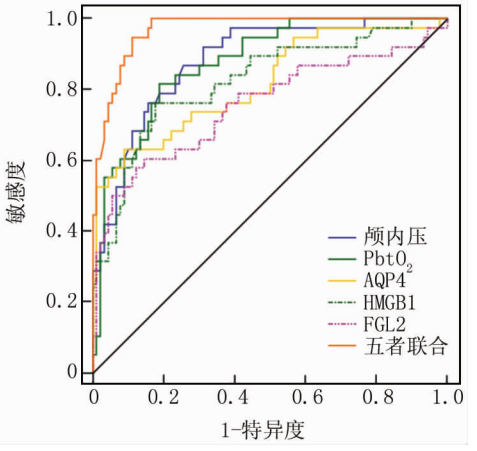


图 1　血清 AQP4、HMGB1、FGL2 联合颅内压、$PbtO_2$ 预测 TBI 患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1　ROC curve of predicting the prognosis of TBI patients using serum AQP4, HMGB1, FGL2 combined with intracranial pressure and $PbtO_2$

3　讨　论

TBI 是由外部力量对头部造成的脑实质损伤，是一种死亡率高的疾病，也是导致死亡或终身残疾的主要原因之一[13-14]。TBI 的致病机制可能是通过旋转力、直接力以及剪切力破坏大脑内的正常细胞功能，其中旋转力会破坏大脑白质束内的轴突，继而导致弥漫性轴突损伤，造成局部肿胀，从而减慢信号传输，影响神经功能，出现认知障碍等预后不良结局[15]。然而，TBI 患者的预后发展状况与病情严重程度有着紧密联系，因此，尽快寻找敏感的有效指标监测评估病情程度及预后状况，对提高患者生存率和改善预后有一定参考依据。

颅内压监测现在被视为许多危及生命的脑损伤临床护理不可或缺的一部分，如严重的 TBI、蛛网膜下腔出血和恶性脑卒中等，不仅可用于警告不断扩大的颅内占位性病变，预防或治疗脑疝事件以及阻碍营养物质输送到大脑的压力升高，还有助于计算脑灌注压和评估脑血管自动调节状态，并且在患者预后的发展中可能发挥关键作用[16-17]。Robba 等[18]报道，在接受颅内压监测的脑损伤患者的 6 个月病死率低于未接受监测的患者，且颅内压监测与患者预后发展结局显著相关，提示在脑损伤患者中进行颅内压监测对患者的预后良好发展有促进作用，与本研究结果相似。本研究中，TBI 预后不良患者颅内压值显著高于预后良好患者，其与 GCS 评分呈显著负相关，提示监测颅内压可反映 TBI 患者病情程度及预后发展情况，对 TBI 患者预后有一定的预测价值。$PbtO_2$ 是 TBI 的一种脑监测方式，基于近红外光谱的区域脑血氧饱和度可以无创检查脑氧含量，并具有高空间分辨率的潜力，通过评估 $PbtO_2$ 对改善 TBI 预后结局提供一定参考[19]。Svedung 等[20]研究发现，在 TBI 患者中进行 $PbtO_2$ 监测，结果显示 $PbtO_2$ 较低值与 TBI 患者的预后不良结局呈显著性相关，提示监测 $PbtO_2$ 值有利于评估 TBI 患者的预后发展结局。本研究发现，TBI 预后不良患者 $PbtO_2$ 值显著低于预后良好患者，其与 GCS 评分呈显著正相关，提示监测 $PbtO_2$ 变化值与 TBI 患者病情程度及预后状况有着紧密联系。当 $PbtO_2$ 值低于 20.04 mmHg 时，提示 TBI 患者发生预后不良的可能性较高，医生应尽快做好预防措施，尽量避免预后不良的发生。

AQP4 可调节星形胶质细胞炎性因子的释放，其水平增加可以激活星形胶质细胞，导致炎性因子的分泌，进而降低星形胶质细胞对神经元的支持功能，从而使神经元容易受到炎性因子的影响，促进脑损伤疾病的发生，并且在脑水肿形成过程中起着至关重要的作用[21-22]。宋婷等[23]研究发现，脑损伤预后不良患者 AQP4 水平显著高于预后良好组，且患者病情程度越严重 AQP4 水平越高，提示 AQP4 水平对脑损伤患者有一定预测效能。本研究发现，TBI 预后不良患者血清 AQP4 水平高于预后良好患者，其与 GCS 评分呈显著负相关，提示血清 AQP4 水平与 TBI 患者病情发展及预后状况密切相关，对 TBI 患者预后不良有较好的预测价值。HMGB1 是一种重要的炎性介质，而脑损伤会导致 HMGB1 易位和分泌，激活神经胶质细胞，触发广泛的神经元死亡，这使其成为神经炎性反应的“主开关”，细胞外 HMGB1 激活并触发涉及核因子-κB 通路的信号级联反应，导致大量炎性细胞因子表达并启动炎性反应的级联扩增，通过阻断 HMGB1/NF-κB 信号通路减少 TBI 后的炎性反应来提供神经保护[24-26]。本研究发现，TBI 预后不良患者血清 HMGB1 水平高于

预后良好患者,其与 GCS 评分呈显著负相关,提示血清 HMGB1 高表达水平对 TBI 预后有较大影响。FGL2 是纤维蛋白原超家族的一员,能够产生促凝血活性,炎性细胞因子可诱导 FGL2 表达,FGL2 还可以通过凝血酶原活化和纤维蛋白沉积促进细胞因子的释放,炎性反应和凝血共存并相互作用,可能导致多种疾病的发展,已被证明其变化与急性脑缺血再灌注损伤、脑出血和 TBI 等脑部疾病密切相关[27-28]。钟琦等[29]研究发现,TBI 患者血清 FGL2 水平与 GCS 评分呈负相关,且血清 FGL2 水平预测 TBI 患者预后的 AUC 为 0.621,提示血清 FGL2 水平对 TBI 患者预后有一定的预测效能,与本研究结果类似。本研究发现,TBI 预后不良患者血清 FGL2 水平高于预后良好患者,其与 GCS 评分呈显著负相关,提示血清 FGL2 高水平对 TBI 患者预后不良产生一定影响。当血清 FGL2 水平大于 228.06 μg/L 时,患者发生预后不良的概率可能较大,表明血清 FGL2 水平对 TBI 患者预后有一定的预测效能。本研究进一步将颅内压、$PbtO_2$ 联合血清 AQP4、HMGB1、FGL2 进行预测,其 AUC 和联合敏感度均优于五者单独评估,提示五者联合检测对 TBI 患者预后有更高的预测价值,有望成为 TBI 临床治疗的新方向,为改善 TBI 患者预后结局提供一定依据。

4　结　论

TBI 患者颅内压、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平明显升高,$PbtO_2$ 明显降低,其与患者预后有着紧密联系,联合检测对 TBI 患者预后有更高的预测价值,对改善预后有一定积极作用。然而,血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平参与 TBI 的具体发病机制仍不明确,后续还需增加研究内容进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王文、郑从波:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;胡芳宝、窦红杰:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;凌林、王德强:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

[1] Giner J, Mesa Galán L, Yus Teruel S, et al. Traumatic brain injury in the new millennium: New population and new management[J]. Neurologia (Engl Ed), 2022, 37(5): 383-389. DOI: 10.1016/j.nrleng.2019.03.024.

[2] Jafari AA, Shah M, Mirmoeeni S, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity during traumatic brain injury[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2022, 212(1): 107081. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.107081.

[3] Hassett L. Physiotherapy management of moderate-to-severe traumatic brain injury[J]. J Physiother, 2023, 69(3): 141-147. DOI: 10.1016/j.jphys.2023.05.015.

[4] 艾散·色依提. 脑组织氧分压联合颅内压监测指导创伤性颅脑损伤救治的初步研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2023.

[5] Lang SS, Kumar NK, Zhao C, et al. Invasive brain tissue oxygen and intracranial pressure (ICP) monitoring versus ICP-only monitoring in pediatric severe traumatic brain injury[J]. J Neurosurg Pediatr, 2022, 30(2): 239-249. DOI: 10.3171/2022.4.PEDS21568.

[6] Zhu DD, Huang YL, Guo SY, et al. AQP4 aggravates cognitive impairment in sepsis-associated encephalopathy through inhibiting Nav 1.6-mediated astrocyte autophagy[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(14): e2205862. DOI: 10.1002/advs.202205862.

[7] Xue J, Suarez JS, Minaai M, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(5): 3406-3419. DOI: 10.1002/jcp.30125.

[8] 王高尚. lncRNA MALAT1/HMGB1 在缺血后处理减轻缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中国实验诊断学,2024,28(8):979-984. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2024.08.023.

[9] Ma X, Zhu H, Cheng L, et al. Targeting FGL2 in glioma immunosuppression and malignant progression[J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 1004700. DOI: 10.3389/fonc.2022.1004700.

[10] 中华医学会神经外科学分会,中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症管理专家共识(2020 版)[J]. 中华医学杂志,2020,100(19):1443-1458. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200318-00818.

[11] Lashkarivand A, Sorteberg W, Rosseland LA, et al. Survival and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Glasgow coma score 3-5[J]. Acta Neurochir (Wien), 2020, 162(3): 533-544. DOI: 10.1007/s00701-019-04190-y.

[12] Yeatts SD, Martin RH, Meurer W, et al. Sliding scoring of the Glasgow outcome scale-extended as primary outcome in traumatic brain injury trials[J]. J Neurotrauma, 2020, 37(24): 2674-2679. DOI: 10.1089/neu.2019.6969.

[13] Pinggera D, Geiger P, Thomé C. Schadel-Hirn-Trauma [Traumatic brain injury][J]. Nervenarzt, 2023, 94(10): 960-972. DOI: 10.1007/s00115-023-01546-9.

[14] 张春满,梁晨,曹慧琴,等. 创伤性颅脑损伤患者血清锌、维生素 E 与病情程度及预后的关系[J]. 疑难病杂志,2024,23(8):902-907. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.002.

[15] Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: An overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 213-238. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.11.001.

[16] Hawryluk GWJ, Citerio G, Hutchinson P, et al. Intracranial pressure: Current perspectives on physiology and monitoring[J]. Intensive Care Med, 2022, 48(10): 1471-1481. DOI: 10.1007/s00134-022-06786-y.

[17] Bernard F, Barsan W, Diaz-Arrastia R, et al. Brain oxygen optimization in severe traumatic brain injury (BOOST-3): A multicentre, randomised, blinded-endpoint, comparative effectiveness study of brain tissue oxygen and intracranial pressure monitoring versus intracranial pressure alone[J]. BMJ Open, 2022, 12(3): e060188. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060188.

[18] Robba C, Graziano F, Rebora P, et al. Intracranial pressure monitoring in patients with acute brain injury in the intensive care unit

(SYNAPSE-ICU): An international, prospective observational cohort study[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(7): 548-558. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00138-1.

[19] Gomez A, Griesdale D, Froese L, et al. Temporal statistical relationship between regional cerebral oxygen saturation (rSO2) and brain tissue oxygen tension ($PbtO_2$) in moderate-to-severe traumatic brain injury: A Canadian high resolution-TBI (CAHR-TBI) cohort study[J]. Bioengineering (Basel), 2023, 10(10): 1124. DOI: 10.3390/bioengineering 10101124.

[20] Svedung Wettervik T, Beqiri E, Hanell A, et al. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury-part II: isolated and combined insults in relation to outcome[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 370. DOI: 10.1186/s13054-023-04659-4.

[21] Kitchen P, Salman MM, Halsey AM, et al. Targeting Aquaporin-4 subcellular localization to treat central nervous system edema[J]. Cell, 2020, 181(4): 784-799. DOI: 10.1016/ j. cell. 2020.03.037.

[22] Dadgostar E, Rahimi S, Nikmanzar S, et al. Aquaporin 4 in Traumatic Brain Injury: From Molecular Pathways to Therapeutic Target[J]. Neurochem Res, 2022, 47(4): 860-871. DOI: 10.1007/ s11064-021-03512-w.

[23] 宋婷,杨娟,曹双,等. 微小 RNA-29a 及水通道蛋白 4 与创伤性脑损伤和预后的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(7): 716-719. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-0126. 2023.07.012.

[24] Gao Y, Zhang H, Wang J, et al. Annexin A5 ameliorates traumatic brain injury-induced neuroinflammation and neuronal ferroptosis by modulating the NF-κB/HMGB1 and Nrf2/HO-1 pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114(1): 109619. DOI: 10.1016/j. intimp. 2022.109619.

[25] 刘洪,周亚萍,罗松. 血清 S100A12、MPO 水平对重型颅脑损伤患者发生急性创伤性凝血病的预测价值[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(12): 72-76. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-3429. 2023.12.015.

[26] 李宝,王志军,邢笑源,等. 创伤性颅脑损伤患者外周血 sTREM-1、MIP-1α 水平及与预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(12): 1221-1224, 1230. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019.12.008.

[27] Zhan D, Zhang C, Long W, et al. Intrauterine inflammation induced white matter injury protection by fibrinogen-like protein 2 deficiency in perinatal mice[J]. Pediatr Res, 2021, 89(7): 1706-1714. DOI: 10.1038/s41390-020-01211-w.

[28] 谭建,郄淑燕,王寒明,等. 外骨骼康复机器人联合虚拟现实跑台训练对脑损伤患者肢体运动功能障碍康复效果的影响[J]. 中国医药, 2024, 19(04): 530-534.

[29] 钟琦,刘建仁,谭偲艺,等. 创伤性颅脑损伤患者血清 Trx1、FGL2 水平与 GCS 评分及预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(23): 4441-4444, 4463. DOI: 10.13241/ j. cnki. pmb. 2020.23.009.

(收稿日期:2024-09-09)

(上接 17 页)

[14] Du J, Guo G, Du W. CT perfusion imaging parameters and serum miR-106a-5p predict short- and long-term prognosis in acute cerebral infarction patients after intravenous thrombolysis[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(31): e34541. DOI: 10.1097/MD.0000000000034541.

[15] 曹嵘,郭龙,赵朝霞,等. 雷珠单抗联合长春胺治疗缺血性视网膜静脉阻塞的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(12): 2812-2816. DOI: 10.7501/j. issn. 1674-5515. 2022.12.025.

[16] 张冬子,陈斌. 丁苯酞联合长春西汀治疗急性脑梗死的疗效及对脑血流动力学和认知功能的影响[J]. 医学临床研究, 2022, 39(11): 1630-1633. DOI: 10.3969/ji. ssn. 1671-7171. 2022.11.009.

[17] 张春香,冀明明,孙敏玲,等. 脑蛋白水解物联合长春西汀通过 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路治疗重症高血压性脑出血的疗效及机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(7): 1560-1563. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2024.07.007.

[18] 陈鑫,王旭,姜童子. 长春西汀抑制小胶质细胞 M1/M2 型极化改善慢性脑缺血大鼠认知功能及神经元损伤[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(1): 46-50. DOI: 10.16695/j. cnki. 1006-2947. 2022.01.012.

[19] 李维民,刘晓霞,李娟. 稀蛭络达胶囊联合长春西汀治疗急性期风痰瘀血痹阻脉络型脑梗死的疗效观察及其对血液流变学指标的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(4): 213-216. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-8157. 2022.04.002.

[20] 穆永芳,郭永力,蒋召芹,等. 阿替普酶治疗急性脑梗死患者的疗效、血清 ET-1、TXA2 水平及不良反应影响[J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2022, 19(2): 208-211. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-016X. 2022.02.058.

[21] 史帝,王暖,周昊,等. 疏血通联合替罗非班治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(3): 297-301. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2024.03.008.

[22] 陈丽君,赵文杰,陈浩,等. 胞磷胆碱钠胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果及对血清 Hcy、CRP 水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(16): 55-59. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-8982. 2023.16.010.

[23] 齐畅,张萌,刘海颖,等. 血清 LDL-C/HDL-C、non-HDL-C、RLP-C、sdLDL-C 与老年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度的相关性[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(7): 127-133. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-3429. 2023.07.027.

[24] 凌雪辉,许文杰,秦勇,等. 急性脑梗死患者血清 miR-22-3p、NLRP3 水平与炎性因子及预后不良的关系[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(1): 86-92. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2024.01.015.

[25] 王咏霞. 长春西汀联合氯吡格雷治疗急性脑梗死患者的效果[J]. 中国民康医学, 2023, 35(2): 12-14. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-0369. 2023.02.004.

(收稿日期:2024-09-05)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 007

呼吸系统疾病专题

老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平及其对病情、预后的影响

陈音,许平,国志玲,段伟伟,何赛飞

基金项目: 黑龙江省卫生计生委科研课题项目(2022-203)
作者单位: 150080　哈尔滨,北大荒集团总医院重症医学科(陈音、许平、国志玲、段伟伟),肿瘤科(何赛飞)
通信作者: 陈音,E-mail:ygjoc99@163.com

【摘　要】 **目的**　探讨老年重症肺炎(SP)合并呼吸衰竭(RF)患者血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、主要组织相容性复合体Ⅰ相关分子 A(MICA)、25-羟维生素 D[25(OH)D]水平及其对病情、预后的影响。**方法**　选取 2022 年 8 月—2024 年 7 月北大荒集团总医院重症医学科收治的老年 SP 患者 342 例为研究对象,根据是否合并 RF 将患者分为 RF 组 171 例和非 RF 组 171 例。根据急性生理学及慢性健康状况评分 Ⅱ(APACHE Ⅱ)将老年 SP 合并 RF 患者分为低危亚组 41 例、中危亚组 77 例、高危亚组 53 例;根据随访 28 d 预后情况将老年 SP 合并 RF 患者分为死亡亚组 51 例和生存亚组 120 例。采用 ELISA 法检测血清 Gal-3、MICA 水平,采用高效液相色谱—串联质谱法(LC-MS/MS)检测血清 25(OH)D 水平;采用 Spearman 法分析血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平与病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平对老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的预测价值。**结果**　RF 组血清 Gal-3、MICA 水平高于非 RF 组,血清 25(OH)D 水平低于非 RF 组(t/P = 12.674/ < 0.001、20.954/ < 0.001、22.872/ < 0.001);伴随病情加重,老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA 水平逐渐升高,血清 25(OH)D 水平逐渐降低(F/P = 41.512/ < 0.001、221.162/ < 0.001、165.574/ < 0.001);Spearman 相关性分析显示,老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度与血清 Gal-3、MICA 水平呈正相关(r = 0.682、0.726,P 均 < 0.001),与血清 25(OH)D 水平呈负相关(r = −0.733,P < 0.001);随访 28 d,171 例老年 SP 合并 RF 患者死亡发生率为 29.82%(51/171)。死亡亚组氧合指数(PaO_2/FiO_2)、血清 25(OH)D 水平低于生存亚组,机械通气时间、APACHE Ⅱ评分、血清 Gal-3、MICA 水平高于生存亚组(t/P = 2.392/0.018、13.242/ < 0.001、2.235/0.027、10.805/ < 0.001、7.852/ < 0.001、16.923/ < 0.001);多因素 Logistic 回归分析结果显示,机械通气时间长、APACHE Ⅱ评分高、Gal-3 高、MICA 高为老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的独立危险因素[OR(95% CI) = 2.518(1.385 ~ 4.578)、3.157(1.849 ~ 5.391)、3.264(1.863 ~ 5.717)、4.116(2.025 ~ 8.368)],PaO_2/FiO_2 高、25(OH)D 高为独立保护因素[OR(95% CI) = 0.549(0.346 ~ 0.870)、0.426(0.272 ~ 0.667)];血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平及三者联合预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.855、0.850、0.835、0.968,三者联合的 AUC 大于血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平单独预测(Z = 3.600、3.652、4.001,P 均 < 0.001)。**结论**　老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA水平升高,25(OH)D 水平降低,三者水平与老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度密切相关,三者联合预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的价值较高。

【关键词】 重症肺炎;呼吸衰竭;半乳糖凝集素-3;主要组织相容性复合体Ⅰ相关分子 A;25-羟维生素 D;病情程度;预后预测;老年人
【中图分类号】 R563　　【文献标识码】 A

The levels of serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D in elderly patients with severe pneumonia complicated by respiratory failure and their impacts on the disease condition and prognosis

*Chen Yin**, *Xu Ping*, *Guo Zhiling*, *Duan Weiwei*, *He Saifei*. * *Department of Intensive Care Medicine Beidahuang Group General Hospital*, *Heilongjiang*, *Harbin* 150080, *China*
Funding program: *Heilongjiang Provincial Health and Family Planning Commission Scientific Research Project* (2022-203)
Corresponding author: *Chen Yin*, *E-mail*: *ygjoc*99@163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the levels of serum galectin-3 (Gal-3), major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA), and 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D] in elderly patients with severe pneumonia (SP) complicated by respiratory failure (RF), and their impacts on the disease condition and prognosis. **Methods**　Three hundred and forty-two cases of elderly SP patients admitted to the Department of Intensive Care Medicine of Beidahuang Group General Hos-

pital from August 2022 to July 2024 were selected for the study, and the patients were categorized into 171 cases in the RF group and 171 cases in the non-RF group according to whether or not they were combined with RF. According to the Acute Physiology and Chronic Health Status Score Ⅱ (APACHE Ⅱ), the elderly SP patients with RF were divided into 41 cases in the low-risk subgroup, 77 cases in the medium-risk subgroup, and 53 cases in the high-risk subgroup; and according to the prognosis of the 28-d follow-up, the elderly SP patients with RF were divided into 51 cases in the death subgroup and 120 cases in the survival subgroup. Serum Gal-3 and MICA levels were measured by ELISA, and serum 25(OH)D levels were measured by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS); the correlation between serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels and the degree of the disease was analyzed by the Spearman's method; the factors influencing the prognosis of death of the elderly patients with SP and RF were analyzed by multifactorial logistic analysis; the factors influencing the prognosis of death of the elderly patients with SP and RF were analyzed by multifactorial logistic analysis. The influencing factors of prognostic death in patients; the predictive value of serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels on prognostic death in elderly SP combined with RF patients was evaluated by subject work characteristics (ROC) curves. **Results**　Serum Gal-3 and MICA levels were higher in the RF group than in the non-RF group, and serum 25(OH)D levels were lower than in the non-RF group (t/P = 12.674/ < 0.001, 20.954/ < 0.001, 22.872/ < 0.001); along with the aggravation of the disease, the levels of serum Gal-3 and MICA in the elderly patients with SP combined with RF were gradually increased, and serum 25(OH)D levels gradually decreased (F/P = 41.512/ < 0.001, 221.162/ < 0.001, 165.574/ < 0.001); Spearman's correlation analysis showed a positive correlation between the severity of the disease in elderly SP combined with RF patients and the serum Gal-3 and MICA levels (r = 0.682, 0.726, both P < 0.001) and negatively correlated with serum 25(OH)D levels (r = −0.733, P < 0.001); at 28 d of follow-up, the incidence of prognostic death in 171 elderly SP combined with RF patients was 29.82% (51/171). The oxygenation index (PaO_2/FiO_2) and serum 25(OH)D levels were lower in the death subgroup than in the survival subgroup, and the mechanical ventilation time, APACHE II score, serum Gal-3, and MICA levels were higher than those in the survival subgroup (t/P = 2.392/0.018, 13.242/ < 0.001, 2.235/0.027, 10.805/ < 0.001, 7.852/ < 0.001, 16.923/ < 0.001); and the results of multifactorial logistic regression analysis showed that prolonged mechanical ventilation, high APACHE II score, high Gal-3, and high MICA were the independent risk factors for prognostic mortality in elderly patients with SP combined with RF [$OR(95\%\ CI)$ = 2.518(1.385 − 4.578), 3.157(1.849 − 5.391), 3.264(1.863 − 5.717), and 4.116 (2.025 − 8.368)], and high PaO_2/FiO_2 and high 25(OH)D were independent protective factors [$OR(95\%\ CI)$ = 0.549(0.346 − 0.870), 0.426(0.272 − 0.667)]; the area under the curve (AUC) of serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels and the combination of the three for predicting prognostic death in elderly patients with SP combined with RF were 0.855, 0.850, 0.835, and 0.968, respectively, and the AUC of the combination of the three was greater than that of serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels alone AUC predicted by serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels alone (Z = 3.600, 3.652, 4.001, all P = 0.000). **Conclusion**　Serum Gal-3 and MICA were up-regulated and 25(OH)D was down-regulated in elderly SP combined with RF patients, and the expression levels of the three were closely correlated with the severity of the disease in elderly SP combined with RF patients, and the value of the combination of the three in predicting the prognosis of death in elderly SP combined with RF patients was high.

【Key words】　Severe pneumonia; Respiratory failure; Galectin-3; Major histocompatibility complex class I-related chain A; 25-hydroxy vitamin D; Disease condition; Prognosis; Elderly

重症肺炎(severe pneumonia, SP)是由细菌、病毒或真菌引起的严重呼吸系统感染疾病,与呼吸衰竭(respiratory failure, RF)密切相关,其高病死率对老年群体的健康构成重大威胁[1]。RF 是由于肺部气体交换功能严重受损,造成体内氧气不足和二氧化碳潴留,可导致多器官功能障碍,是 SP 常见死亡原因之一[2]。由于老年 SP 合并 RF 患者病情发展迅速、基础病史及个体免疫力存在差异,导致其治疗效果及预后较差,病死率较高[3]。因此,寻找与老年 SP 合并 RF 患者病情及预后相关的血清标志物对于早期干预、有效治疗以及提高患者的生存率和生活质量至关重要。半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)是半乳糖凝集素家族的一种多功能蛋白,作为重要的黏附分子,在炎性反应、纤维化过程中扮演重要角色,可作为预测静脉动脉体外膜肺氧合患者病死率的重要指标[4]。主要组织相容性复合体 Ⅰ 相关分子 A(major histocompatibility complex class I-related chain A, MICA)是应激诱导产生的细胞表面糖蛋白,其基因多态性被发现与感染疾病等多种疾病的风险和预后相关[5]。25-羟维生素 D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]由维生素 D-25 羟化酶催化,是反映人体维生素 D 营养状况的重要指标,25(OH)D 缺乏被发现与心血管疾病风险增加有关[6]。

目前关于 Gal-3、MICA、25(OH)D 在老年 SP 合并 RF 患者中的表达水平及其对病情、预后的关系尚未有研究报道,因此,本研究旨在对 Gal-3、MICA、25(OH)D 在老年 SP 合并 RF 患者中的表达水平及其对病情、预后的评估价值进行探讨分析,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2022 年 8 月—2024 年 7 月北大荒集团总医院重症医学科收治的老年 SP 患者 342 例为研究对象,根据是否合并 RF 将患者分为 RF 组 171 例和非 RF 组 171 例。RF 组:男 88 例,女 83 例;年龄 60 ~ 78(68.96 ± 5.36)岁;吸烟史 80 例。非 RF 组:男 85 例,女 86 例;年龄 60 ~ 80(69.21 ± 5.24)岁;吸烟史 85 例。2 组性别、年龄、吸烟史比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KY2022-002049),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①符合 SP 诊断标准[7];②符合 RF 诊断标准[8];③接受随访、病历完整;④年龄≥60 岁。(2)排除标准:①患有其他肺部及呼吸系统疾病史;②其他原因导致的 RF;③造血功能异常;④其他脏器受损或衰竭;⑤合并其他感染性疾病。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平检测:于患者入组当日采集外周静脉血 8 ml,离心留取血清后 -80℃冰箱保存待测。采用 ELISA 法检测血清 Gal-3、MICA 水平,试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司(货号:CB10389-Hu、CB11827-Hu);高效液相色谱—串联质谱法(LC-MS/MS)(赛默飞,型号:TSQ Altis Triple Quadrupole MS)检测血清 25(OH)D 水平,试剂盒购自硕世生物(货号:MS52023BE00101-100T),严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.2　病情程度评估:根据 APACHE Ⅱ 评分[9]评估老年 SP 合并 RF 患者病情程度,APACHE Ⅱ 评分主要包括急性生理学评分(APS)、年龄评分、慢性健康状况评分 3 部分,APACHE Ⅱ 评分总分范围为 0 ~ 71 分,分数越高表示患者病情越严重,病死率越高。根据 APACHE Ⅱ 评分结果,将老年 SP 合并 RF 患者分为低危亚组($n = 41$,0 ~ 10 分)、中危亚组($n = 77$,11 ~ 20 分)、高危亚组($n = 53$, > 20 分)。

1.3.3　随访及分组:老年 SP 合并 RF 患者入院后进行 28 d 的预后随访,以患者死亡作为随访终点。根据随访结果,将老年 SP 合并 RF 患者分为死亡亚组 51 例和生存亚组 120 例。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 27.0 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;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,多组间比较采用 F 检验;采用 Spearman 法分析血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平与病情严重程度的相关性;多因素 Logistic 分析老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平对老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的预测价值。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平比较　RF 组血清 Gal-3、MICA 水平高于非 RF 组,血清 25(OH)D 水平低于非 RF 组($P < 0.01$),见表 1。

表 1　非 RF 组与 RF 组老年 SP 患者血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1　Comparison of serum Gal-3, MICA, and 25 (OH) D levels between non RF and RF elderly SP patients

组　别	例数	Gal-3 (μg/L)	MICA (ng/L)	25(OH)D (nmol/L)
非 RF 组	171	4.13 ± 1.05	14.85 ± 3.14	43.27 ± 5.31
RF 组	171	5.78 ± 1.34	23.33 ± 4.26	31.45 ± 4.18
t 值		12.674	20.954	22.872
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2　不同病情程度老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平比较　伴随病情加重,老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA 水平逐渐升高,血清 25(OH)D 水平逐渐降低($P < 0.01$),见表 2。

表 2　不同病情老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2　Comparison of serum Gal-3, MICA, and 25 (OH) D levels in elderly patients with SP and RF of different medical conditions

组　别	例数	Gal-3 (μg/L)	MICA (ng/L)	25(OH)D (nmol/L)
低危亚组	41	4.56 ± 1.01	17.24 ± 2.21	40.34 ± 5.14
中危亚组	77	5.78 ± 1.14	23.25 ± 2.67	31.65 ± 4.32
高危亚组	53	6.72 ± 1.23	28.17 ± 2.45	24.28 ± 3.26
F 值		41.512	221.162	165.574
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3　血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平与病情严重程度的相关性　Spearman 相关性分析显示,老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度与血清 Gal-3、MICA 水平呈

正相关(r = 0.682、0.726, P 均 < 0.001),与血清 25(OH)D 水平呈负相关(r = −0.733, P < 0.001)。

2.4　不同预后老年 SP 合并 RF 患者临床/病理特征比较　随访 28 d,171 例老年 SP 合并 RF 患者死亡发生率为 29.82%(51/171)。2 亚组性别、年龄、吸烟史、血小板计数(PLT)、血肌酐(SCr)比较,差异无统计学意义(P > 0.05);死亡亚组氧合指数(PaO_2/FiO_2)、血清 25(OH)D 水平低于生存亚组,机械通气时间、APACHE Ⅱ评分、血清 Gal-3、MICA 水平高于生存亚组(P < 0.05),见表 3。

2.5　多因素 Logistic 分析老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的影响因素　以老年 SP 合并 RF 患者预后生存状态为因变量(生存 = 0,死亡 = 1),将表 3 中有差异项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:机械通气时间长、APACHE Ⅱ评分高、Gal-3 高、MICA 高为老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的独立危险因素,PaO_2/FiO_2 高、25(OH)D 高为独立保护因素(P < 0.05),见表 4。

表 4　影响老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的多因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 4　Results of multivariate Logistic regression analysis on prognostic death in elderly SP patients with RF

自变量	*β* 值	*SE* 值	*Wald* 值	*P* 值	*OR* 值	95% *CI*
机械通气时间长	0.923	0.305	9.167	0.002	2.518	1.385 ~ 4.578
PaO_2/FiO_2 高	−0.600	0.235	6.511	0.011	0.549	0.346 ~ 0.870
APACHE Ⅱ评分高	1.150	0.273	17.733	< 0.001	3.157	1.849 ~ 5.391
Gal-3 高	1.183	0.286	17.108	< 0.001	3.264	1.863 ~ 5.717
MICA 高	1.414	0.362	15.276	< 0.001	4.116	2.025 ~ 8.368
25(OH)D 高	−0.853	0.229	13.885	< 0.001	0.426	0.272 ~ 0.667

2.6　血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平对老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的预测价值　绘制血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平单独与联合预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平及三者联合预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的 AUC 分别为 0.855、0.850、0.835、0.968,三者联合的 AUC 大于血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平单独预测(Z = 3.600、3.652、4.001, P 均 < 0.001),见表 5、图 1。

表 5　血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平对老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的预测价值

Tab. 5　Predictive Value of Serum Gal-3, MICA, and 25 (OH) D levels for prognostic death in elderly SP patients with RF

指　标	截断值	*AUC*	95% *CI*	敏感度	特异度	约登指数
Gal-3	5.98 μg/L	0.855	0.797 ~ 0.912	0.843	0.692	0.535
MICA	28.30 ng/L	0.850	0.791 ~ 0.909	0.804	0.683	0.487
25(OH)D	32.26 nmol/L	0.835	0.775 ~ 0.896	0.824	0.700	0.524
三者联合		0.968	0.945 ~ 0.992	0.961	0.883	0.844

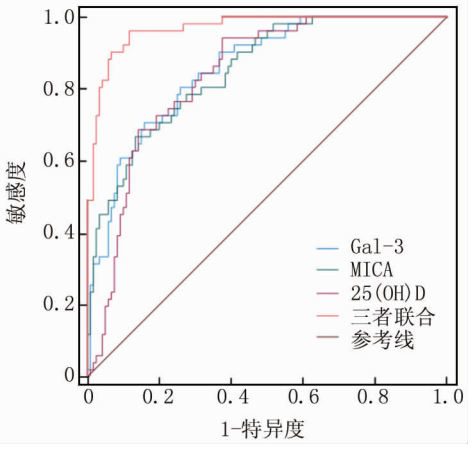


图 1　血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的 ROC 曲线

Fig. 1　ROC curve of serum Gal-3, MICA, and 25 (OH) D levels predicting prognosis and mortality in elderly SP combined with RF patients

表 3　不同预后老年 SP 合并 RF 患者临床/病理特征比较

Tab. 3　Comparison of clinical/pathological characteristics of elderly SP patients with RF and different prognoses

项　目	生存亚组(n = 120)	死亡亚组(n = 51)	t/χ^2 值	*P* 值
男性[例(%)]	61(69.32)	27(30.68)	0.064	0.801
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	68.89 ± 5.36	69.14 ± 5.22	0.281	0.779
吸烟史[例(%)]	57(71.25)	23(28.75)	0.083	0.773
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$/L)	104.25 ± 15.76	102.34 ± 14.62	0.740	0.460
SCr($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	170.31 ± 21.58	172.12 ± 21.89	0.500	0.618
机械通气时间($\bar{x} \pm s$, d)	8.65 ± 2.64	9.66 ± 2.85	2.235	0.027
PaO_2/FiO_2($\bar{x} \pm s$, mmHg)	142.36 ± 15.69	136.24 ± 14.36	2.392	0.018
APACHE Ⅱ评分($\bar{x} \pm s$,分)	27.38 ± 3.15	33.14 ± 3.28	10.805	< 0.001
Gal-3($\bar{x} \pm s$, μg/L)	5.27 ± 1.20	6.98 ± 1.52	7.852	< 0.001
MICA($\bar{x} \pm s$, ng/L)	20.38 ± 3.12	30.27 ± 4.26	16.923	< 0.001
25(OH)D($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	34.50 ± 5.05	24.28 ± 3.37	13.242	< 0.001

3　讨　论

老年 SP 合并 RF 与肺部和肺外并发症密切相关，2020 年中国的一项流行病学调查显示，在 COVID-19 疫情期间，患有 SP 合并 RF 的老年患者，其出现肺部并发症风险显著升高[10]。老年 SP 合并 RF 患者的临床治疗方式主要为抗生素、高压氧舱氧疗、呼吸支持和对症治疗，但由于老年群体个体差异较大，多数患者治疗效果较差，预后病死率较高，因此，及时有效评估老年 SP 合并 RF 患者病情发展，采取有效干预措施及时治疗，对于提高老年 SP 合并 RF 患者预后效果，降低死亡风险至关重要[11]。

Gal-3 是一种分子量约 35 kDa 的 β-半乳糖苷结合蛋白，由位于 14 号染色体上的 LGALS3 基因编码，作为一种有效的炎性反应蛋白，Gal-3 不仅有助于炎性反应的启动和放大，与急性和慢性炎性反应疾病密切相关，还是肺部纤维化的关键驱动因素[12]。Nikitopoulou 等[13]研究发现 COVID-19 重症肺炎患者血清 Gal-3 蛋白水平显著高于 COVID-19 中度肺炎患者，其高浓度与病情严重程度、较差的预后及病死率增加密切相关。本研究中 Gal-3 在 RF 组患者血清中的水平高于非 RF 组患者，与 Nikitopoulou 等揭示的 Gal-3 表达上调结果呈现一致性，表明 Gal-3 表达水平升高是老年 SP 患者发生 RF 的原因之一。Gajovic 等[14]研究发现，危重组肺炎患者血清 Gal-3、炎性因子 TNF-α 水平及 Gal-3$^+$T 细胞百分比等显著升高，且 Gal-3 与 TNF-α 呈显著正相关。在本研究中，Gal-3 在低危、中危、高危亚组患者血清中的表达水平依次升高，与老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度呈正相关，提示 Gal-3 表达水平与病情严重程度密切相关，推测 Gal-3 可以通过刺激中性粒细胞和其他促炎细胞的迁移和浸润以及向感染部位产生大量不同的促炎细胞因子来增强炎性反应[15]。此外，死亡亚组 Gal-3 水平高于生存亚组，为老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的危险因素，提示患者预后死亡与 Gal-3 高表达水平有关。综合以上结果，推测老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3 表达水平升高与患者体内的炎性反应状态、肺活量、气体交换异常及肺组织纤维化加剧密切相关，从而影响患者预后。

MICA 属于 MHC Ⅰ类链相关蛋白家族，肿瘤、病毒感染和炎性反应会促进 MICA 的表达，从而触发淋巴细胞的激活以进行免疫反应，以杀死病毒感染的细胞或肿瘤细胞[16]。Farzad 等[17]研究发现，COVID-19 患者的血清 MICA 水平显著高于健康人，较高的血清 MICA水平与 COVID-19 患者发生 RF 有关，可作为 COVID-19 患者临床严重程度的生物标志物。Gutiérrez-Bautista 等[18]研究发现 MICA * A9 等位基因与病毒感染类疾病密切相关，MICA 等位基因的存在可能增强自然杀伤(NK)细胞的细胞毒性，MICA * A9 等位基因可能是 SARS-CoV-2 感染和症状性疾病的危险因素。本研究结果显示，RF 组患者血清 MICA 表达水平高于非 RF 组患者，表明 MICA 水平升高促进 RF 发生。MICA 在低危、中危、高危亚组患者血清中表达水平依次升高，与老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度呈正相关，提示 MICA 高表达是老年 SP 合并 RF 患者病情恶化的原因之一。死亡亚组 MICA 水平高于生存亚组，为老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的危险因素，提示 MICA 高表达加重患者病情，诱发死亡。综合以上结果，推测 MICA 水平的升高与肺炎感染过程中，病原体入侵引发的炎性反应导致体内炎性因子释放及老年患者 NK 细胞和 T 细胞功能减弱，导致体内异常细胞清除能力下降有关[17,19-20]。

25(OH)D 是维生素 D 代谢的主要中间产物，25(OH)D 的不足或缺乏与病毒性呼吸道感染个体肺部促炎细胞因子水平升高和抗病毒活性降低有关[21]。Li 等[22]研究发现血清 25(OH)D 浓度与呼吸道感染呈负相关。25(OH)D 刺激先天免疫，有助于减少促炎细胞因子 IL-1、IL-6、IL-12、TNF-α、IL-17 和干扰素 γ，还通过抗菌肽表现出抗病毒作用，在儿童呼吸道感染和 COVID-19 中发挥重要的免疫调节作用[23-24]。此外，Qiu 等[25]研究发现 COVID-19 感染死者组患者 25(OH)D 水平显著低于危重症组，与炎性因子 IL-5 表达呈负相关，为 COVID-19 疾病严重程度的独立危险因素，可作为识别 COVID-19 死亡风险的预测因素。本研究结果显示，RF 组患者血清 25(OH)D 水平低于非 RF 组患者，提示 25(OH)D 水平降低与 RF 发生有关。25(OH)D 在低危、中危、高危亚组患者血清中水平依次降低，与老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度呈负相关，提示 25(OH)D 可减缓患者病情进展。死亡亚组 25(OH)D 水平低于生存亚组，为老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的保护因素，提示高水平 25(OH)D 可降低老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的风险。综合以上结果，推测 25(OH)D 水平下降与老年 SP 合并 RF 患者体内的炎性反应显著增强有关，炎性反应环境会干扰维生素 D 的生物转化和利用，导致 25(OH)D 在血液中的浓度下降[25]。

ROC 曲线分析结果表明，Gal-3、MICA、25(OH)D 预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的 AUC 分别为 0.855、0.850、0.835，三者联合预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的 AUC 为 0.968，三者联合预测老年 SP

合并 RF 患者预后死亡的 AUC 大于 Gal-3、MICA、25(OH)D 单独预测的 AUC,提示三者联合预测患者死亡预后的价值较高,具有一定的临床参考价值。

综上所述,老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA 水平升高,25(OH)D 水平下降,三者水平与老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度密切相关,三者联合预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的价值较高。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈音:提出研究思路,设计研究方案,论文撰写;许平、国志玲:实施研究过程,进行统计学分析;段伟伟、何赛飞:数据收集,分析整理,论文审核

参考文献

[1] Luo A, Liu Y. The effect of low-molecular-weight heparin combined with amikacin on the coagulation function and bacterial clearance in the treatment of patients with severe senile pneumonia[J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(1): 172-176. DOI: 10.12669/pjms.39.1.6627.

[2] 吴亚光, 刘静, 陈乐乐, 等. qSOFA 评分联合氧合指数对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情严重程度及预后的评估的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(10): 1038-1041. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.10.008.

[3] 李薇,王丹. 血清血管生成素 2 和颗粒蛋白前体与老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者预后的关系[J]. 中国药物经济学,2024,19(6):88-91,101. DOI:10.12010/j.issn.1673-5846.2024.06.018.

[4] Zhu J, Guo D, Liu L, et al. Serum galectin-3 predicts mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation patients[J]. Cardiol Res Pract, 2023, 2023(1): 3917156-391763. DOI: 10.1155/2023/3917156.

[5] Verhaar ER, Knoflook A, Pishesha N, et al. MICA-specific nanobodies for diagnosis and immunotherapy of MICA tumors[J]. Front Immunol, 2024, 15(1): 1368586-1368594. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1368586.

[6] Chen CW, Han YY, Hwang JS, et al. Association between adequate serum 25(OH)D levels and atherogenic dyslipidemia in young adults[J]. J Atheroscler Thromb, 2024, 31(5): 524-539. DOI: 10.5551/jat.64523.

[7] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.

[8] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 135-136.

[9] 谢小兵, 高云, 刘凯, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对呼吸机相关性肺炎病情严重程度及预后的评估价值[J]. 河北医学, 2020, 26(1): 8-13. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.01.003.

[10] Zhang JJ, Dong X, Liu GH, et al. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2023, 64(1): 90-107. DOI: 10.1007/s12016-022-08921-5.

[11] 李露, 邓雅雪, 陈佑桐, 等. 老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清白蛋白、白细胞介素-6、右心室 Tei 指数对病情严重程度和预后的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(14): 1494-1498. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.14.010.

[12] Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, et al. Galectin-3 in cardiovascular diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9232-9249. DOI: 10.3390/ijms21239232.

[13] Nikitopoulou I, Vassiliou AG, Athanasiou N, et al. Increased levels of galectin-3 in critical COVID-19[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(21): 15833-15843. DOI: 10.3390/ijms242115833.

[14] Gajovic N, Markovic SS, Jurisevic M, et al. Galectin-3 as an important prognostic marker for COVID-19 severity[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 1460-1471. DOI: 10.1038/s41598-023-28797-5.

[15] Díaz-Alvarez L, Ortega E. The many roles of galectin-3, a multifaceted molecule, in innate immune responses against pathogens[J]. Mediat Inflamm, 2017, 2017(1): 9247574-9247583. DOI: 10.1155/2017/9247574.

[16] Wang CM, Tan KP, Jan WY, et al. MICA * 019 allele and soluble MICA as biomarkers for ankylosing spondylitis in Taiwanese[J]. J Pers Med, 2021, 11(6): 564-577. DOI: 10.3390/jpm11060564.

[17] Farzad F, Yaghoubi N, Jabbari-Azad F, et al. Prognostic value of serum MICA levels as a marker of severity in COVID-19 patients[J]. Immunol Invest, 2022, 51(6): 1856-1866. DOI: 10.1080/08820139.2022.2069035.

[18] Gutiérrez-Bautista JF, Martinez-Chamorro A, Rodriguez-Nicolas A, et al. Major histocompatibility complex class I chain-related α (MICA) STR polymorphisms in COVID-19 patients[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 6979-6989. DOI: 10.3390/ijms23136979.

[19] Iwaszko M, Swierkot J, Dratwa M, et al. Association of MICA-129Met/Val polymorphism with clinical outcome of anti-TNF therapy and MICA serum levels in patients with rheumatoid arthritis[J]. Pharmacogenomics J, 2020, 20(6): 760-769. DOI: 10.1038/s41397-020-0164-3.

[20] 金娴,邵振华,何梅,等. 老年重症肺炎并发 ARDS 患者血清 miR-27a、FOXO3 与疾病严重程度及预后的关系[J]. 疑难病杂志,2024,23(3):302-307,322. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.03.009.

[21] Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C, et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections[J]. Rev Med Virol, 2017, 27(1): 1-10. DOI: 10.1002/rmv.1909.

[22] Li B, Liu B, Bao W, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory infection among United States adults[J]. J Nutr, 2023, 153(1): 260-267. DOI: 10.1016/j.tjnut.2022.10.006.

[23] 朱浩,姜剑松,顾维立,等. 支气管肺泡灌洗联合抗生素降阶梯疗法对重症肺炎患者细胞免疫、炎性反应及肺功能的影响[J]. 疑难病杂志,2024,23(2):149-153,159. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.005.

[24] Nicolae M, Mihai CM, Chisnoiu T, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D in respiratory tract infections and COVID-19 in children[J]. Nutrients, 2023, 15(15): 3430-3453.

[25] Qiu Y, Bao W, Tian X, et al. Vitamin D status in hospitalized COVID-19 patients is associated with disease severity and IL-5 production[J]. Virol J, 2023, 20(1): 212-222. DOI: 10.1186/s12985-023-02165-1.

(收稿日期:2024-09-18)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 008

呼吸系统疾病专题

HALP 指数对慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺性脑病患者接受机械通气治疗的临床结局预测价值

安巧和，郝昱芳，丁帅，常静

基金项目：陕西省卫生健康科研项目（2020D0022）

作者单位：719000　西安交通大学第一附属医院榆林医院重症医学科（安巧和、郝昱芳、丁帅），呼吸与危重症医学科（常静）
通信作者：常静，E-mail：changjing1245@163.com

【摘　要】　目的　探讨血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞和血小板指数（HALP）预测慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）合并肺性脑病患者机械通气治疗临床结局的价值。**方法**　回顾性选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月西安交通大学第一附属医院榆林医院重症医学科收治 AECOPD 合并肺性脑病患者 102 例为观察组，未合并肺性脑病的 AECOPD 患者 69 例为对照组。观察组患者均接受机械通气治疗，治疗前检测血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞计数和血小板计数，计算 HALP 指数，根据治疗结果分为成功亚组（30 例）和失败亚组（72 例）；多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 合并肺性脑病患者无创正压通气（NPPV）治疗失败的因素；受试者工作特征（ROC）曲线分析 HALP 指数预测 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的价值。**结果**　观察组 HALP 指数低于对照组（$t/P = 6.286/ < 0.001$）。失败亚组急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ（APACHEⅡ）评分高于成功亚组（$t/P = 3.834/ < 0.001$），基线格拉斯哥昏迷量表（GCS）评分、HALP 指数低于成功亚组（$t/P = 10.765/ < 0.001$、$11.152/ < 0.001$）；HALP 指数与 APACHEⅡ评分呈负相关（$r = -0.415$，$P < 0.001$），与 GCS 评分呈正相关（$r = 0.368$，$P = 0.009$）。基线 GCS 评分偏低、HALP 指数偏低是 AECOPD合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的危险因素［OR（95% CI）= 2.782（1.138 ~ 6.799）、2.130（1.126 ~ 4.027）］。HALP 指数预测 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的曲线下面积为 0.811（95% CI 0.722 ~ 0.882），临界值为 32.19，敏感度为 0.867，特异度为 0.792，约登指数为 0.658。**结论**　AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败与 HALP 指数降低有关，HALP 指数可预测 NPPV 治疗失败的风险。

【关键词】　慢性阻塞性肺疾病急性加重；肺性脑病；血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞和血小板指数；机械通气；临床结局

【中图分类号】　R563.3；R747.9　　**【文献标识码】**　A

Predictive value of HALP index for clinical outcomes of mechanical ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary encephalopathy

An Qiaohe, Hao Yufang, Ding Shuai, Chang Jing. *Department of Critical Care Medicine, Yulin Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi, Yulin* 719000, *China*

Funding program: Research Project of Shaanxi Health Commission (2020*D*0022)

*Corresponding author: Chang Jing, E-mail: changjing*1245@163.*com*

【Abstract】　Objective　To investigate the value of hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet (HALP) index in predicting the clinical outcome of mechanical ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicated with pulmonary encephalopathy. **Methods**　A total of 102 patients with AECOPD combined with pulmonary encephalopathy were selected as the observation group and 69 patients with AECOPD without pulmonary encephalopathy were selected as the control group from January 2020 to December 2022 in the Department of Serious Medicine, Yulin Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. All patients in the observation group received mechanical ventilation. Hemoglobin, albumin, lymphocyte count and platelet count were measured before treatment, and HALP index was calculated. According to the treatment results, patients were divided into successful subgroup (30 cases) and failed subgroup (72 cases). Multivariate Logistic regression analysis of NPPV treatment failure in patients with AECOPD and pulmonary encephalopathy. The value of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of HALP index in predicting NPPV treatment failure in patients with AECOPD and pulmonary encephalopathy. **Results**　HALP index of obser-

vation group was lower than that of control group ($t/P = 6.286/ < 0.001$). The scores of acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) in failure subgroup were higher than those in success subgroup ($t/P = 3.834/ < 0.001$). Baseline Glasgow Coma Scale (GCS) scores and HALP index were lower than those of successful subgroups ($t/P = 10.765/ < 0.001$, $11.152/ < 0.001$). HALP index was negatively correlated with APACHE Ⅱ score ($r = -0.415, P < 0.001$), and positively correlated with GCS score ($r = 0.368$, $P = 0.009$). Low baseline GCS score and HALP index were risk factors for NPPV treatment failure in patients with AECOPD and pulmonary encephalopathy [*OR(95% CI)* = 2.782 (1.138 – 6.799), 2.130 (1.126 – 4.027)]. HALP index predicted NPPV failure in AECOPD patients with pulmonary encephalopathy with an area under the curve of 0.811 (*95% CI*:0.722 – 0.882), critical value of 32.19, sensitivity of 86.67%, specificity of 79.17%, and Jorden index of 0.658. **Conclusion** The decrease of HALP index in patients with AECOPD combined with pulmonary encephalopathy is associated with NPPV treatment failure, and can predict the risk of NPPV treatment failure.

【Key words】 Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary encephalopathy; Hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet index; Mechanical ventilation; Clinical outcome

无创正压通气(non-invasive positive pressure ventilation, NPPV)是慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)合并肺性脑病的有效干预措施,并发症较少,住院时间更短,病死率更低[1-2]。然而肺性脑病患者由于咳嗽反射抑制,无法有效地清除气道中的大量分泌物,可能导致 NPPV 治疗失败[3]。血红蛋白(hemoglobin)、白蛋白(albumin)、淋巴细胞(lymphocyte)和血小板(platelet) 指数(HALP)是一种新的免疫营养标志物,其值降低提示免疫抑制和炎性反应,与高病死率有关,HALP 指数最初用于各种类型恶性肿瘤患者预后预测[4],后逐渐扩展到冠心病、接受血液透析治疗的终末期肾病等领域[5-6]。鉴于此,本研究拟探讨两者之间的关系,旨在为接受机械通气的 AECOPD 合并肺性脑病患者的临床结局分析提供参考,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　回顾性选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月西安交通大学第一附属医院榆林医院重症医学科收治 AECOPD 合并肺性脑病患者 102 例为观察组,未合并肺性脑病的 AECOPD 患者 69 例为对照组。2 组性别、年龄、体质量指数、吸烟史、COPD 病程、基础病、合并心血管疾病等比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究获得了医院伦理委员会批准通过(2024050),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)》[7]诊断标准;②符合《内科疾病诊断标准》[8]中的肺性脑病诊断标准;③年龄≥18 岁;④接受 NPPV 治疗。(2)排除标准:①哮喘、支气管扩张、肺炎、肺结核等其他肺部疾病;②非肺性脑病所致神经精神障碍或神经系统疾病;③存在无创正压通气的禁忌证,如消化道出血、上气道阻塞、近期面部或胃食管手术、颅面外伤等;④入组前已行气管插管或气管切开;⑤由于心脏或呼吸骤停、严重的血流动力学不稳定而需要紧急气管插管。

表 1　对照组和观察组 AECOPD 患者临床资料比较

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

项　目		对照组 ($n = 69$)	观察组 ($n = 102$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	42(60.87)	65(63.73)	0.143	0.705
	女	27(39.13)	37(36.27)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)		64.81 ± 8.33	65.19 ± 8.09	0.298	0.766
体质量指数($\bar{x} \pm s$,kg/m^2)		22.20 ± 1.59	22.35 ± 1.63	0.596	0.552
吸烟史[例(%)]		41(59.42)	60(58.82)	0.006	0.938
COPD 病程($\bar{x} \pm s$,年)		6.97 ± 2.03	7.13 ± 2.13	0.491	0.624
基础病[例(%)]	糖尿病	30(43.48)	51(50.00)	0.702	0.402
	高血压	26(37.68)	46(45.10)	0.929	0.335
	高脂血症	23(33.33)	42(41.18)	1.075	0.300
合并心血管疾病[例(%)]		12(17.39)	29(28.43)	2.752	0.097

1.3　观测指标与方法

1.3.1　HALP 指数计算:采集患者空腹肘静脉 5 ml, 2 ml注入 EDTA 抗凝试管混匀,应用 XE-2100 全自动血细胞分析仪(日本 Sysmex 公司)检测外周血血红蛋白、淋巴细胞计数、血小板计数;静脉血 3 ml 注入干燥试管室温静置后,取上层未凝固液离心获得血清,应用 BS800 全自动生化分析仪(深圳迈瑞国际医疗股份有限公司)检测血清白蛋白水平。计算 HALP 指数 = [血红蛋白(g/L) × 白蛋白(g/L) × 淋巴细胞计数($\times 10^9$/L)]/血小板计数($\times 10^9$/L)[9]。

1.3.2　临床结局评估:进行有创机械通气或因疗效差而放弃治疗或死亡视为 NPPV 治疗失败,未进行有创机械通气且排除后期 NPPV 治疗失败,最终好转出院者为 NPPV 治疗成功。后期失败定义为治疗 48 h 后 pH < 7.35 且动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)较治疗初期升高 15% ~ 20%[10]。根据 NPPV 治疗的临床结局将观察组患者分为失败亚组(30 例)和成功亚

组(72 例)。

1.3.3　病情程度判定:(1)急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ(APACHEⅡ)评分:包括急性生理参数、慢性健康状态、年龄等 3 个维度 14 个条目,根据最差值计算,评分范围为 0 ~ 71 分,分值越高表明患者病情越严重[11];(2)慢性阻塞性肺病评估测试(CAT)评分:包括咳嗽、咯痰、胸闷、睡眠、精力、情绪等 6 项,总分 40 分,分值越高症状越重[12];(3)格拉斯哥昏迷量表(GCS):包括睁眼反应、语言反应和肢体运动等 3 项评估,总分 15 分,分值越低意识障碍越严重[13]。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 29.0 版统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的危险因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 HALP 指数预测 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的价值。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　HALP 指数比较　观察组血红蛋白、淋巴细胞计数、白蛋白、HALP 指数低于对照组($P < 0.05$),血小板计数高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.2　2 亚组临床资料和 HALP 指数比较　NPPV 治疗成功 72 例,失败 30 例,其中 26 例进行有创机械通气,2 例放弃治疗,2 例死亡。失败亚组 APACHEⅡ评分高于成功亚组($P < 0.01$),基线 GCS 评分、HALP 指数低于成功亚组($P < 0.01$);2 组性别、年龄、体质量指数、近 1 年发生呼吸衰竭、CAT 评分、合并心血管疾病、基线平均动脉压、基线氧合指数、基线 PaO_2 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2　对照组和观察组 AECOPD 患者临床资料比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2　Comparison of clinical data between control group and observation group of AECOPD patients

指　标	对照组($n = 69$)	观察组($n = 102$)	t/χ^2 值	P 值
血红蛋白(g/L)	108.77 ± 3.42	107.35 ± 2.62	3.069	0.003
白蛋白(g/L)	40.06 ± 2.35	39.12 ± 2.46	2.496	0.014
淋巴细胞计数($\times 10^9$/L)	2.51 ± 0.43	2.36 ± 0.41	2.301	0.023
血小板计数($\times 10^9$/L)	275.84 ± 30.77	300.69 ± 62.46	3.061	0.003
HALP 指数	39.65 ± 8.49	32.96 ± 5.43	6.286	< 0.001

2.3　HALP 指数与病情严重程度的相关性　HALP 指数与 APACHE Ⅱ 评分呈负相关($r = -0.415$, $P < 0.001$),与 GCS 评分呈正相关($r = 0.368$, $P = 0.009$),与 CAT 评分无相关性($r = -0.186$, $P = 0.069$)。

2.4　AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的因素分析　以 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败为因变量(赋值:是为"1";否为"0"),表 3 结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:基线 GCS 评分低、HALP 指数低是 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的危险因素($P < 0.05$),见表 4。

表 3　成功亚组和失败亚组 AECOPD 合并肺性脑病患者临床资料和 HALP 指数比较

Tab. 3　Comparison of clinical data and HALP index between successful and failed subgroups of AECOPD patients with concomitant pulmonary encephalopathy

项　目		失败亚组($n = 30$)	成功亚组($n = 72$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	18(60.00)	47(65.28)	0.255	0.613
	女	12(40.00)	25(34.72)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)		65.33 ± 7.98	65.13 ± 8.03	0.115	0.909
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)		22.39 ± 1.63	22.33 ± 1.57	0.174	0.862
吸烟史[例(%)]		16(53.33)	44(61.11)	0.529	0.467
AECOPD 病程($\bar{x} \pm s$,年)		7.21 ± 1.98	7.10 ± 2.01	0.253	0.801
近 1 年发生呼吸衰竭[例(%)]		12(40.00)	26(36.11)	0.137	0.711
APACHEⅡ评分($\bar{x} \pm s$,分)		20.32 ± 4.69	16.95 ± 3.75	3.834	< 0.001
CAT 评分($\bar{x} \pm s$,分)		27.62 ± 5.13	26.81 ± 4.09	0.844	0.401
合并心血管疾病[例(%)]		9(30.00)	20(27.78)	0.051	0.821
基线平均动脉压($\bar{x} \pm s$, mmHg)		98.26 ± 8.16	100.32 ± 9.46	1.041	0.300
基线氧合指数($\bar{x} \pm s$, mmHg)		295.32 ± 65.32	297.12 ± 66.75	0.125	0.901
基线 pH($\bar{x} \pm s$)		7.20 ± 0.42	7.34 ± 0.39	1.615	0.110
基线 PaO_2($\bar{x} \pm s$, mmHg)		86.06 ± 9.35	85.19 ± 9.71	0.417	0.678
基线 GCS 评分($\bar{x} \pm s$,分)		10.02 ± 2.03	13.36 ± 1.09	10.765	< 0.001
HALP 指数($\bar{x} \pm s$)		29.67 ± 1.36	34.33 ± 2.11	11.152	< 0.001

表 4　AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的相关因素分析

Tab. 4　Analysis of related factors for NPPV treatment failure in AECOPD patients with pulmonary brain disease

变　量	*β* 值	*SE* 值	*Wald* 值	*P* 值	*OR*(95% *CI*)
常数项	6.323	2.362	7.166	<0.001	—
APACHEⅡ评分高	0.352	0.316	1.240	0.095	1.421(0.765 ~ 2.642)
基线 GCS 评分低	1.023	0.436	5.505	<0.001	2.782(1.138 ~ 6.799)
HALP 指数低	0.756	0.368	4.220	0.008	2.130(1.126 ~ 4.027)

2.5　HALP 指数预测 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的价值　绘制 HALP 指数预测 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的 ROC 曲线，并计算曲线下面积（AUC），结果显示：HALP 指数预测 AECOPD合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的 AUC 为 0.811(95% *CI* 0.722 ~ 0.882)，截断值为 32.19，敏感度为 0.867，特异度为 0.792，约登指数为 0.658，见图 1。

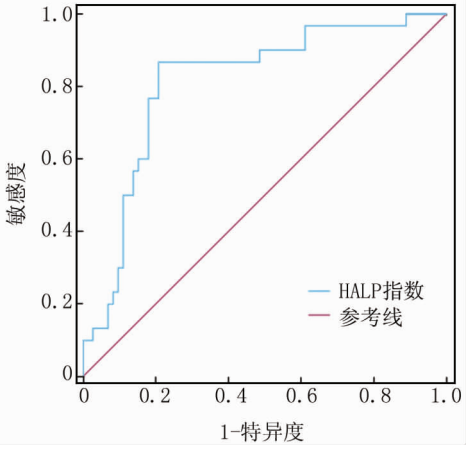


图 1　HALP 指数预测 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的 ROC 曲线

Fig. 1　ROC curve of HALP index predicting NPPV treatment failure in AECOPD patients with pulmonary encephalopathy

3　讨　论

AECOPD 发病期间由于缺氧和二氧化碳潴留，易出现高碳酸血症性呼吸衰竭，二氧化碳可透过血脑屏障，引起脑血管扩张，脑灌注增加和脑水肿，影响脑组织细胞代谢，降低脑细胞兴奋性，抑制大脑皮质正常活动，继而导致一系列神经精神障碍症状，即肺性脑病，肺性脑病表现为头痛、头晕、烦躁不安、口齿不清、精神错乱等，影响 AECOPD 的临床结局，增加死亡风险[14-15]。机械通气可纠正低氧血症，降低二氧化碳分压，促进意识恢复，是 AECOPD 合并肺性脑病治疗的重要措施，NPPV 越来越多地用于 AECOPD 合并肺性脑病的治疗，然而部分患者在治疗后因病情恶化需要改为有创机械通气[16-17]。在 NPPV 治疗失败后接受气管插管的患者中，病情恶化和病死率显著增加。因此，筛选对 NPPV 治疗有效的患者很重要。

HALP 指数是一种预后组合评分体系，整合 4 个常规收集的免疫状态指标，包括血小板、淋巴细胞、白蛋白和血红蛋白，可评估免疫系统、全身炎性反应和营养状况，比单一指标能更好地预测多种疾病患者的预后[18]。HALP 指数目前也已被证实与呼吸系统疾病和神经系统疾病有关，研究显示 AECOPD 患者 HALP 指数降低与出院 30 d 后非计划再入院有关，可预测再入院的风险[19]。与 HALP 指数低的心脑血管疾病患者相比，HALP 指数高的患者全因死亡率风险较低，HALP 指数是心脑血管疾病患者全因死亡的独立预测因子[20]。卒中后认知障碍患者 HALP 指数低于非认知障碍患者，调整混杂因素后，当 HALP 指数≤34.0 时认知障碍风险显著增加[21]。在缺血性和出血性脑卒中患者中，HALP 指数降低与脑卒中发作后 90 d 和 1 年内复发和死亡的风险增加相关[22]。以上研究结果提示 HALP 指数降低可能与 AECOPD 病情加重复发，脑组织结构和神经功能受损有关。

本研究发现 AECOPD 合并肺性脑病患者 HALP 指数降低，可能与缺氧和高碳酸血症介导的脑组织损伤有关，分析原因为贫血、营养不良和炎性反应之间的相互作用可能加剧 AECOPD 局部和全身炎性反应，导致高碳酸血症性呼吸衰竭，进一步损害脑神经组织。进一步分析显示，HALP 指数降低增加 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的风险，说明 HALP 指数降低可能与 NPPV 治疗失败有关。推测原因有以下几点：首先，AECOPD 发病期间，由于整体身体活动减少，炎性细胞因子、脂肪因子和激素过度合成或激活，呼吸肌做功增加导致能量消耗等多种原因，易发生营养不良，损害患者免疫防御功能并引起膈肌质量和厚度减少，诱发呼吸衰竭和不良结局[23]。营养不良被认为是 AECOPD 患者 NPPV 失败的独立危险因素[24]，白蛋白反映患者的营养状况，因此低白蛋白血症被认为是 AECOPD 患者呼吸衰竭和需要有创机械通气的危险因素[25]。其次，AECOPD 发病期间大量炎性介质释放，导致机体代谢量增加，产生较多的二氧化碳，加剧高碳酸血症，高碳酸血症加速呼吸肌肌肉萎缩，继而导致呼吸动力不足，进一步加重二氧化碳潴留和高碳酸血症，逐渐形成恶性循环[26]，最终引起呼吸功能衰竭和 NPPV 治疗失败。淋巴细胞在机体先天和适应性免疫中发挥重要作用，淋巴细胞计数减少可引起免疫抑制和炎性反应，炎性反应会导致血小板增多，减少白蛋

白的合成,导致血清白蛋白浓度降低,血小板计数增高,还会限制铁的摄取并抑制红细胞成熟,降低血红蛋白水平。因此当淋巴细胞计数、白蛋白和血红蛋白降低,血小板计数增高时,HALP 指数也显著降低,低 HALP 指数提示 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗失败的可能。

本研究通过绘制 ROC 曲线发现,HALP 指数在预测 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗结局中具有较高的价值,表明 HALP 指数有望成为 AECOPD 合并肺性脑病患者接受 NPPV 治疗后成功与否的标志物,对指导临床治疗,筛选适合的 NPPV 治疗对象有着积极的意义。Logistic 回归分析显示,初始 GCS 评分较低是 AECOPD 合并肺性脑病患者行 NPPV 治疗失败的危险因素,表明昏迷程度较重的患者也难以在 NPPV 治疗中获益,原因为 GCS 评分较低,意识状态差,人机不能达到较好的配合,因此 NPPV 治疗失败的可能性越大[17]。

综上,AECOPD 合并肺性脑病患者 HALP 指数显著低于单纯 AECOPD 患者,NPPV 治疗失败与 HALP 指数降低有关,因此,HALP 指数可预测 NPPV 治疗失败的风险,在指导临床 NPPV 治疗以及预测治疗结局中均具有重要价值。本研究局限性在于,样本例数有限且为单中心来源,可能存在一定的统计学偏倚,HALP 指数是否能作为 AECOPD 合并肺性脑病患者 NPPV 治疗结局的标志物仍待进一步开展多中心、大样本的临床研究加以证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

安巧和、常静:设计研究方案,实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写,论文修改;郝昱芳:提出研究思路,实施研究过程,分析试验数据,论文审核;丁帅:进行统计学分析

参考文献

[1] 郑艳会,陈秀梅,邵丽娜. 不同有创-无创序贯通气切换点在慢性阻塞性肺疾病所致Ⅱ型呼吸衰竭并肺性脑病患者中应用效果的对比研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2019,27(3):66-70. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2019.03.014.

[2] 曹淼英,秦娥,孙健,等. 早期综合肺康复用于脱机后慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺性脑病效果观察[J]. 浙江医学,2021,43(16):1761-1764. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.16.2019-1794.

[3] 张文平,高胜浩,杨远舰,等. HACOR 评分对无创正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺性脑病临床结局的预测价值[J]. 中华危重病急救医学,2023,35(2):130-134. DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20220531-00515.

[4] Farag CM, Antar R, Akosman S, et al. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types[J]. Oncotarget, 2023, 14:153-172. DOI:10.18632/oncotarget.28367.

[5] Zheng Y, Huang Y, Li H. Hemoglobin albumin lymphocyte and platelet score and all-cause mortality in coronary heart disease: A retrospective cohort study of NHANES database[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10:1241217. DOI:10.3389/fcvm.2023.1241217.

[6] Zhang F, Li L, Shi T, et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) is a potent indicator for the prognosis in hemodialysis patients[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(19): e33650. DOI: 10.1097/MD.0000000000033650.

[7] 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. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志,2018,17(11):871-877. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.11.003.

[8] 贝政平,蔡映云. 内科疾病诊断标准[M]. 2 版. 北京:科学出版社,2007:880.

[9] Chen XL, Xue L, Wang W, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: A retrospective cohort study[J]. Oncotarget, 2015, 6(38):41370-41382. DOI:10.18632/oncotarget.5629.

[10] Lemyze M, Bury Q, Guiot A, et al. Delayed but successful response to noninvasive ventilation in COPD patients with acute hypercapnic respiratory failure[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 1539-1547. DOI:10.2147/COPD.S136241.

[11] 王胜云,陈德昌. 降钙素原和 C-反应蛋白与脓毒症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学,2015,27(2):97-101. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.004.

[12] Liu J, Meng G, Ma Y, et al. Influence of COPD assessment text (CAT) evaluation and rehabilitation education guidance on the respiratory and motor functions of COPD patients[J]. Open Med (Wars), 2015, 10(1):394-398. DOI:10.1515/med-2015-0062.

[13] Schey JE, Schoch M, Kerr D. The predictive validity of the full outline of unresponsiveness score compared to the glasgow coma scale in the intensive care unit: A systematic review[J]. Neurocrit Care, 2024. DOI:10.1007/s12028-024-02150-8.

[14] Liu M, Hu R, Jiang X, et al. Coagulation dysfunction in patients with AECOPD and its relation to infection and hypercapnia[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(4):e23733.

[15] 袁梦鑫,陈雨莎,欧雪梅,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺康复研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(1):92-95. DOI:10.7507/1671-6205.201810047.

[16] Wang X, Chen Y, Ai H, et al. Study on the therapeutic effects and prognosis evaluation of non-invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer[J]. Technol Health Care, 2024, 32(3): 1915-1923. DOI: 10.3233/THC-231063.

[17] Zorrilla-Vaca A, Arevalo JJ, Grant MC. Protective mechanical ventilation in critically ill patients after surgery[J]. Curr Opin Crit Care, 2024, 30(6):679-683. DOI:10.1097/MCC.0000000000001215.

[18] Xu H, Zheng X, Ai J, et al. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis of 13,110 patients[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114:109496. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109496.

(下转 51 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 009

呼吸系统疾病专题

高龄糖尿病伴 COPD 患者炎性因子及膳食炎性指数变化特点与 COPD 急性加重的关系

白维娟，张博智，申志芬

基金项目：河北省医学科学研究课题计划（20231347）
作者单位：050051　石家庄，中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院干部病房一科
通信作者：申志芬，E-mail：ganyikeshenzf@ 163. com

【摘　要】 **目的**　分析高龄糖尿病伴慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者炎性因子及膳食炎性指数（DII）变化特点与 COPD 急性加重的关系。**方法**　选取 2021 年 10 月—2023 年 10 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院干部病房一科收治的高龄糖尿病伴 COPD 患者 110 例为研究对象，根据是否发生 COPD 急性加重将患者分为急性加重期组 48 例和稳定期组 62 例。采用酶联免疫吸附法测定血清炎性因子［肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、C 反应蛋白（CRP）］水平，并进行 DII 评分；Pearson 相关性分析血清炎性因子水平与肺功能的相关性；多因素 Logistic 回归分析高龄糖尿病伴 COPD 患者急性加重的影响因素；采用 R 软件构建预测高龄糖尿病伴 COPD 患者急性加重的列线图模型；受试者工作特征（ROC）曲线评估列线图模型对高龄糖尿病伴 COPD 患者急性加重的预测价值，校准曲线评估模型的一致性。**结果**　急性加重期组血清 TNF-α、CRP 水平及 DII 评分均高于稳定期组（t = 5. 482、4. 603、4. 588，P 均 < 0. 001）；急性加重期组 FPG、2 hPG、HbA_{1c}水平高于稳定期组，FVC、FEV_1 水平低于稳定期组（t = 4. 481、5. 984、4. 465、4. 710、4. 208，P 均 < 0. 001）；Pearson 相关性分析显示，高龄糖尿病伴 COPD 患者血清 CRP、TNF-α 水平分别与 FVC、FEV_1 呈负相关（CRP：r/P = －0. 191/0. 045、－0. 255/0. 007；TNF-α：r/P = －0. 247/0. 009、－0. 260/0. 003）；多因素 Logistic 回归分析结果显示，TNF-α、DII 评分、2 hPG、HbA_{1c}升高，FVC、FEV_1 降低是高龄糖尿病伴 COPD 患者急性加重的独立危险因素［OR（95% CI）= 1. 459（1. 011 ~ 2. 104）、22. 687（1. 524 ~ 337. 648）、12. 500（2. 465 ~ 63. 389）、30. 593（2. 086 ~ 448. 593）、120. 662（9. 724 ~ 1 497. 195）、19. 862（4. 644 ~ 84. 950）］，并构建列线图预测模型；ROC 曲线对列线图模型进行内部验证，列线图模型预测高龄糖尿病伴 COPD 患者急性加重的曲线下面积（AUC）为 0. 984（95% CI 0. 966 ~ 1. 000）。使用 Bootstrap 对列线图模型进行验证，结果显示，C-index 值为 0. 954，校正曲线与理想曲线拟合反应良好。**结论**　血清 TNF-α、CRP 水平及 DII 评分随高龄糖尿病伴 COPD 患者病情的加重而上升，TNF-α、DII 评分、2 hPG、HbA_{1c}升高，FVC、FEV_1 降低是高龄糖尿病伴 COPD 患者急性加重的独立危险因素，基于上述影响因素构建的列线图模型具有良好的临床预测效能。

【关键词】 糖尿病；慢性阻塞性肺疾病；急性加重期；炎性因子；膳食炎性指数；列线图；高龄
【中图分类号】 R563；R587. 1　　【文献标识码】 A

The relationship between the changes of inflammatory factors and dietary inflammatory index in elderly diabetic patients with COPD and the acute exacerbation of COPD

Bai Weijuan, Zhang Bozhi, Shen Zhifen. Department of Cadre Ward, No. 980 Hospital, Joint Logistics Support Force, Chinese People's Liberation Army, Hebei, Shijiazhuang 050051, *China*
Funding program: Hebei Medical Science Research Project Plan (20231347)
Corresponding author: Shen Zhifen, E-mail: ganyikeshenzf@ 163. *com*

【**Abstract**】 **Objective**　To analyze the relationship between the changes of inflammatory factors and dietary inflammatory index (DII) in elderly patients with diabetes mellitus complicated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the acute attack of COPD. **Methods**　From October 2021 to October 2023, 110 elderly patients with diabetes mellitus and COPD admitted to the First Department of the Cadre Ward of the 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army were selected as the research objects. According to whether acute exacerbation of COPD occurred, the patients were divided into acute exacerbation group (48 cases) and stable group (62 cases). The levels of serum inflammatory factors［tumor necrosis factor-α(TNF-α), C-reactive protein (CRP)］were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum inflammatory factor levels and lung function. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of acute exac-

erbation of COPD in elderly diabetic patients with COPD. R software was used to construct a nomogram model for predicting acute exacerbation of COPD in elderly diabetic patients with COPD. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of the nomogram model for acute exacerbation of COPD in elderly diabetic patients with COPD, and the calibration curve was used to evaluate the consistency of the model. **Results** The levels of serum TNF-α, CRP and DII score in the acute exacerbation group were higher than those in the stable group (t = 5.482, 4.603, 4.588, all P < 0.01). The levels of FPG, 2 hPG and HbA_{1c} in the acute exacerbation group were higher than those in the stable group, and the levels of FVC and FEV1 were lower than those in the stable group (t = 4.481, 5.984, 4.465, 4.710, 4.208, all P < 0.01). Pearson correlation analysis showed that serum TNF-α and CRP levels were negatively correlated with FVC and FEV1 in diabetic patients with COPD (r = −0.247, −0.260, −0.191, −0.255, P = 0.009, 0.003, 0.045, 0.007). Multivariate Logistic regression analysis showed that TNF-α, DII score, 2 hPG and HbA_{1c} were increased. The decrease of FVC and FEV 1 was an independent risk factor for acute exacerbation of COPD in diabetic patients with COPD [*OR(95% CI)* = 1.459(1.011 − 2.104), 22.687 (1.524 − 337.648), 12.500(2.465 − 63.389), 30.593(2.086 − 448.593), 120.662(9.724 − 1497.195), 19.862(4.644 − 84.950)], and a nomogram prediction model was constructed. ROC curve was used to verify the nomogram model. The area under the curve (AUC) of the nomogram model for predicting acute exacerbation of COPD in diabetic patients with COPD was 0.984 (*95% CI* = 0.966 − 1.000). Bootstrap was used to verify the nomogram model. The results showed that the C-index value was 0.954, and the calibration curves were in good agreement with the ideal curve fitting. **Conclusion** The levels of serum TNF-α, CRP and DII score increased with the aggravation of the disease in elderly diabetic patients with COPD. The increase of TNF-α, DII score, 2 hPG and HbA_{1c}, and the decrease of FVC and FEV 1 were independent risk factors for acute exacerbation of COPD in elderly diabetic patients with COPD. The decision tree model based on the above factors had good clinical predictive efficacy.

【Key words】 Diabetes; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Inflammatory factors; Dietary Inflammation Index; Column chart; Elderly

随着糖尿病病程的延长，机体会出现多系统损害，是导致心脑血管疾病、肾功能衰竭等的重要原因之一[1]。慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）具有持续存在气流受限的特征，主要症状为咳嗽、咯痰、呼吸困难[2]。COPD 根据疾病进程可分为急性加重期和稳定期，患者处于急性加重期时病情会急速恶化，如未及时采取治疗措施，可进一步发展成肺心病或呼吸衰竭，威胁患者生命，病死率较高[3]。糖尿病是 COPD 的常见合并症，两者关系密切，存在相似的机制，包括基因遗传易感性、炎性反应、高血糖、衰老等[4]。糖尿病与 COPD 两者共病的治疗复杂、住院时间长、医疗花费大，因此需要寻找导致 COPD 急性加重的危险因素，降低高龄糖尿病伴 COPD 患者的 COPD 急性加重风险。炎性因子与糖尿病及 COPD 的发生发展密切相关，膳食炎性指数（dietary inflammatory index，DII）是一种新的膳食评估工具，用于评估个人膳食整体的炎性反应潜力[5]。目前关于 DII 与糖尿病伴 COPD 的研究较少。鉴于此，本研究着重分析高龄糖尿病伴 COPD 患者炎性因子及 DII 变化特点与 COPD 急性加重的关系，报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2021 年 10 月—2023 年 10 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院干部病房一科收治的高龄糖尿病伴 COPD 患者 110 例作为研究对象，根据 COPD 症状将患者分为急性加重期组 48 例和稳定期组 62 例，2 组性别、年龄、体质量指数（BMI）、病程、吸烟史、饮酒史等比较，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（20210815），患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1　稳定期组与急性加重期组高龄糖尿病伴 COPD 患者临床资料比较

Tab. 1　Comparison of clinical data of elderly diabetes patients with COPD in stable phase group and acute exacerbation phase group

项　目		稳定期组（n = 62）	急性加重期组（n = 48）	t/χ^2 值	P 值
性别［例（%）］	男	56（90.32）	44（91.67）	0.008	0.927
	女	6（9.68）	4（8.33）		
年龄（$\bar{x} \pm s$，岁）		91.12 ± 1.47	90.58 ± 1.52	1.883	0.062
BMI（$\bar{x} \pm s$，kg/m^2）		23.31 ± 1.17	23.14 ± 1.05	0.790	0.431
糖尿病伴 COPD 病程（$\bar{x} \pm s$，年）		7.52 ± 2.19	7.15 ± 2.45	0.834	0.406
吸烟史［例（%）］		28（45.16）	21（43.75）	0.022	0.883
饮酒史［例（%）］		25（40.32）	19（39.58）	0.006	0.937

1.2　病例选择标准　（1）纳入标准：①符合《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》中糖尿病的诊断标

准[6]；②符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》中 COPD 的诊断标准[7]；③年龄≥75 岁。(2)排除标准：①除 COPD 外影响肺功能的疾病，如支气管哮喘、肺结核、肺炎等；②近 3 个月有手术史或应用糖皮质激素治疗者；③合并恶性肿瘤者；④严重心、肝、肾功能不全者；⑤伴有自身免疫疾病、严重血液系统疾病者；⑥合并其他器官相关感染者。

1.3　检测指标与方法

1.3.1　血清炎性因子水平检测：于患者入院次日清晨采集空腹肘静脉血 4 ml，离心取上层血清待测。采用酶联免疫吸附法测定血清炎性因子[C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]水平，试剂盒均购自武汉艾迪抗生物科技公司。

1.3.2　膳食调查及 DII 评分计算：采用简化食物频率调查表(FFQ25)[8]调查患者过去 1 个月的日常饮食数据，问卷包括 50 个条目、25 种食物类别，参照《中国食物成分表》[9]计算能量和营养素摄入量。采用美国南卡罗来纳大学开发的 DII 公式计算[10]，Z 值 =(该种膳食成分个人日摄入量 - 该种膳食成分全球人均日摄入量)/该种膳食成分全球人均日摄入量标准差。将 Z 值转化为百分数，将值加倍后减“1”以中心化(以 0 为中心，范围 -1 ~ 1)再乘各膳食成分的炎性反应效应评分，将结果总和后获得 DII 评分，分值越高表示膳食促炎能力越强。

1.3.3　血糖水平检测：于患者入院次日清晨和餐后 2 h采集空腹肘静脉血 3 ml，离心取上层血清待测。采用全自动生化分析仪 PF-450(深圳市普康电子有限公司，粤械注准 20162220214)检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)水平；采用糖化血红蛋白分析仪 HAM111(北京乐普智慧医疗科技有限公司，京械注准 20212220503)检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。

1.3.4　肺功能测定：使用肺功能仪 SP-01(苏州百慧华业精密仪器，苏械注准 20212071725)检测患者用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气量(FEV_1)。

1.3.5　COPD 急性加重评判标准：参考《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》中的 COPD 病情进程分类[7]。急性加重期：患者呼吸道症状超过日常变异范围的持续恶化，并需改变药物治疗方案；稳定期：患者症状稳定或轻微，基本恢复到急性加重前的状态。

1.4　统计学方法　选用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验；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；Pearson 相关性分析血清炎性因子水平与高龄糖尿病伴 COPD 患者肺功能的相关性；多因素 Logistic 回归分析高龄糖尿病伴 COPD 患者 COPD 急性加重的影响因素；采用 R4.1.3 软件包及 rms 程序包绘制预测高龄糖尿病伴 COPD 患者 COPD 急性加重的列线图模型；受试者工作特征(ROC)曲线评估列线图模型对高龄糖尿病伴 COPD 患者 COPD 急性加重的预测价值，校准曲线评估模型的一致性。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组血清炎性因子水平、DII 评分比较　急性加重期组血清 TNF-α、CRP 水平及 DII 评分均高于稳定期组($P<0.01$)，见表 2。

表 2　稳定期组与急性加重期组高龄糖尿病伴 COPD 患者血清炎性因子水平、DII 评分比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2　Serum inflammatory factor levels DII score comparison

组　别	例数	TNF-α(ng/L)	CRP(mg/L)	DII(分)
稳定期组	62	11.38 ± 3.43	13.57 ± 4.58	1.66 ± 0.49
急性加重期组	48	14.86 ± 3.11	17.49 ± 4.31	2.10 ± 0.53
t 值		5.482	4.603	4.588
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2　2 组血糖水平、肺功能比较　急性加重期组 FPG、2 hPG、HbA_{1c}水平高于稳定期组，FVC、FEV_1 水平低于稳定期组($P<0.01$)，见表 3。

2.3　炎性因子与肺功能的相关性分析　Pearson 相关性分析显示，高龄糖尿病伴 COPD 患者血清 TNF-α、CRP 水平分别与 FVC、FEV_1 呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 3　稳定期组与急性加重期组高龄糖尿病伴 COPD 患者血糖水平、肺功能比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3　Comparison of blood glucose level and lung function between stable and acute exacerbation group of elderly diabetes patients with COPD

组　别	例数	FPG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	HbA_{1c}(%)	FVC(L)	FEV_1(L)
稳定期组	62	8.12 ± 0.78	11.21 ± 1.05	7.98 ± 0.71	2.54 ± 0.33	2.38 ± 0.21
急性加重期组	48	8.77 ± 0.69	12.37 ± 0.95	8.63 ± 0.79	2.26 ± 0.28	2.24 ± 0.13
t 值		4.481	5.984	4.465	4.710	4.208
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4　高龄糖尿病伴 COPD 患者炎性因子与肺功能的相关性分析

Tab. 4　Correlation analysis of inflammatory factors and lung function in elderly diabetes patients with COPD

指　标	FVC		FEV_1	
	r 值	*P* 值	*r* 值	*P* 值
CRP	−0.191	0.045	−0.255	0.007
TNF-α	−0.247	0.009	−0.260	0.003

2.4　多因素 Logistic 回归分析高龄糖尿病伴 COPD 患者 COPD 急性加重的影响因素　以高龄糖尿病伴 COPD 患者是否发生 COPD 急性加重为因变量(否 = 0,是 = 1),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(TNF-α、CRP、DII 评分、FPG、2 hPG、HbA_{1c}、FVC、FEV_1)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:TNF-α、DII 评分、2 hPG、HbA_{1c} 升高,FVC、FEV_1 降低是高龄糖尿病伴 COPD 患者 COPD 急性加重的独立危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 5　影响高龄糖尿病伴 COPD 患者 COPD 急性加重的多因素 Logistic 回归模型

Tab. 5　Multifactor Logistic regression model affecting the acute exacerbation of COPD in elderly patients with diabetes and COPD

项　目	*β* 值	*SE* 值	*Wald* 值	*P* 值	*OR* 值	95% *CI*
CRP 高	0.252	0.137	3.386	0.066	1.287	0.984 ~ 1.683
TNF-α 高	0.377	0.187	4.081	0.043	1.459	1.011 ~ 2.104
DII 评分高	3.122	1.378	5.135	0.023	22.687	1.524 ~ 337.648
FPG 高	1.883	0.963	3.825	0.050	6.576	0.996 ~ 43.425
2 hPG 高	2.526	0.828	9.297	0.002	12.500	2.465 ~ 63.389
HbA_{1c} 高	3.421	1.370	6.234	0.013	30.593	2.086 ~ 448.593
FVC 低	4.793	1.285	13.915	<0.001	120.662	9.724 ~ 1 497.195
FEV_1 低	2.989	0.741	16.248	<0.001	19.862	4.644 ~ 84.950

2.5　高龄糖尿病伴 COPD 患者发生 COPD 急性加重的列线图预测模型构建　基于上述多因素 Logistic 回归分析结果,依据独立危险因素(TNF-α、DII 评分、2 hPG、HbA_{1c}、FVC、FEV_1)构建高龄糖尿病伴 COPD 患者发生 COPD 急性加重的列线图预测模型,见图 1。

2.6　列线图模型的 ROC 曲线、校准曲线　绘制 TNF-α、DII 评分、2 hPG、HbA_{1c}、FVC、FEV_1 单独与联合预测高龄糖尿病伴 COPD 患者发生 COPD 急性加重的 ROC 曲线,对列线图模型进行内部验证,结果显示:列线图模型预测高龄糖尿病伴 COPD 患者发生 COPD 急性加重的曲线下面积(AUC)为 0.984(95% *CI* 0.966 ~ 1.000),其特异度、敏感度、约登指数分别为 0.952、0.958、0.910,且列线图预测模型的 AUC 最大,见图 2。使用 Bootstrap 对列线图模型进行验证,结果显示:C-index 值为 0.954,校正曲线与理想曲线拟合反应良好,表明模型具有良好的一致性,见图 3。

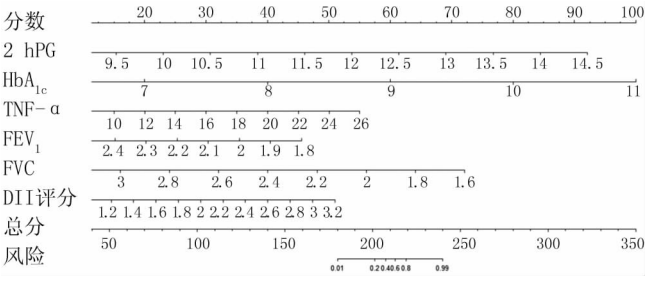


图 1　高龄糖尿病伴 COPD 患者发生 COPD 急性加重的列线图

Fig. 1　Bar chart of acute exacerbation of COPD in elderly patients with diabetes and COPD

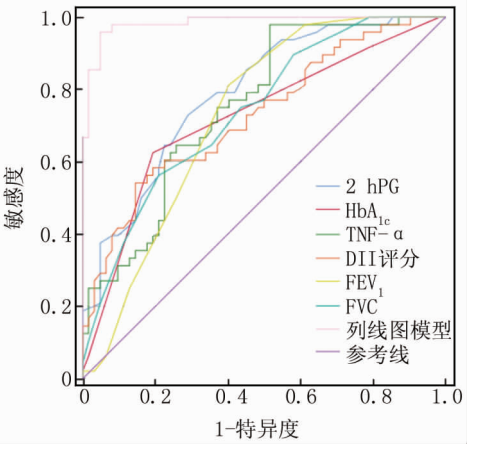


图 2　列线图模型内部检验的 ROC 曲线

Fig. 2　ROC curve for internal testing of column chart model

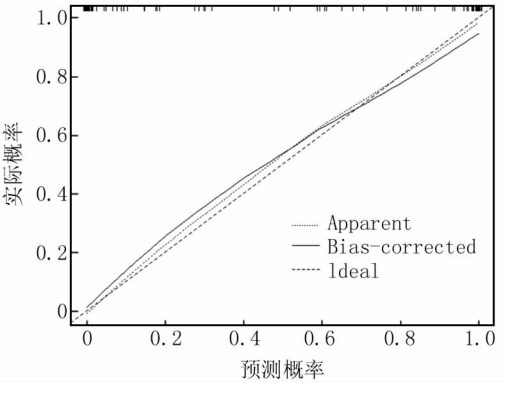


图 3　列线图预测模型的校准曲线

Fig. 3　Calibration curve of column chart prediction model

3　讨　论

COPD 和糖尿病均属于慢性炎性疾病,COPD 由于气道阻塞导致呼吸困难,体内的炎性因子会刺激机体

发生胰岛素抵抗,加重糖尿病的病情,而糖尿病持续高血糖状态会导致 COPD 患者呼吸道更易受到感染,加重呼吸困难症状、损伤肺功能,影响患者预后,两者相互影响,导致恶性循环[11]。寻找 COPD 急性加重的危险因素,减少其急性加重的次数,延缓肺功能下降,对改善患者预后至关重要。

本研究经 Logistic 回归分析显示,TNF-α、DII 评分、2 hPG、HbA_{1c}升高,FVC、FEV_1 降低是高龄糖尿病伴 COPD 患者 COPD 急性加重的独立危险因素。分析其原因:(1)血糖水平。糖尿病患者因长期处在高血糖状态下,血糖和糖化血红蛋白水平升高,易发生感染,而感染是 COPD 急性加重的常见病因之一[12]。血糖水平过高会造成内皮细胞功能障碍,促使中性粒细胞的活化和募集,一方面会诱发大量炎性因子合成、释放,加重炎性反应,另一方面通过释放中性粒细胞弹性蛋白酶,引起黏液高分泌状态持续存在并破坏肺实质[13]。同时高血糖还会促进氧自由基生成,放大氧化应激损伤,加剧气道上皮和肺组织损伤,促进 COPD 急性加重[14]。(2)炎性反应水平。本研究 Pearson 相关性分析显示,高龄糖尿病伴 COPD 患者血清 TNF-α、CRP 水平分别与 FVC、FEV_1 呈负相关,与王佳鑫等[15]研究一致。TNF-α、CRP 是常见的炎性因子,当炎性因子水平升高时,患者的机体处于严重炎性反应状态,多种炎性因子持续浸润肺血管内皮细胞,可改变肺血管、间质组织等功能,加重肺功能异常程度,使得肺功能下降[16]。气道炎性反应是 COPD 急性加重的关键驱动因素,TNF-α、CRP 等炎性因子的释放在气道炎性反应发生过程中起到重要作用。大量的炎性介质释放造成患者支气管壁上的弹性组织损伤,会引起呼吸道表层上皮炎性细胞浸润,致使患者呼吸道的黏膜纤毛无法正常工作,增加黏液分泌,加重气管黏膜充血水肿程度,影响呼吸道纤维结缔组织的重构与平滑肌增生,加重管腔狭窄,导致气流阻塞,使病情恶化[17]。炎性因子的高表达可进一步促进肺组织细胞氧化应激反应,释放大量氧自由基,增高肺毛细血管通透性,造成肺部组织损伤,导致肺上皮细胞的变性、坏死,病情加重,增加 COPD 急性加重的风险[18]。(3)DII 评分。饮食是炎性反应的重要调节剂,DII 是量化个体膳食炎性反应程度的指数,综合反映了整体饮食的炎性反应水平[19]。DII 评分高,说明患者摄入的促炎食物较多,如红肉、油炸食品、精制碳水化合物等,此类饮食中 Omega-6 脂肪酸的含量高,Omega-6 脂肪酸是促炎类花生酸的前体,在炎性反应过程中具有活性,其水平越高,炎性作用越强,加速患者病情发展[20]。长期摄入大量的精制碳水化合物还会导致血糖水平快速波动,增加自由基和促炎细胞因子的循环水平,致使机体炎性反应增强,促进病情发展[21]。而 Omega-3 脂肪酸会干扰花生四烯酸的代谢,对抗前列腺素类和白三烯类的多种促炎成分,发挥抗炎作用。含有抗氧化剂的食物也有助于减少自由基损伤,降低肺部的氧化损伤[22]。同时富含膳食纤维的食物能降低 CRP、TNF-α 等炎性因子的水平,患者的饮食结构会影响炎性反应水平,导致高龄糖尿病伴 COPD 患者的病情加重,COPD 急性加重的风险增加[23]。

本研究使用 Bootstrap 对列线图模型进行验证,结果显示,C-index 值为 0.954,校正曲线与理想曲线拟合反应良好,表明模型具有良好的一致性,绘制 ROC 曲线对列线图模型进行内部验证,结果显示,列线图模型预测高龄糖尿病伴 COPD 患者急性加重的 AUC 为 0.984,具有一定预测价值。因此可以利用 DII 指导高龄糖尿病伴 COPD 患者的饮食结构,通过调整饮食控制血糖水平,改善机体炎性反应水平,降低 COPD 急性加重的风险,改善患者预后。本研究也存在一定不足,样本量较小,纳入的潜在影响因素不全,未来应进行多中心、大样本量的研究进一步检验。

综上所述,TNF-α、CRP 水平和 DII 评分随高龄糖尿病伴 COPD 患者病情的加重而上升,2 hPG、HbA_{1c}、TNF-α、DII 评分升高,FEV_1、FVC 降低是高龄糖尿病伴 COPD 患者急性加重的独立危险因素,基于上述影响因素构建的列线图模型具有良好的临床预测效能。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

白维娟:课题设计、论文撰写、统计分析;张博智:收集数据、实施研究过程;申志芬:参与研究、论文终审

参考文献

[1] Cloete L. Diabetes mellitus: An overview of the types, symptoms, complications and management[J]. Nurs Stand, 2022, 37(1): 61-66. DOI: 10.7748/ns.2021.e11709.

[2] Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Annu Rev Med, 2021, 27(72): 119-134. DOI: 10.1146/annurev-med-080919-112707.

[3] Calverley PMA, Walker PP. Contemporary concise review 2022: Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respirology, 2023, 28(5): 428-436. DOI: 10.1111/resp.14489.

[4] Belligund P, Attaway A, Lopez R, et al. Diabetes associated with higher health care utilization and poor outcomes after COPD-related hospitalizations[J]. Am J Manag Care, 2022, 28(9): e325-e332. DOI: 10.37765/ajmc.2022.89225.

[5] Marx W, Veronese N, Kelly JT, et al. The dietary inflammatory index and human health: An umbrella review of meta-analyses of observational studies[J]. Adv Nutr, 2021, 12(5): 1681-1690. DOI: 10.

1093/advances/nmab037.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.

[8] 高键, 费嘉庆, 姜立经, 等. 应用于膳食模式研究的简化膳食频率问卷信度和效度评价[J]. 营养学报, 2011, 33(5): 452-456. DOI: CNKI: SUN: YYXX.0.2011-05-002.

[9] 中国疾病预防控制中心营养与健康所. 中国食物成分表[M]. 6 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2018: 1-50.

[10] Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, et al. Designing anddeveloping a literature-derived, population-based dietary inflammatory index[J]. Public Health Nutr, 2014, 17(8): 1689-1696. DOI: 10.1017/S1368980013002115.

[11] 王小川, 王汉超, 姚宇, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 2 型糖尿病患者的临床特征和危险因素分析与治疗[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(4): 392-400. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.04.005.

[12] Chen G, Lin Q, Zhuo D, et al. Elevated blood glucose is associated with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 2453-2459. DOI: 10.2147/COPD.S378259.

[13] Li W, Ning Y, Ma Y, et al. Association of lung function and blood glucose level: A 10-year study in China[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 444. DOI: 10.1186/s12890-022-02208-3.

[14] Cazzola M, Rogliani P, Ora J, et al. Hyperglycaemia and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(21): 3362. DOI: 10.3390/diagnostics13213362.

[15] 王佳鑫, 李树法, 梁玲霞, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并 2 型糖尿病患者血糖、炎性因子水平变化及与肺功能指标的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(9): 74-78. DOI: 10.3969/j.ioon.2095-140X.2021.09.015.

[16] Ye C, Yuan L, Wu K, et al. Association between systemic immune-inflammation index and chronic obstructive pulmonary disease: A population-based study[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 295. DOI: 10.1186/s12890-023-02583-5.

[17] Shen S, Xiao Y. Association between C-reactive protein and albumin ratios and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2023, 18(18): 2289-2303. DOI: 10.2147/COPD.S413912.

[18] 侯英宇, 刘晨阳, 张丹梅, 等. COPD 急性加重期细菌感染对 Th17/Treg 平衡及炎性因子水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(8): 799-803. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.08.010.

[19] Chen X, Hou C, Yao L, et al. Dietary inflammation index is associated with dyslipidemia: Evidence from national health and nutrition examination survey, 1999-2019[J]. Lipids Health Dis, 2023, 22(1): 149. DOI: 10.1186/s12944-023-01914-z.

[20] Djuricic I, Calder PC. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021[J]. Nutrients, 2021, 13(7): 2421. DOI: 10.3390/nu13072421.

[21] Chen C, Yang T, Wang C. The dietary inflammatory index and early COPD: Results from the national health and nutrition examination survey[J]. Nutrients, 2022, 14(14): 2841. DOI: 10.3390/nu14142841.

[22] Ajabnoor SM, Thorpe G, Abdelhamid A, et al. Long-term effects of increasing omega-3, omega-6 and total polyunsaturated fats on inflammatory bowel disease and markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Nutr, 2021, 60(5): 2293-2316. DOI: 10.1007/s00394-020-02413-y.

[23] 胡孙玉, 李名兰, 闵敏, 等. 海口地区中老年男性膳食抗炎指数与慢性阻塞性肺疾病的关联研究[J]. 实用预防医学, 2021, 28(5): 563-568. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.05.007.

(收稿日期: 2024-08-22)

(上接 45 页)

[19] 马玲, 王志贤, 罗兵. HALP 指数对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者出院后 30 d 内非计划再入院的预测价值[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2024, 32(2): 20-23. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.028.

[20] Pan H, Lin S. Association of hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score with risk of cerebrovascular, cardiovascular, and all-cause mortality in the general population: Results from the NHANES 1999-2018[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1173399. DOI: 10.3389/fendo.2023.1173399.

[21] Xu M, Chen L, Hu Y, et al. The HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet) score is associated with early-onset post-stroke cognitive impairment[J]. Neurol Sci, 2023, 44(1): 237-245. DOI: 10.1007/s10072-022-06414-z.

[22] Tian M, Li Y, Wang X, et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is associated with poor outcome of acute ischemic stroke[J]. Front Neurol, 2021, 11: 610318. DOI: 10.3389/fneur.2020.610318.

[23] Zhang X, Wang Y, Xu M, et al. The malnutrition in AECOPD and its association with unfavorable outcomes by comparing PNI, GNRI with the GLIM criteria: A retrospective cohort study[J]. Front Nutr, 2024, 11: 1365462. DOI: 10.3389/fnut.2024.1365462.

[24] Fan L, Zhao Q, Liu Y, et al. Semiquantitative cough strength score and associated outcomes in noninvasive positive pressure ventilation patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Med, 2014, 108(12): 1801-1807. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.001.

[25] 覃英娇, 周向东, 李琪, 等. 血清 PCT、IL-13 与 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(9): 927-931. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.008.

[26] 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.

(收稿日期: 2024-10-01)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 010

呼吸系统疾病专题

卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期 NSCLC 疗效及其对血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-二聚体、miR-206 水平的影响

吴圆圆，马丹丹，陈婧，郭超，曹江威，王海燕，李冬杰，吴翠香，李润浦

基金项目：保定市科技计划项目（2241ZF021）

作者单位：072750　河北省保定市第二中心医院肿瘤科（吴圆圆、马丹丹、陈婧、郭超、曹江威、王海燕、李冬杰、李润浦），呼吸科（吴翠香）

通信作者：李润浦，E-mail：lirunpu@ sina. com

【摘　要】 **目的**　探讨卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌（NSCLC）的疗效及其对血清鳞状细胞癌抗原（SCC-Ag）、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1（TIMP-1）、D-二聚体（D-D）、微小核糖核酸-206（miR-206）水平的影响。**方法**　选取 2022 年 4 月—2023 年 10 月保定市第二中心医院肿瘤科收治的晚期 NSCLC 患者 110 例为研究对象，按照随机数字表法分为对照组 55 例和观察组 55 例。对照组采用一线化疗方案，观察组在对照组基础上加用卡瑞利珠单抗治疗，21 d 为 1 个周期，共治疗 4 ~ 6 个周期。采用酶联免疫吸附法（ELISA）检测血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平，实时荧光定量 PCR（qPCR）检测 miR-206 表达水平。比较 2 组患者临床疗效、治疗前后血清学指标、T 淋巴细胞亚群水平及不良反应。**结果**　观察组临床总有效率高于对照组（78.18% vs. 60.00%，χ^2/P = 4.257/0.039）；与治疗前比较，治疗 4 ~ 6 个周期后 2 组血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平均降低，miR-206 表达升高，且观察组各指标降低/升高幅度大于对照组（t/P = 38.360/ < 0.001、4.156/ < 0.001、9.567/ < 0.001、4.857/ < 0.001）；与治疗前比较，治疗 4 ~ 6 个周期后 2 组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$ 升高，$CD8^+$ T 淋巴细胞降低，且观察组各指标降低/升高幅度大于对照组（t/P = 6.241/ < 0.001、6.879/ < 0.001、5.631/ < 0.001）；治疗期间，观察组不良反应总发生率低于对照组（5.45% vs. 21.82%，χ^2/P = 6.253/0.012）。**结论**　卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期 NSCLC 患者的疗效确切，可有效改善机体免疫功能，降低血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-二聚体水平，提高 miR-206 水平。

【关键词】 非小细胞肺癌，晚期；卡瑞利珠单抗；化疗；鳞状细胞癌抗原；基质金属蛋白酶组织抑制剂-1；D-二聚体；微小核糖核酸-206

【中图分类号】 R734.2　　【文献标识码】 A

Efficacy of carrilizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC and its effect on serum SCC-Ag, TIMP-1, D-D and miR-206

Wu Yuanyuan, Ma Dandan, Chen Jing, Guo Chao, Cao Jiangwei, Wang Haiyan, Li Dongjie, Wu Cuixiang, Li Runpu. *Department of Oncology, the Second Central Hospital of Baoding City, Hebei, Baoding* 072750, *China*

Funding program: Baoding science and technology plan project (2241*ZF*021)

Corresponding author: Li Runpu, E-mail: lirunpu@ sina. com

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the efficacy of carrilizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effects on serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase -1 (TIMP-1), D-dimer and miR-206.**Methods**　One hundred and ten patients with advanced NSCLC admitted to the Oncology Department of Baoding Second Central Hospital from April 2022 to October 2023 were selected as the research subjects. They were randomly divided into a control group of 55 cases and an observation group of 55 cases using a random number table method. The control group received first-line chemotherapy, while the observation group received additional treatment with Carilizumab on the basis of the control group. The treatment lasted for 21 days as one cycle, for a total of 4-6 cycles. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum SCC Ag, TIMP-1, and D-dimer, and real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) was performed to detect the expression level of miR-206. Compare the clinical efficacy, serum indicators before and after treatment, levels of T lymphocyte subsets, and adverse reactions during treatment between two groups of patients.**Results**　The total clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group (78.18% vs. 60.00%, χ^2/P = 4.257/0.039); Compared with

before treatment, the serum levels of SCC Ag, TIMP-1, and D-dimer in both groups decreased after treatment, while the levels of miR-206 increased. The observation group showed a greater decrease/increase in each indicator than the control group (t/P = 38.360, 4.156, 9.567, 4.857/ < 0.001); Compared with before treatment, CD4 + T lymphocytes and CD4 + /CD8 + increased in both groups after treatment, while CD8 + T lymphocytes decreased. Moreover, the observation group showed a greater decrease/increase in various indicators than the control group (t = 6.241, 6.879, 5.631, all P < 0.001); During the treatment period, the total incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group (5.45% vs. 21.82%, χ^2/P = 6.253/0.012). **Conclusion** Carrilizumab combined with chemotherapy is effective in the treatment of advanced NSCLC patients, which can effectively improve immune function, reduce serum SCC-Ag, TIMP-1 and D-dimer levels, and increase miR-206 levels.

【Key words】 Advanced non-small cell lung cancer; Carrilizumab; Chemotherapy; Squamous cell carcinoma antigen; Matrix metalloproteinase tissue inhibitor-1; D-dimer; Micro RNA-206

肺癌是当前全球范围内发病率、病死率最高，对人类健康与生命威胁最大的恶性肿瘤，且非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）占 80% 以上[1]。NSCLC 早期症状隐匿且复杂多变，患者确诊时大多处于中晚期而错失最佳手术治疗时机[2]。晚期 NSCLC 患者的治疗以化疗为主，其中常用的化疗方案为铂类药物 + 培美曲塞。但临床实践结果显示，采用培美曲塞与铂类药物方案进行化疗，所取得的预后仍不理想，不能满足晚期 NSCLC 患者的临床需要[3]。随着医学发展，免疫治疗逐渐成为临床治疗恶性肿瘤的主要手段之一，程序性死亡因子-1（programmed cell death factor-1，PD-1）为重要免疫抑制分子，PD-1 抑制剂治疗恶性肿瘤的疗效及安全性较好[4]。卡瑞利珠单抗能抑制 PD-1 活性，增强机体抗肿瘤免疫应答并发挥抗肿瘤作用[5]。但目前关于卡瑞利珠单抗联合一线化疗方案治疗晚期 NSCLC 的研究报道较少，本研究旨在探讨卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期 NSCLC 的疗效及其对血清鳞状细胞癌抗原（SCC-Ag）、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1（TIMP-1）、D-二聚体（D-D）、微小核糖核酸-206（miR-206）的影响，报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2022 年 4 月—2023 年 10 月保定市第二中心医院肿瘤科收治的晚期 NSCLC 患者 110 例为研究对象，按照随机数字表法分为对照组 55 例和观察组 55 例。对照组：男 30 例，女 25 例；年龄 18 ~ 75（59.37 ± 6.53）岁；体质量指数（BMI）17.5 ~ 25（20.69 ± 2.09）kg/m^2。观察组：男 32 例，女 23 例；年龄 20 ~ 75（59.45 ± 6.50）岁；BMI 18 ~ 25（20.72 ± 2.11）kg/m^2。2 组患者性别、年龄、BMI 比较，差异无统计学意义（P > 0.05），具有可比性。本研究经保定市第二中心医院医学伦理委员会批准（2022 年第 22 号），患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　（1）纳入标准：①符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南（2023 版）》[6] 中 NSCLC 的诊断标准，经组织学或细胞学确诊的晚期 NSCLC；②年龄 18 ~ 75 岁；③表皮生长因子受体/间变性淋巴瘤激酶（EGFR/ALK）突变阴性；④既往未接受过针对晚期 NSCLC 的全身治疗（包括化疗、抗血管生成类药物治疗、免疫治疗等）；⑤至少有 1 个符合实体瘤的疗效评价标准（RECIST 1.1）标注的可测量病灶；⑥ 美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）评分 0 ~ 1 分[7]；⑦无精神类疾病，意识清楚。（2）排除标准：①有严重肝、肾及心脑血管系统疾病患者；②存在严重全身感染及凝血功能障碍患者；③有卡瑞利珠单抗或一线化疗方案禁忌证者；④活动性脑转移者；⑤有免疫缺陷病史，包括 HIV 阳性或患有其他获得性、先天性免疫缺陷疾病者；⑥已知或高度怀疑有间质性肺炎者；⑦器官移植史者；⑧活动性 HBV/HCV 感染者；⑨存在其他恶性肿瘤者，合并严重感染者；⑩随访失联者。

1.3　治疗方法　对照组：采用一线化疗方案治疗，紫杉醇（四川汇宇制药股份有限公司，规格：5 ml/30 mg）135 ~ 175 mg/m^2 静脉滴注第 1 d + 顺铂［齐鲁制药（海南）有限公司，规格：20 mg］75 mg/m^2 静脉滴注第 1 ~ 3 d；培美曲塞［齐鲁制药（海南）有限公司，规格：按培美曲塞（C20H21N5O6）计算 0.5 g］500 mg/m^2 静脉注射第 1 d + 顺铂 75 mg/m^2 静脉滴注第 1 ~ 3 d；多西他赛（正大天晴药业集团股份有限公司，规格：1 ml/20 mg）75 mg/m^2 静脉滴注第 1 d + 顺铂 75 mg/m^2 静脉滴注第 1 ~ 3 d，3 种方案任选其一。观察组：在对照组基础上加用卡瑞利珠单抗（苏州盛迪亚生物医药有限公司，规格：200 mg/瓶）200 mg 静脉滴注第 1 ~ 3 d。21 d 为 1 个周期，化疗 4 ~ 6 个周期。2 组化疗期间均常规给予利尿、胃黏膜保护剂、止吐等处理。

1.4　观测指标与方法

1.4.1　血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平检测：于患者

入院时采集空腹肘静脉血 9 ml，离心留取上层血清待测。采用酶联免疫吸附法（ELISA）检测血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平。人 SCC-Ag ELISA 试剂盒（ZK-1549）、人 TIMP-1 ELISA 试剂盒（ZK-1168）、人 D-D ELISA 试剂盒（ZK-0276）均购自上海臻科生物科技有限公司，检测步骤按照说明书进行。

1.4.2　血清 miR-206 表达水平检测：取上述血清，实时荧光定量 PCR（qPCR）检测 miR-206 表达水平。通过 TRIzol 法提取血清中总 RNA，TOYOBO 型反转录试剂盒（上海松雷生物科技有限公司）将总 RNA 反转录成 cDNA，利用 FTC-2000 型 qPCR 仪器（美国 ABI 公司）进行反应。反应程序：92 ℃预变性 5 min，93 ℃变性 35 min，62 ℃退火 45 s，74 ℃延伸 1 min，共计 42 个循环。引物序列：miR-206 上游引物 5′-ACGCTCAGTTTAATGCTAATCGTGA-3′，下游引物 5′-ATTCCATGTTGTCCACTGTCTGTG-3′；内参 U6 上游引物 5′-AGAGAAGATTAGCATGGACCCTG-3′，下游引物 5′-ATCCAGTGCAGGGTCCGAGG-3′。以 U6 为内参采用 $2^{-\triangle\triangle CT}$ 法计算血清 miR-206 相对表达量。

1.4.3　T 淋巴细胞亚群水平检测：取上述血清，采用 FACSCalibur 流式细胞仪（BD 公司）检测 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 淋巴细胞水平，并计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值。

1.4.4　不良反应：记录患者治疗时口腔炎、周围神经异常、胃肠道反应、骨髓抑制等发生情况。

1.5　临床疗效判定标准　根据 RECIST 进行评估[8]。完全缓解：所有病灶完全消失；部分缓解：目标病灶的直径之和缩小≥30%；疾病稳定：病灶直径之和缩小 < 30% 或增加 < 20%；疾病进展：病灶扩大≥20% 或出现新病灶。总有效率 =（完全缓解 + 部分缓解）/总例数 × 100%。

1.6　统计学方法　采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计数资料以频数或率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验；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。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组临床疗效比较　治疗后，观察组临床总有效率（78.18%，43/55）高于对照组（60.00%，33/55），差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 1。

2.2　2 组治疗前后血清学指标比较　治疗前，2 组血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D、miR-206 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗 4 ~ 6 个周期后，2 组血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平降低，miR-206 水平升高，且观察组 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 降低和 miR-206 升高幅度均大于对照组（$P < 0.01$），见表 2。

2.3　2 组 T 淋巴细胞亚群水平比较　治疗前，2 组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD8^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$ 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗 4 ~ 6 个周期后，2 组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$ 升高，$CD8^+$ T 淋巴细胞降低，且观察组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$ 升高和 $CD8^+$ T 淋巴细胞降低幅度均大于对照组（$P < 0.01$），见表 3。

2.4　2 组不良反应发生率比较　对照组发生口腔炎 3 例，周围神经异常 2 例，胃肠道反应 4 例，骨髓抑制 3 例，不良反应总发生率为 21.82%；观察组口腔炎、胃

表 1　对照组与观察组晚期 NSCLC 患者临床疗效比较　［例（%）］

Tab. 1　Comparison of clinical efficacy between control group and observation group in advanced NSCLC patients

组　别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率（%）
对照组	55	18（32.73）	15（27.27）	12（21.82）	10（18.18）	60.00
观察组	55	23（41.82）	20（36.36）	8（14.55）	4（7.27）	78.18
U/χ^2 值				$U = 8.000$		$\chi^2 = 4.257$
P 值				< 0.001		0.039

表 2　对照组与观察组晚期 NSCLC 患者治疗前后血清学指标比较　（$\bar{x} \pm s$）

Tab. 2　Comparison of serum indicators between the control group and the observation group of advanced NSCLC patients before and after treatment

组　别	时间	SCC-Ag（mg/L）	TIMP-1（μg/L）	D-D（g/L）	miR-206
对照组	治疗前	5.97 ± 0.21	477.56 ± 79.41	1.76 ± 0.14	0.31 ± 0.12
（$n = 55$）	治疗后	4.18 ± 0.20	446.78 ± 77.36	1.32 ± 0.11	0.45 ± 0.13
观察组	治疗前	5.94 ± 0.20	465.71 ± 77.34	1.79 ± 0.16	0.32 ± 0.13
（$n = 55$）	治疗后	2.68 ± 0.21	385.75 ± 77.33	1.11 ± 0.12	0.58 ± 0.15
t/P 对照组内值		45.776/ < 0.001	2.059/ 0.042	18.328/ < 0.001	5.868/ < 0.001
t/P 观察组内值		83.368/ < 0.001	4.066/ < 0.001	25.215/ < 0.001	9.714/ < 0.001
t/P 治疗后组间值		38.360/ < 0.001	4.156/ < 0.001	9.567/ < 0.001	4.857/ < 0.001

表 3　对照组与观察组晚期 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群水平比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3　Comparison of T lymphocyte subsets levels between the control group and the observation group in advanced NSCLC patients

组　别	时间	$CD4^+$(%)	$CD8^+$(%)	$CD4^+/CD8^+$
对照组	治疗前	32.07 ± 2.11	33.06 ± 2.11	0.96 ± 0.21
(n = 55)	治疗后	35.41 ± 2.33	30.34 ± 2.06	1.20 ± 0.21
观察组	治疗前	32.18 ± 2.20	33.21 ± 2.14	0.99 ± 0.20
(n = 55)	治疗后	38.68 ± 3.11	27.49 ± 2.28	1.41 ± 0.18
t/P 对照组内值		7.880/ < 0.001	6.841/ 0.042	6.138/ < 0.001
t/P 观察组内值		13.004/ < 0.001	13.566/ < 0.001	11.576/ < 0.001
t/P 治疗后组间值		6.241/ < 0.001	6.879/ < 0.001	5.631/ < 0.001

肠道反应、骨髓抑制各 1 例，不良反应总发生率为 5.45%。观察组不良反应总发生率低于对照组(χ^2 = 6.253，P = 0.012)，见表 4。

3　讨　论

肺癌与吸烟、环境污染、职业、遗传等密切相关，早期缺乏特异性表现，诊断较晚，病死率较高，晚期 NSCLC 暂无特效治疗手段，化疗方案能缓解病情进展，改善患者生命质量，但整体疗效仍有待提高[9]。免疫治疗在恶性肿瘤方面取得积极成效，抗肿瘤免疫抑制剂相继被应用于临床[10]。卡瑞利珠单抗是一种人源化 PD-1 抗体，与 PD-1 受体结合阻断 PD-1 通路，增强机体抗肿瘤免疫应答，还可阻断血管内皮生长因子-2，抑制肿瘤血管生成，目前广泛应用于肝癌、肺癌治疗[11]。研究表明[12]，卡瑞利珠单抗联合化疗能明显提高晚期 NSCLC 疗效、免疫功能、生存质量。Qin 等[13]研究结果显示，卡瑞利珠单抗治疗晚期肝癌可提高治疗总有效率，6 个月生存率为 74.4%。本研究结果显示，晚期 NSCLC 经卡瑞利珠单抗联合化疗后，总有效率为 78.18%，与李雯[14]研究报道的总有效率 82.50% 相符。

近年来，肿瘤标志物在临床中使用逐步广泛，在治疗效果、预后评估中具有良好参考价值。SCC-Ag 又称 TA-4 抗原，是一类糖蛋白相关抗原，最早由宫颈鳞癌组织中分离，对 NSCLC 敏感性较高，可作为肺癌的诊断指标。TIMP-1 是一种糖蛋白，是基质金属蛋白酶-9 的特异性抑制剂，与其结合可抑制肿瘤侵袭和转移，疾病进展时其水平会随基质金属蛋白酶-9 升高而升高，能够反映病情严重程度和预后情况。卡瑞利珠单抗可通过提高机体免疫功能，增加抗肿瘤效果，进而降低肿瘤标志物水平[15]。本研究结果显示，观察组总有效率高于对照组，血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平低于对照组，miR-206 表达高于对照组，提示卡瑞利珠单抗联合化疗有助于改善患者血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D、miR-206 水平，提高治疗效果。另外在不良反应方面，本研究中观察组不良反应发生率低于对照组，提示卡瑞利珠单抗联合化疗治疗的安全性较高。分析原因可能为卡瑞利珠单抗可以阻断免疫检查点蛋白与其配体的结合，肿瘤细胞常常利用免疫检查点通路来逃避免疫系统的攻击，卡瑞利珠单抗通过解除这种免疫抑制，激活机体自身的免疫系统来杀伤肿瘤细胞。当肿瘤细胞被杀伤后，肿瘤细胞释放到血液中的肿瘤标志物如 SCC-Ag 就会减少；肿瘤细胞可以分泌 TIMP-1 来抑制基质金属蛋白酶的活性，从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移，卡瑞利珠单抗通过激活免疫系统，可能会改变肿瘤微环境中的细胞因子平衡，抑制肿瘤细胞分泌 TIMP-1；化疗对炎性反应有一定的抑制作用，联合治疗可能通过减轻炎性反应，降低体内凝血因子的激活，进而降低 D-D 水平；卡瑞利珠单抗激活的免疫反应可能会影响肿瘤细胞内的基因表达调控网络，上调 miR-206 的表达。高红杰等[16]、占新庆等[17]研究表明，晚期 NSCLC 治疗后血清 TIMP-1 水平显著低于治疗前。恶性肿瘤细胞具有特殊生物学特征，可分泌多种组织因子，活化凝血系统，而肿瘤的发生、发展与机体凝血系统存在关联。胡泓等[18]研究显示，经化疗后，晚期 NSCLC 患者血清 D-D 水平降低，且有效组低于无效组。miRNAs 是一类小的非编码 RNA 分子，通过与特定 RNA 靶点结合，调节基因表达和细胞病理过程，其异常表达与许多疾病有关。既往研究显示，miR-206 可通过调节 MET、EGFR 等信号通路，诱导肺癌细胞凋亡，增强肺癌细胞耐药性[19]。其研究结果表明 miR-206 可通过不同基因相关分子途径，在肺癌气道中促进细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成作用，这可能为肺癌患者预后和生存率改善提供依据。梁振宇等[20]研究提出，化疗药物的应用可抑制肿瘤细胞侵袭转移，提高血清 miR-206 水平，而联合应用卡瑞利珠单抗能进一步增强对肿瘤细胞侵袭转移能力的抑制，上调 miR-206 水平，这与本研究结果类似。

表 4　对照组与观察组晚期 NSCLC 患者不良反应发生率比较　[例(%)]

Tab. 4　Comparison of adverse reaction rates between the control group and the observation group in advanced NSCLC patients

组　别	例数	口腔炎	周围神经异常	胃肠道反应	骨髓抑制	总发生率(%)
对照组	55	3(5.45)	2(3.64)	4(7.27)	3(5.45)	21.82
观察组	55	1(1.82)	0	1(1.82)	1(1.82)	5.45

本研究还显示，观察组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$ 高于对照组，$CD8^+$ T 淋巴细胞低于对照组，表明卡瑞利珠单抗联合化疗可有效提高患者机体免疫功能，与尤冬山等[21]研究结果相符。分析其原因，在恶性肿瘤疾病进展过程中，免疫功能的作用十分重要，当患者机体内出现肿瘤后，正常免疫功能可被癌细胞削弱，以及采用化疗药物期间所引发的相关毒性作用，均会对免疫系统造成破坏，降低免疫力，对病情控制不利。而卡瑞利珠单抗作为临床常用的抗 PD-1 单抗药物，能够同时将患者体内的免疫抑制分子 PD-1 以及 PD-L1 通路有效阻断，避免引发肿瘤免疫逃逸，从而更有利于增强抗肿瘤免疫应答，促使免疫功能有效改善，收获较好的治疗效果[22]。

综上所述，晚期 NSCLC 患者经卡瑞利珠单抗联合化疗疗效显著，可降低血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-D 水平，提高 miR-206 表达，改善机体免疫功能，且不增加不良反应。但由于本研究样本量相对较小，随访时间较短，仍需更大样本量、延长随访时间进一步深入研究来验证本结论。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴圆圆：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写；马丹丹、陈婧：进行统计学分析，分析试验数据；郭超、曹江威：课题设计，论文修改；王海燕、李冬杰：实施研究过程，分析试验数据，资料收集整理；吴翠香、李润浦：提出研究思路，论文审核

参考文献

[1] 耿碧竹，陈继正，史翱宇，等. 中晚期非小细胞肺癌真实世界研究进展[J]. 现代中西医结合杂志，2022，31(17)：2478-2482. DOI：10.3969/j.issn.1008-8849.2022.17.030.

[2] 张扣东，刘忠祥，姜永前. 卡瑞利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响分析[J]. 中国免疫学杂志，2022，38(15)：1887-1892. DOI：10.3969/j.issn.1000-484X.2022.15.018.

[3] 朱凤飞，许亚丽，杨雪，等. 培美曲塞联合不同铂类化疗药在晚期非小细胞肺癌中的应用及成本效益分析[J]. 哈尔滨医科大学学报，2022，56(4)：368-372. DOI：10.20010/j.issn.1000-1905.2022.04.0368.

[4] 徐菊娣，黄骞，杨志勇，等. 卡瑞利珠单抗辅助化疗对中晚期 NSCLC 患者的近期疗效及对细胞免疫，血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代肿瘤医学，2023，31(6)：1047-1051. DOI：10.3969/j.issn.1672-4992.2023.06.012.

[5] 朱方，赵慧慧，蒋文，等. 卡瑞利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌致内分泌系统不良反应临床观察[J]. 安徽医药，2023，27(9)：1904-1908. DOI：10.3969/j.issn.1009-6469.2023.09.047.

[6] 中华医学会肿瘤学分会，中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)[J]. 中华医学杂志，2023，103(27)：2037-2074. DOI：10.3760/cma.j.cn112137-20230510-00767.

[7] 美国东部肿瘤协作组. 体能状态评分 ECOG 评分法[J/OL]. 中华普通外科文献：电子版，2012，6(6)：556.

[8] Monetti F, Casanova S, Grasso A, et al. Inadequacy of the new response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) in patients with malignant pleural mesothelioma: Report of four cases[J]. Lung Cancer, 2004, 43(1): 71-74. DOI: 10.1016/j.lungcan.2003.07.005.

[9] 戴丽，王小华，杨万春，等. 贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案对晚期非鳞癌非小细胞肺癌患者免疫功能，生活质量和血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展，2021，21(11)：2174-2178. DOI：10.13241/j.cnki.pmb.2021.11.038.

[10] Hellmann MD, Nabet BY, Rizvi H, et al. Circulating tumor DNA analysis to assess risk of progression after long-term response to PD-(L)1 blockade in NSCLC[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(12): 2849-2858. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3418.

[11] 徐金发，宋文灿，郑中显，等. 国产细胞程序性死亡受体 1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗中晚期原发性肝癌的疗效研究[J]. 中国全科医学，2022，25(26)：3258-3262. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0208.

[12] 廖辰，郑贝贝，崔鹤清. 营养支持对卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效的影响[J]. 临床肺科杂志，2022，27(12)：1808-1810. DOI：10.3969/j.issn.1009-6663.2022.12.006.

[13] Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: A multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 571-580. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5.

[14] 李雯. 卡瑞利珠单抗联合 DDP 化疗方案对晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 吉林医学，2024，45(5)：1149-1152. DOI：10.3969/j.issn.1004-0412.2024.05.040.

[15] Dittmer A, Dittmer J. A CAF-Fueled TIMP-1/CD63/ITGB1/STAT3 feedback loop promotes migration and growth of breast cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(20): 4983. DOI: 10.3390/cancers14204983.

[16] 高红杰，代珊珊，杨欢. 安罗替尼治疗二线化疗失败的晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 癌症进展，2020，18(10)：1023-1079. DOI：10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.10.14.

[17] 占新庆，朱宝宝，李楠. 卡瑞利珠单抗联合化疗对老年非小细胞肺癌患者血清 CY211，MMP-9 表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2023，22(5)：473-477. DOI：10.3969/j.issn.1671-4695.2023.05.007.

[18] 胡泓，王帏，潘虹，等. 纤维蛋白原和 D-二聚体与老年晚期非小细胞肺癌化疗疗效和无进展生存期的相关性[J]. 中国老年学杂志，2018，38(3)：589-591. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2018.03.033.

[19] 王傲，简少钦，任鹰孟，等. miR-206 在肿瘤中的作用及机制研究进展[J]. 海南医学，2020，31(8)：1051-1055. DOI：10.3969/j.issn.1003-6350.2020.08.029.

[20] 梁振宇，万启明，彭炜惟，等. 非小细胞肺癌免疫治疗外周血生物标志物研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志，2023，10(5)：308-314. DOI：10.16073/j.cnki.cjcpt.2023.05.09.

[21] 尤冬山，夏晓阳，陈爱民，等. 卡瑞利珠单抗联合 TP 方案对中晚期 NSCLC 患者疗效免疫功能及外周血 VEGF bFGF CA125 和 CEA 的影响[J]. 河北医学，2023，29(10)：1743-1748. DOI：10.3969/j.issn.1006-6233.2023.10.031.

[22] 吴克林，吴天英. 卡瑞利珠单抗联合化疗对老年非小细胞肺癌患者血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1，基质金属蛋白酶 9 表达及肿瘤生长转移的影响[J]. 实用医学杂志，2020，36(20)：2830-2833. DOI：10.3969/j.issn.1006-5725.2020.20.017.

(收稿日期：2024－08－19)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 011

论著 · 临床

血液透析滤过对肾功能不全冠心病患者对比剂致急性肾损伤的预防作用

韩培天, 白雪娇, 杜彬彬, 贾慧宇

基金项目: 河北省 2018 年度医学科学研究重点课题计划(20180883)

作者单位: 075100　河北张家口, 河北北方学院附属第二医院心内科(韩培天、白雪娇、杜彬彬), 检验科(贾慧宇)
通信作者: 韩培天, E-mail: hanpeitian@ 163. com

【摘　要】 **目的**　探讨应用血液透析滤过联合水化治疗预防糖尿病轻中度肾功能不全冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后对比剂致急性肾损伤(CI-AKI)的效果。**方法**　选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月河北北方学院附属第二医院收治的行 PCI 治疗的合并糖尿病及轻中度慢性肾功能不全的冠心病患者 60 例, 按照随机数字表法分为水化组及水化 + 血液净化组各 30 例, 水化组给予标准水化治疗, 水化 + 血液净化组给予标准水化治疗 + 血液透析滤过。测定 2 组患者 PCI 术前及术后 48、72 h 肾功能相关指标[血肌酐(SCr)、肌酐清除率(CCr)、血清胱抑素 C(Cys-C)及视黄醇结合蛋白(RBP)、血尿素氮(BUN)、血清 β_2 微球蛋白(β_2-MG)], 计算估算肾小球滤过率(eGFR)评估患者接触对比剂前后肾功能的变化。并测定相关炎性因子水平。**结果**　水化组 PCI 术后 48、72 h SCr、Cys-C、RBP、BUN 水平较术前升高, CCr、eGFR 水平较术前降低, 差异有统计学意义($P<0.001$); β_2-MG 水平较术前呈升高趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$); IL-6、IL-10、TNF-α、CRP 水平较术前降低, IFN-γ 水平升高($P<0.001$)。水化 + 血液净化组 PCI 术后 48、72 h SCr、RBP、BUN、β_2-MG 水平较术前降低($P<0.01$), 且低于对应时点水化组($P<0.05$ 或 <0.01); CCr 水平较术前升高($P<0.001$), 且高于对应时点水化组($P<0.01$); Cys-C 水平与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$), 但低于术后对应时点水化组($P<0.01$); eGFR 水平较术前升高($P<0.001$), 且高于对应时点水化组($P<0.01$); IL-6、IL-10、TNF-α、CRP 水平较术前降低($P<0.01$), 且低于对应时点水化组($P<0.01$); IFN-γ 水平升高($P<0.001$), 高于对应时点水化组($P<0.01$)。**结论**　应用血液透析滤过联合水化治疗预防糖尿病轻中度肾功能不全冠心病患者 PCI 术后 CI-AKI 效果良好, 可有效减轻对比剂对肾脏损伤, 效果优于单用水化治疗。

【关键词】 急性肾损伤, 对比剂; 肾功能不全; 冠心病; 血液透析滤过
【中图分类号】 R541.4; R692　　【文献标识码】 A

Preventive effect of hemodialysis filtration on acute kidney injury caused by contrast in patients with coronary heart disease with renal insufficiency

*Han Peitian**, *Bai Xuejiao*, *Du Binbin*, *Jia Huiyu*. **Department of Cardiology*, *the Second Hospital Affiliated to Hebei North College*, *Hebei Province*, *Zhangjiakou* 075100, *China*
Funding program: *Hebei Province* 2018 *Medical Science Research Key Subjects Program* (20180883)
Corresponding author: *Han Peitian*, *E-mail*: *hanpeitian@* 163. *com*

【**Abstract**】 **Objective**　To explore the effect of applying hemodialysis filtration combined with hydration therapy to prevent contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) after percutaneous coronary intervention (PCI) in coronary heart disease patients with diabetes mellitus and mild-to-moderate renal insufficiency. **Methods**　Sixty cases of coronary heart disease patients with combined diabetes mellitus and mild-to- moderate chronic renal insufficiency who underwent PCI treatment admitted to the Second Hospital Affiliated to Hebei North College from January 2018 to December 2020 were selected, and divided into 30 cases each in the hydration group and the hydration + blood purification group according to the method of randomized numerical table, and the hydration group was given the intervention of the standard hydration treatment method, and the standard hydration treatment method was given to the hydration group. The hydration + blood purification group was given standard hydration therapy + hemodialysis filtration intervention. The renal function indexes [blood creatinine (SCr), creatinine clearance (CCr), serum cystatin C (Cys-C) and retinol-binding protein (RBP), blood urea nitrogen (BUN), and serum β2-microglobulin (β2-MG)] were measured in the two groups before and 48 and 72 h after PCI, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated to assess the changes of renal function before and after exposure to the contrast agent. Changes in renal function were evaluated before and after exposure to contrast media. We also deter-

mined the levels of related inflammatory factors. **Results** After the intervention, the levels of SCr, Cys-C, RBP and BUN in the hydration group were higher than those in the preoperative period at 48 and 72 h after PCI, and the difference was statistically significant ($P<0.01$), while the levels of CCr and eGFR were lower than those in the preoperative period ($F/P=59.018/<0.001$, $7.028/0.002$); β 2-MG levels tended to increase compared with preoperative levels, but the difference was not statistically significant ($F/P=1.774/0.176$); IL-6, IL-10, TFN-α, and CRP levels decreased compared with preoperative levels ($P<0.01$), and INF-γ levels increased ($F/P=154.350/<0.001$). The levels of SCr, RBP, BUN, and β 2-MG were lower in the hydration + blood purification group at 48 and 72 h after PCI compared with the preoperative period ($P<0.01$) and lower than those in the hydration group at the corresponding time points ($P<0.05$ or $P<0.01$); CCr levels were elevated compared to preoperative ($F/P=121.038/<0.001$) and were higher than those in the hydration group at the corresponding time point ($P<0.01$); Cys-C levels were not statistically different from preoperative ($F/P=0.137/0.872$), but were lower than those in the hydration group at the corresponding postoperative time point ($P<0.01$); eGFR levels were elevated compared with preoperative ($F/P=329.348/<0.001$), and higher than the corresponding time-point hydration group ($P<0.01$); IL-6, IL-10, TNF-α, and CRP levels were lower than preoperative ($P<0.01$) and lower than the corresponding time-point hydration group ($P<0.01$); INF- γ level was elevated ($F/P=704.002/<0.001$), and higher than the corresponding time point hydration group ($P<0.01$). **Conclusion** The application of hemodialysis filtration combined with hydration therapy to prevent CI-AKI after PCI in coronary artery disease patients with diabetes mellitus with mild to moderate renal insufficiency has good effect, which can effectively reduce the renal injury by contrast agent and has better effect than hydration therapy alone.

【Key words】 Acute kidney injury, contrast agent; Renal insufficiency; Coronary artery disease; Hemodialysis filtration

目前,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)是冠心病较为常用的治疗方案之一,PCI 术后发生的对比剂急性肾损伤(contrast-induced acute kidney injury,CI-AKI)是指在使用对比剂行介入治疗术后 3 d 内血肌酐绝对值升高≥45 μmol/L,或较基础值升高 25%,并排除其他原因引起的肾功能损伤。CI-AKI 为目前院内获得性肾损伤的主要原因,是院内急性肾损伤三大病因之一[1-2],严重影响预后,发生机制主要包括肾脏直接损伤作用、肾脏血流动力学改变及肾小管阻塞等[3-5]。

糖尿病患者 PCI 术后发生 CI-AKI 的几率可达 50%左右,糖尿病伴肾功能损伤患者 PCI 术后发生 CI-AKI的几率更高,可能与其原本存在的肾功能损伤有关。尽早有效预防 PCI 术后 CI-AKI,避免患者肾功能进一步损害,对糖尿病伴肾功能损伤患者预后具有积极意义。目前,尚无确切有效方法治疗 CI-AKI,相关研究多集中于预防措施[6-7],研究表明,水化治疗可通过扩充血容量、稀释造影剂、减轻肾脏负荷等机制有效降低 CI-AKI 发生率。同时,亦有研究表明,尽管使用低渗透性对比剂和水化治疗,糖尿病合并肾功能不全患者行冠状动脉造影检查时 CI-AKI 发生率仍可达 50%[8]。在线动脉—静脉血液透析滤过(online arterialvenous hemodiafiltration,OLHDF)可直接从透析器透析液输送系统中产生置换液,经过双重过滤和分离后输入患者体内,笔者前期研究表明其用于冠状动脉造影或 PCI 后可明显改善患者肾功能[9]。本研究进一步探讨应用 OLHDF 联合水化治疗预防糖尿病轻中度肾功能不全冠心病患者 PCI 术后 CI-AKI 的效果,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月于河北北方学院附属第二医院行 PCI 治疗的合并糖尿病轻中度慢性肾功能不全(CKD)的冠心病患者 60 例,均符合“中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)”[10]、《内科学》中冠心病诊断标准[11]、“中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)”[12]相关诊断标准。血肌酐(SCr)≥133 μmol/L,肾小球滤过率(eGFR)>30 ml/min ~ 89 ml/min 为轻中度肾功能不全;术后 48 ~ 72 h 内 SCr 绝对值升高 44.2 μmol/L 或较基线水平升高 25%可诊断为 CI-AKI。按随机数字表法分为水化组和水化 + 血液净化组各 30 例,PCI 术中应用造影剂均为碘克沙醇。2 组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准(2018005),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)入选标准:①年龄 18 ~ 75 岁;②因冠心病收入院,符合“中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)”[10]中 PCI 手术指征,并行择期 PCI 治疗;③入院后完善肾功能检查,存在轻中度肾功能不全;④符合 2 型糖尿病相关诊断标准[12]。(2)排除标准:①急性心肌梗死需行急诊 PCI 冠状动脉血运重建者,合并心源性休克、呼吸衰竭、肝脏疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病及其他系统严重疾病患者;②长期服用抗生素及镇痛药,处于急慢性感染期者;③对碘对比

表 1　水化组和水化 + 血液净化组临床资料比较

Tab. 1　Comparison of clinical data between the hydration group and the hydration + blood purification group

项　目		水化组 ($n=30$)	水化 + 血液净化组 ($n=30$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	18(60.00)	17(56.67)	0.069	0.793
	女	12(40.00)	13(43.33)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		44.32 ± 3.20	43.49 ± 3.60	0.944	0.349
冠心病类型[例(%)]					
SCAD		2(6.67)	3(10.00)	0.234	0.889
NSTE-ACS		15(50.00)	14(46.67)		
STEMI		13(43.33)	13(43.33)		
糖尿病相关指标($\bar{x}\pm s$)					
FPG(mmol/L)		9.31 ± 0.24	9.53 ± 0.85	1.364	0.178
2 hPG(mmol/L)		14.03 ± 1.53	13.96 ± 1.08	0.205	0.839
HbA_{1c}(%)		8.64 ± 1.32	8.90 ± 1.25	0.783	0.437

注:SCAD. 稳定型冠心病;NSTE-ACS. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征; STEMI. 急性 ST 段抬高心肌梗死;2 hPG. 口服葡萄糖耐量试验2 h血糖。

剂过敏者;④ 2 周内使用过含碘对比剂进行检查或治疗者;⑤ PCI 术前 72 h 内应用肾毒性药物史者(如非甾体类抗炎药等)。

1.3　治疗方法　所有入选病例均行择期 PCI,术前完善肝功能、血糖、心肌酶谱、凝血功能等常规检测,术前 1 d及手术当天口服阿司匹林肠溶片 300 mg、硫酸氢氯吡格雷 300 mg。造影剂选用低渗非离子型造影剂碘克沙醇。造影剂常规最大量 Vmax(ml) = 体质量(kg) × 442/血肌酐值(μmol/L)(1 mg/dL = 88.4 μmol/L,一般用量不超过 300 ml)。

1.3.1　标准水化治疗方法:术前以等渗盐水静脉滴注水化 6 h,术后维持水化 12 ~ 24 h,滴速 1.0 ~ 1.5 $ml \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$。静脉滴注速度及总量根据患者体质量及心功能情况个体化调整。

1.3.2　血液透析滤过方法:血液透析滤过采用血液透析滤过机(费申尤斯 5008,德国),空心纤维血液透析/滤过器(FX800 HDF,德国)。PCI 术后立即行床旁静脉—动脉血液透析滤过,应用 PCI 术中所建立的桡动脉或股动脉鞘管作为动脉端,肘正中静脉穿刺建立静脉通路,如肘正中静脉穿刺困难可穿刺股静脉,置入 6F 股静脉鞘管。通过前稀释方法进行血液滤过,透析液流速 500 ml/min,置换液流速 50 ~ 80 ml/min,血流速度 180 ~ 200 ml/min,透析滤过时间持续 2 h。血液净化治疗过程为无肝素血液透析滤过。水化组给予标准水化治疗,水化 + 血液净化组给予标准水化治疗 + 血液透析滤过。

1.4　观察指标与方法

1.4.1　肾功能相关指标检测:采用日本全自动生化分析仪 HITACHI 7600 测定患者 PCI 术前及术后 48、72 h 肾功能相关指标:SCr、肌酐清除率(CCr)、血清胱抑素 C(Cys-C)及视黄醇结合蛋白(RBP)、血尿素氮(BUN)、血清 β_2 微球蛋白(β_2-MG)。试剂盒由东软威特曼生物科技(南京)有限公司、上海景源医疗器械有限公司、科美诊断技术股份有限公司提供。计算 eGFR,评估患者接触对比剂前后肾功能的变化:根据简化肾病膳食改良试验(MDRD)[13] 公式估算 eGFR。成年男性 eGFR ($ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73m^{-2}$) = 175 × SCr(mg/dL)$^{-1.234}$ × 年龄$^{-0.179}$;成年女性 eGFR ($ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73m^{-2}$) = 175 × SCr(mg/dL)$^{-1.234}$ × 年龄$^{-0.179}$ × 0.79。

1.4.2　血清炎性因子相关指标检测:透析治疗前后于促凝管及抗凝管各采集清晨空腹肘静脉血液 5 ml,免疫比浊法测定全血 C-反应蛋白(CRP),酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素 6(IL-6)、白介素 10(IL-10)及 γ 干扰素(IFN-γ)水平。

1.5　统计学方法　采用 SPSS Statistics 29.0 统计软件分析数据。正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,多组比较采用单因素方差分析。计数资料用频数或率(%)表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组患者造影剂用量比较　水化组碘克沙醇用量为(151.35 ± 5.74)ml,水化 + 血液净化组碘克沙醇用量(149.37 ± 6.10)ml, 2 组比较差异无统计学意义($t=1.295$, $P=0.201$)。

2.2　2 组 PCI 手术前后 SCr、CCr、BUN、Cys-C、RBP、β_2-MG 水平比较　PCI 术前 2 组患者 SCr、CCr、BUN、Cys-C、RBP、β_2-MG 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。水化组 PCI 术后 48、72 h SCr、BUN、Cys-C、RBP 水平较术前升高,CCr 水平较术前降低,差异有统计学意义($P<0.01$);β_2-MG 水平较术前呈升高趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。水化 + 血液净化组 PCI 术后 48、72 h SCr、BUN、RBP、β_2-MG 水平较术前降低,CCr 水平较术前升高,差异有统计学意义($P<0.01$),且低于/高于对应时点水化组($P<0.01$);Cys-C 水平与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$),但低于术后对应时点水化组($P<0.01$),见表 2。

2.3　2 组 PCI 手术前后 eGFR 比较　PCI 术前 2 组 eGFR 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。水化组 PCI 术后 48、72 h eGFR 水平较术前降低,差异有统计学意义($F/P=7.028/0.002$),水化 + 血液净化组 eGFR 水平较术前升高($F/P=329.348/<0.001$),且高于对应时点水化组,差异有统计学意义($P<0.01$),

见表 3。

表 3　水化组及水化 + 血液净化组 PCI 手术前后 eGFR 比较　($\bar{x} \pm s$, ml · min^{-1} · 1.73m^{-2})

Tab. 3　Comparison of eGFR before and after PCI surgery in the hydration group and hydration + blood purification group

组　别	例数	PCI 术前	PCI 术后 48 h	PCI 术后 72 h
水化组	30	49.43 ± 7.54	44.23 ± 8.65	42.33 ± 6.43
水化 + 血液净化组	30	49.13 ± 6.21	79.76 ± 6.62	89.32 ± 6.17
t 值		0.168	17.866	28.881
P 值		0.867	< 0.001	< 0.001

2.4　2 组 PCI 手术前后血清炎性因子水平比较　PCI 术前 2 组 IL-6、IL-10、TNF-α、IFN-γ、CRP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), PCI 术后 48、72 h 2 组 IL-6、IL-10、TNF-α、CRP 水平均降低($P < 0.01$),水化 + 血液净化组低于对应时点水化组($P < 0.01$);IFN-γ 水平均升高($P < 0.01$),水化 + 血液净化组高于对应时点水化组($P < 0.01$),见表 4。

3　讨　论

对比剂致急性肾损伤(CI-AKI)首次报道于 1954 年,发病率为 3.3% ~10.5%[14-15],具有高发病率及高病死率的特点,是仅次于肾灌注不足和肾毒性药物引起的医院获得性肾功能损伤的第三大原因,目前已经成为 PCI 术后又一严重并发症,与不良预后明显相关,相关危险因素包括慢性肾功能不全、急性心肌梗死、高血压、糖尿病等[15],相关病理生理学机制仍未被完全阐明,可能因造影剂的细胞毒性作用于肾小管上皮细胞,损伤肾小管上皮细胞;同时,造影剂可诱发渗透性利尿,导致肾脏血流动力学改变,肾脏血管收缩,激活肾素—血管紧张素—醛固酮系统(rein angiotensin aldosterone system, RAAS)进而损伤肾脏。有研究表明,肾功能不全可能是引起 CI-AKI 最重要的独立危险因素,发病率可达 12% ~27%[16]。糖尿病患者心、肾血管发生病变,更易发生冠心病和肾功能不全,研究表明半数冠心病患者合并糖尿病或糖耐量异常,接触对比剂的机会和相关风险相应增加,合并糖尿病及肾功能不全的冠心病患者发生 CI-AKI 的几率明显增加。目前研究普遍认为糖尿病合并肾功能不全(SCr > 133 μmol/L或 eGFR < 60 ml · min^{-1} · 1.73m^{-2})是

表 2　2 组 PCI 手术前后 SCr、CCr、BUN、Cys-C、RBP、β_2-MG 水平比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2　Comparison of SCr, CCr, BUN, Cys-C, RBP, and β2-MG levels before and after PCI surgery in the 2 groups

组　别	时间	SCr (μmol/L)	CCr(ml · min^{-1} · 1.73m^{-2})	BUN (mmol/L)	Cys-C (mg/L)	RBP (mg/L)	β_2-MG (mg/L)
水化组	PCI 术前	142.09 ± 6.45	79.43 ± 3.44	14.90 ± 1.92	1.28 ± 0.23	74.53 ± 6.75	4.09 ± 0.98
(n = 30)	PCI 术后 48 h	159.75 ± 8.44	72.85 ± 4.94	16.81 ± 3.20	1.48 ± 0.15	88.84 ± 7.03	4.43 ± 0.62
	PCI 术后 72 h	152.22 ± 7.41	66.43 ± 5.31	16.63 ± 2.42	1.50 ± 0.13	85.31 ± 6.55	4.23 ± 0.37
水化 + 血液净化组	PCI 术前	142.71 ± 7.29	78.85 ± 2.95	15.01 ± 2.03	1.27 ± 0.21	73.42 ± 5.43	4.12 ± 0.86
(n = 30)	PCI 术后 48 h	88.32 ± 9.55	89.42 ± 5.17	10.82 ± 2.01	1.29 ± 0.12	64.53 ± 6.42	2.85 ± 0.75
	PCI 术后 72 h	82.23 ± 8.61	99.15 ± 6.42	9.80 ± 1.52	1.29 ± 0.17	54.36 ± 7.49	2.60 ± 0.61
F/P 水化组内值		42.135/ < 0.001	59.018/ < 0.001	5.060/ 0.008	14.431/ < 0.001	36.274/ < 0.001	1.774/ 0.176
F/P 水化 + 血液净化组内值		456.785/ < 0.001	121.038/ < 0.001	65.522/ < 0.001	0.137/ 0.872	64.559/ < 0.001	35.711/ < 0.001
t/P 术后 48 h 组间值		30.697/ < 0.001	12.692/ < 0.001	8.682/ < 0.001	5.418/ < 0.001	13.986/ < 0.001	8.893/ < 0.001
t/P 术后 72 h 组间值		33.747/ < 0.001	21.511/ < 0.001	13.091/ < 0.001	5.375/ < 0.001	17.037/ < 0.001	12.513/ < 0.001

表 4　水化组及水化 + 血液净化组 PCI 手术前后血清炎性因子水平比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4　Comparison of the levels of inflammatory factors before and after PCI surgery in the hydration group and the hydration + blood purification group

组　别	时间	IL-6(ng/L)	IL-10(ng/L)	TNF-α(ng/L)	IFN-γ(ng/L)	CRP(mg/L)
水化组	PCI 术前	223.21 ± 11.42	182.62 ± 11.74	228.19 ± 10.74	109.43 ± 7.74	19.85 ± 3.16
(n = 30)	PCI 术后 48 h	180.43 ± 10.35	167.19 ± 8.27	192.83 ± 14.63	134.32 ± 10.01	15.62 ± 2.94
	PCI 术后 72 h	149.64 ± 9.86	144.85 ± 6.94	172.32 ± 10.64	150.03 ± 9.18	13.25 ± 3.01
水化 + 血液净化组	PCI 术前	227.10 ± 9.42	179.84 ± 10.95	231.06 ± 11.52	110.42 ± 8.48	18.94 ± 4.32
(n = 30)	PCI 术后 48 h	120.64 ± 12.42	116.43 ± 9.53	142.63 ± 12.96	170.94 ± 11.30	12.35 ± 3.15
	PCI 术后 72 h	86.53 ± 7.32	95.64 ± 7.43	102.26 ± 8.93	215.42 ± 12.47	8.96 ± 2.35
F/P 水化组内值		367.012/ < 0.001	127.587/ < 0.001	162.421/ < 0.001	154.350/ < 0.001	36.333/ < 0.001
F/P 水化 + 血液净化组内值		1631.482/ < 0.001	651.079/ < 0.001	1026.731/ < 0.001	704.002/ < 0.001	67.956/ < 0.001
t/P 术后 48 h 组间值		20.256/ < 0.001	22.034/ < 0.001	14.068/ < 0.001	12.879/ < 0.001	4.157/ < 0.001
t/P 术后 72 h 组间值		28.149/ < 0.001	26.511/ < 0.001	27.625/ < 0.001	23.129/ < 0.001	6.153/ < 0.001

CI-AKI 的独立危险因素[17]。目前,对CI-AKI尚缺乏有效治疗方法,但相关预防措施已有数种方案[5-6]。水化预防是常用方法,扩容液体以生理盐水最为有效,对比剂肾病临床实践指南和专家共识提出[18],造影前 3 ~ 12 h 至造影后 6 ~ 24 h 给予等渗 0.9% 氯化钠溶液以1.0 ~ 1.5 ml · kg^{-1} · h^{-1}持续静脉滴注,对有对比剂肾病(contrast media induced nephropathy, CIN)危险因素的患者具有积极临床意义,其主要可能机制为扩充血容量,稀释造影剂,减轻肾脏负荷。有研究表明,PCI 术后即刻行床旁动脉—静脉血液透析滤过能有效预防 CI-AKI 的发生,改善患者因应用对比剂导致的相关症状[5]。基于此,本研究探讨了应用 OLHDF 联合水化治疗预防糖尿病轻中度肾功能不全冠心病患者 PCI 术后 CI-AKI 的效果。在水化治疗的基础上,以完成 PCI 的动脉通路作为血液净化治疗的通路,完成动脉—静脉血液透析滤过治疗,既避免了深静脉置管导致的费用增加,也避免了深静脉置管相关并发症,同时在线血液透析滤过的滤器价格较床旁血液滤过的滤器明显低廉,具有高效血液净化、充分清除碘克沙醇、充分水化作用、治疗时机及时等优点,能有效减少 CI-AKI的发生,具有重要的临床价值及社会价值。

尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)不受预防 CI-AKI 相关药物的影响,可反映肾小管上皮细胞源性 NGAL 水平,是 CI-AKI 的理想生物标志物。但因尿 NGAL 测量成本较高,CI-AKI 发生率相对不高,基于成本效益考虑,本研究中选用 SCr、CCr、Cys-C、RBP、BUN、β_2-MG 及 eGFR 评估肾脏功能,以期更敏感、更准确地监测肾功能变化,探讨血液透析滤过联合水化预防 PCI 术后 CI-AKI 的效果。目前诊断 CI-AKI 仍以 SCr 为标准,但 SCr 具有延迟性,常于 PCI 术后 48 ~ 72 h 才会明显升高,且 SCr 主要反映肾小球功能,作为主要由肾小管损伤导致的 CI-AKI 特定生物标志物具有一定局限性。在 SCr 水平升高之前,CI-AKI 患者可能已丧失超过 50% 的肾功能,应用 SCr 反映 CI-AKI 可能会延误诊断[19]。且 SCr 可受到许多非肾脏因素如年龄、营养状况等的影响,将其作为诊断 CI-AKI 的指标并不可靠[20]。CCr 是术后血液透析的有效预测因子,数值越低表明肾功能衰退越严重,相较于 SCr 更敏感,可识别早期肾功能损伤,常被用做肾功能的评价指标。本研究结果表明,PCI 术后 48、72 h 水化 + 血液净化组 CCr 水平高于同时点水化组($P < 0.01$),表明 OLHDF 联合水化治疗对肾功能保护效果较好。为了能够更客观评估肾功能,尽可能消除或减少影响准确性的因素,国内外学者做了有益的探索,如采用 MDRD 方法推算 eGFR 常被采用。eGFR 由 SCr 通过公式计算得出,为准确反映肾功能损伤的指标,本研究结果表明,在 PCI 术后 48、72 h,水化 + 血液净化组血清 SCr 水平低于对应时间点的水化组($P < 0.01$),eGFR 高于对应时间点的水化组($P < 0.01$),表明 OLHDF 可有效降低造影剂导致的肾损伤,有一定保护作用,效果优于单纯水化治疗。血清 Cys-C 是非糖基化的碱性蛋白,为半胱氨酸蛋白酶的有效抑制剂,其分泌不受炎性反应、肿瘤、免疫等相关疾病影响,是 eGFR 内源性标志物,可较好地反映eGFR变化,只能通过肾小球滤过排出,肾脏是 Cys-C 唯一的排泄器官,不受多种肾外因素的干扰,是一个敏感度更高的指示器,已被证实是早期肾功能损伤的重要标志物[21]。本研究结果显示,在 PCI 术后 48、72 h,水化 + 血液净化组血清 Cys-C 水平均低于对应时间点的水化组($P < 0.01$),表明 OLHDF 减少造影剂对肾脏功能的损害及炎性反应发生的效果优于水化组。RBP 可敏感反映机体疾病状况,是早期诊断肾脏疾病和观察疗效的敏感指标。临床研究表明,人体血、尿 RBP 水平与肾功能密切相关,肾功能受损时,血、尿 RBP 均显著增高,在早期比 SCr、BUN 更敏感,且不受饮食影响。血 RBP 浓度增高提示肾小球滤过率下降,可在一定程度反映肾功能受损[22]。本研究结果表明,PCI 术后 48、72 h,水化 + 血液净化组血清 RBP 水平均低于对应时间点的水化组($P < 0.01$),表明 OLHDF 可有效减轻造影剂对肾脏功能的损害。BUN 只有极少部分被肾小管重吸收入血,大部分经过肾小球滤过。影响血 BUN 水平的因素较多,如肾脏血流量、蛋白质摄入量及蛋白质分解水平等,且因为肾小球有较强代偿功能,60% ~ 70% 肾单位损伤时血清 BUN 水平可能才出现异常, BUN 作为肾功能损伤早期指标敏感性相对较差。本研究结果表明,PCI 术后 48、72 h,水化 + 血液净化组血清 BUN 水平均低于对应时间点的水化组($P < 0.01$),表明 OLHDF 可在一定程度减轻肾损伤,保护肾功能。β_2-MG 是诊断近曲小管受损的灵敏指标,肾小球滤过功能下降可表现为血 β_2-MG 升高而尿 β_2-MG 正常,肾小管重吸收功能明显受损时可表现出血 β_2-MG 正常而尿 β_2-MG 升高[23]。本研究结果表明,PCI 术后 48、72 h,水化 + 血液净化组血清 β_2-MG 水平均低于对应时间点的水化组($P < 0.01$),表明 OLHDF 可以有效减轻造影剂对肾脏功能的损害。炎性因子与肾损伤发生发展密切相关,随病情进展肾损伤可表现出慢性炎性反应状态,炎性因子水平升高,本研究中,PCI 术前 2 组患者 IL-6、IL-10、TNF-α、CRP 水平均较高,IFN-γ 水

平较低;PCI 术后 48、72 h 2 组 IL-6、IL-10、TNF-α、CRP 水平均降低,水化 + 血液净化组低于对应时点水化组($P<0.01$);IFN-γ 水平升高,水化 + 血液净化组高于对应时点水化组($P<0.01$),表明 OLHDF 联合水化治疗较单纯水化可有效减轻患者炎性反应,促进抗炎因子 IFN-γ 的表达,进而减轻肾损伤。

综上,应用 OLHDF 联合水化治疗预防糖尿病轻中度肾功能不全冠心病患者 PCI 术后 CI-AKI 效果良好,可有效减轻对比剂对肾脏的损伤,效果优于单用水化治疗。本研究存在以下局限:样本量相对较小且未进行长期随访,需更大样本及更长随访时间判断 OLHDF 联合水化治疗的效果,有待进一步深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩培天:课题设计,论文撰写;白雪娇、杜彬彬:数据采集及统计学分析;贾慧宇:实施研究过程

参考文献

[1] Ronco F, Tarantini G, McCullough PA. Contrast induced acute kidney injury in interventional cardiology: An update and key guidance for clinicians[J]. Rev Cardiovasc Med, 2020, 21(1): 9-23. DOI: 10.31083/j. rcm. 2020. 01. 44.

[2] Tandukar S, Rondon-Berrios H, Weisbord SD. Intravascular iodinated contrast is an independent cause of acute kidney injury following coronary angiography[J]. South Med J, 2019, 112(10): 541-546. DOI: 10. 14423/SMJ. 0000000000001029.

[3] Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. Acute kidney injury by radiographic contrast media: Pathogenesis and prevention[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 362725. DOI: 10. 1155/2014/362725.

[4] Vlachopanos G, Schizas D, Hasemaki N, et al. Pathophysiology of contrast-induced acute kidney injury (CIAKI)[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(44): 4642-4647. DOI: 10. 2174/1381612825666191210152944.

[5] 叶丹,陈小霞,姚杰. 前列地尔对冠心病并糖尿病患者 PCI 术后对比剂肾病的预防作用[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(4): 462-466. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-0074. 2020. 04. 15.

[6] Kim BW, Kim HJ, Kim SH, et al. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitor prevents contrast-induced acute kidney injury[J]. Ren Fail, 2021, 43(1): 168-179. DOI: 10. 1080/0886022X. 2020. 1870139.

[7] Myung JW, Kim JH, Cho J, et al. Contrast-induced acute kidney injury in radiologic management of acute ischemic stroke in the emergency setting[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2020, 41(4): 632-636. DOI: 10. 3174/ajnr. A6472.

[8] Vergadis C, Festas G, Spathi E, et al. Methods for reducing contrast use and avoiding acute kidney injury during endovascular procedures[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(44): 4648-4655. DOI: 10. 2174/1381612825666191211112800.

[9] 韩培天,郭为佳,杜彬彬,等. 在线动脉—静脉血液透析滤过用于冠状动脉造影或经皮冠状动脉介入术后改善患者肾功能的研究[J]. 中国医刊, 2019, 54(12): 1355-1358. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1070. 2019. 11. 024.

[10] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2016. 05. 006.

[11] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 217.

[12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210221-00095.

[13] Garimella PS, Tighiouart H, Sarnak MJ, et al. Tubular secretion of creatinine and risk of kidney failure: The modification of diet in renal disease (MDRD) study[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(6): 992-994. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2020. 09. 017.

[14] Chandiramani R, Cao D, Nicolas J, et al. Contrast-induced acute kidney injury [J]. Cardiovasc Interv Ther, 2020, 35(3): 209-217. DOI: 10. 1007/s12928-020-00660-8.

[15] Azzalini L, Kalra S. Contrast-induced acute kidney injury-definitions, epidemiology, and implications[J]. Interv Cardiol Clin, 2020, 9(3): 299-309. DOI: 10. 1016/j. iccl. 2020. 02. 001.

[16] 顾若曦,隋洪刚,周铁楠,等. 糖尿病患者行经皮冠状动脉介入治疗术中应用碘克沙醇安全性研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(11): 1171-1175. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 11. 01.

[17] Mironova OI, Staroverov II, Sivakova OA, etal. Contrast-induced acute kidney injury in chronic coronary artery disease patients with diabetes mellitus and obesity [J]. Ter Arkh, 2020, 92(10): 29-33. DOI: 10. 26442/00403660. 2020. 10. 000753.

[18] 孙一琦,苗思萌,潘晨,等. 对比剂肾病临床实践指南和专家共识质量评价[J]. 中国药业, 2021, 30(24): 107-112. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4931. 2021. 24. 029.

[19] 徐卓文,陈新军,杨增芯,等. 水化联合远程缺血预处理对于老年患者经皮冠状动脉介入术后对比剂肾病的预防[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(11): 1018-1021. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5301. 2021. 11. 013.

[20] Liu YH, Xue JH, Wu DX, et al. A novel simple experimental model for low-osmolar contrast-induced acute kidney injury using different definitions based on the levels of serum creatinine and cystatin C [J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 243. DOI: 10. 1186/s12882-019-1436-5.

[21] Hu MJ, Luo, EF Yan GL, et al. Microalbuminuria complicated with low estimated glomerular filtration rate: Early risk factors for contrast-induced acute kidney injury after coronary intervention[J]. Med Sci Monit, 2022, 28: e935455. DOI: 10. 12659/MSM. 935455.

[22] 贾高鹏. N-乙酰半胱氨酸预防经皮冠状动脉介入治疗术后造影剂肾病的临床研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2019.

[23] Shen X, Cheng J, Yu G, et al. Urine β_2-microglobulin and retinol-binding protein and renal disease progression in IgA nephropathy [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 792782. DOI: 10. 3389/fmed. 2021. 792782.

(收稿日期:2023 - 03 - 19)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 012

论著 · 临床

甲状腺功能亢进初治患者应用碘 131 后复发的影响因素分析

李毓斌, 张奇洲, 谢彬, 巴雅, 李肖红

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C326)
作者单位: 830011　乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院核医学科
通信作者: 李肖红, E-mail: 58738187@ qq. com

【摘　要】 **目的**　探究甲状腺功能亢进(甲亢)初治患者应用碘 131(^{131}I)治疗后复发的影响因素。**方法**　选取 2022 年 5 月—2023 年 5 月新疆医科大学第一附属医院核医学科接受^{131}I 治疗的甲亢初治患者 211 例为研究对象, 根据患者治疗后复发情况划分为未复发组 189 例和复发组 22 例。检测甲状腺激素[游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)]水平; Spearman 相关性分析差异性指标与甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发的相关性; 多因素 Logistic 回归分析甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发的影响因素。**结果**　复发组血清 FT_3、FT_4、TRAb 水平高于未复发组, 血清 TSH 水平低于未复发组(t/P = 5.726/ < 0.001、6.541/ < 0.001、5.898/ < 0.001、6.904/ < 0.001); 复发组 24 h 摄^{131}I 率、累计^{131}I 总剂量高于未复发组(t/P = 4.668/ < 0.001、5.724/ < 0.001); Spearman 相关性分析显示, 甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发与病程、甲状腺Ⅲ度肿大、甲状腺疾病家族史、FT_3、FT_4、TRAb、24 h 摄^{131}I 率、累计^{131}I 总剂量呈正相关(r/P = 0.221/0.001、0.137/0.046、0.135/0.050、0.312/ < 0.001、0.322/ < 0.001、0.313/ < 0.001、0.306/ < 0.001、0.333/ < 0.001), 与 TSH 水平呈负相关(r/P = −0.387/ < 0.001); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, FT_3、FT_4、TRAb、24 h 摄^{131}I 率升高是甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发的独立危险因素[OR(95% CI) = 1.193(1.069 ~ 1.636)、1.586(1.121 ~ 2.244)、1.944(1.136 ~ 3.326)、1.817(1.196 ~ 2.760)]。**结论**　甲亢初治患者治疗前甲状腺激素水平及对^{131}I 的敏感性是影响治疗后复发的重要影响因素, 对于此类患者应及时调整治疗剂量并密切监测甲状腺激素水平变化, 以避免影响^{131}I 的远期治疗效果。

【关键词】 甲状腺功能亢进; 碘 131 治疗; 复发; 影响因素
【中图分类号】 R581.1　　【文献标识码】 A

Analysis of influencing factors of recurrence after administration of iodine 131 in patients with hyperthyroidism

Li Yubin, Zhang Qizhou, Xie Bin, Ba Ya, Li Xiaohong. Department of Nuclear Medicine, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830011, *China*
Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2021*D*01*C*326)
Corresponding author: Li Xiaohong, E-mail: 58738187@ *qq. com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the determinants of relapse among individuals with hyperthyroidism (GD) following their initial iodine-131 (^{131} I) treatment. **Methods**　A total of 211 patients diagnosed with GD who underwent ^{131} I treatment at the Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, between May 2022 and May 2023 were included in this study. Based on their post-treatment recurrence status, the patients were categorized into two groups: those without recurrence (189 cases) and those with recurrence (22 cases). Various thyroid hormone levels including free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4), thyroid-stimulating hormone (TSH), anti-thyroglobulin antibody (TGAb), anti-thyroid peroxidase antibody (TPOAb), and thyroid-stimulating hormone receptor antibody (TRAb) were assessed. The correlation between these markers and the recurrence of GD following ^{131} I treatment was examined using Spearman correlation analysis. Additionally, multivariate logistic regression analysis was performed to identify the factors influencing the recurrence of GD post ^{131} I treatment. **Results**　The recurrence group exhibited elevated levels of serum FT_3, FT_4, and TRAb compared to the non-recurrence group, while displaying a lower serum TSH level (t/P = 5.726/ < 0.001, 6.541/ < 0.001, 6.904/ < 0.001, 5.898/ < 0.001). Similarly, the 24-hour uptake rate of ^{131} I and the cumulative total dose of ^{131} I were

higher in the recurrence group than in the non-recurrence group (t/P = 4.668/ < 0.001, 5.724/ < 0.001). According to Spearman correlation analysis, the recurrence following initial GD treatment with ^{131}I was positively associated with disease duration, thyroid III degree enlargement, family history of thyroid disease, elevated levels of FT_3, FT_4, TRAb, 24-hour uptake rate of ^{131}I, and cumulative total dose of ^{131}I (r/P = 0.221/0.001, 0.137/0.046, 0.135/0.05, 0.312/ < 0.001, 0.322/ < 0.001, 0.313/ < 0.001, 0.306/ < 0.001, 0.333/ < 0.001), and negatively correlated with TSH levels (r/P = −0.387/ < 0.001). Additionally, the multivariate logistic regression analysis indicated that elevated FT_3, increased FT_4, higher TRAb levels, and greater 24-hour uptake rate of ^{131}I were independent risk factors for recurrence post initial GD treatment with ^{131}I [*OR(95% CI)* = 1.193(1.069 − 1.636), 1.586 (1.121 − 2.244), 1.944 (1.136 − 3.326), 1.817 (1.196 − 2.760)]. **Conclusion**　It is crucial to consider the pre-treatment levels of thyroid hormones and the sensitivity to ^{131}I as significant elements influencing the likelihood of recurrence in patients receiving initial thyroid treatment. Adjusting the treatment dosage promptly and closely monitoring fluctuations in thyroid hormone levels are essential for ensuring the enduring therapeutic efficacy of ^{131}I in these patients.

【**Key words**】 Hyperthyroidism; Iodine 131 therapy; Recurrence; Influencing factors

甲状腺功能亢进(甲亢)是指患者甲状腺合成、分泌过量甲状腺激素引起的交感神经兴奋、代谢亢进相关症状及体征的内分泌系统综合征[1-2]。目前,抗甲状腺药物、放射性碘 131(^{131}I)治疗及手术均是甲亢的主要治疗方法[3]。其中抗甲状腺药物虽然应用广泛,但治疗周期往往较长,导致患者治疗依从性较差,影响远期治疗效果[4]。相比于^{131}I 治疗和手术治疗,接受抗甲状腺药物治疗的甲亢患者复发率更高[5]。由于^{131}I 治疗方法的安全性和有效性,其在临床中的应用率逐渐增加,但仍有部分甲亢患者接受规范化^{131}I 治疗后会复发[6]。流行病学调查提示甲亢患者治疗后复发风险在人群间差异较大,不仅与治疗方式有关,可能也与性别、年龄、遗传等因素相关[7-8]。尽管如此,临床仍然缺乏对于接受^{131}I 治疗的甲亢患者复发风险的高效预测指标。基于此,本研究旨在探究甲亢初治患者应用^{131}I 治疗后复发的影响因素,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2022 年 5 月—2023 年 5 月新疆医科大学第一附属医院核医学科接受^{131}I 治疗的甲亢初治患者 211 例为研究对象,根据患者治疗后复发情况划分为未复发组 189 例和复发组 22 例。2 组性别、年龄、基础疾病、甲状腺质量比较差异无统计学意义(P > 0.05);复发组患者病程、甲状腺疾病家族史比例、甲状腺Ⅲ度肿大比例高于未复发组(P < 0.05),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(20210719015),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存在烦躁、食欲亢进、心慌、甲状腺肿大、眼球突出等甲亢症状或体征;②经影像学检查,首次确诊为甲亢,符合临床诊断标准[9];③自愿接受^{131}I 治疗。(2)排除标准:①合并甲状腺癌或其他原发性恶性肿瘤; ②既往接受过抗甲状腺药物或^{131}I 治疗;③存在^{131}I 治疗的绝对禁忌证;④年龄 < 18 岁;⑤处于妊娠期或围产期的女性患者;⑥过敏体质患者;⑦合并其他类型内分泌系统疾病。

表 1　未复发组与复发组甲亢初治患者临床资料比较

Tab. 1　Comparison of clinical data between untreated and relapsed hyperthyroidism patients

项　目		未复发组(n = 189)	复发组(n = 22)	t/χ^2 值	P 值
男[例(%)]		49(25.93)	6(27.27)	0.019	0.892
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)		41.26 ± 4.03	41.45 ± 4.66	0.200	0.841
病程($\bar{x} \pm s$,月)		10.22 ± 1.28	11.55 ± 1.90	4.333	< 0.001
基础疾病	高血压	31(16.40)	4(18.18)	0.045	0.832
[例(%)]	糖尿病	30(15.87)	5(22.73)	0.669	0.413
甲状腺疾病家族史[例(%)]		35(18.52)	8(36.36)	3.867	0.049
甲状腺质量($\bar{x} \pm s$,g)		70.66 ± 5.94	79.87 ± 5.70	0.588	0.557
甲状腺肿大程度	Ⅰ~Ⅱ度	141(74.60)	12(54.55)	3.978	0.046
[例(%)]	Ⅲ度	48(25.40)	10(45.45)		

1.3　观测指标与方法

1.3.1　血清甲状腺激素水平检测:于患者治疗前采集外周血 3 ml,在室温下分离上层血清后通过西门子 Atellica 全自动生化免疫分析仪检测游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)表达水平。

1.3.2　^{131}I 治疗情况评估[6]:通过 HH6008 型甲状腺功能仪(北京易达测量技术有限公司)检测并计算入组患者启动治疗后 24 h 摄^{131}I 率、6 h/24 h 摄^{131}I 率比值、首次^{131}I 活度、活度质量比、累计^{131}I 总剂量等^{131}I 治疗情况。其中首次^{131}I 活度 = [每克甲状腺所需活度 × 甲状腺质量(g)]/ 24 h 摄^{131}I 率,每克甲状腺所需活度需根据患者年龄、病情、病程、甲状腺性状等因素共同确定。

1.3.3　随访及复发判定：所有患者^{131}I 治疗结束后每 2 个月随访 1 次并进行甲状腺相关检查，末次随访时间为 2024 年 5 月。随访期间再次出现甲亢相关临床表现、甲状腺区血管杂音、血清甲状腺激素水平异常的患者判定为复发，其他患者判定为未复发。

1.4　统计学方法　选用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。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；Spearman 相关性分析差异性指标与甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发的相关性；多因素 Logistic 回归分析甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发的影响因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组血清甲状腺激素水平比较　2 组 TGAb、TPOAb 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；复发组血清 FT_3、FT_4、TRAb 水平高于未复发组，血清 TSH 水平低于未复发组（$P<0.01$），见表 2。

2.2　2 组^{131}I 治疗情况比较　2 组 6 h/24 h 摄^{131}I 率比值、首次^{131}I 活度、活度质量比等比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；复发组 24 h 摄^{131}I 率、累计^{131}I 总剂量高于未复发组（$P<0.01$），见表 3。

2.3　差异性指标与甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发的相关性　Spearman 相关性分析显示，甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发与病程、甲状腺Ⅲ度肿大、甲状腺疾病家族史、FT_3、FT_4、TRAb、24 h 摄^{131}I 率、累计^{131}I 总剂量呈正相关（r/P = 0.221/0.001、0.137/0.046、0.135/0.050、0.312/<0.001、0.322/<0.001、0.313/<0.001、0.306/<0.001、0.333/<0.001），与 TSH 水平呈负相关（r/P = −0.387/<0.001）。

2.4　多因素 Logistic 回归分析甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发的影响因素　以甲亢初治患者^{131}I 治疗后是否复发为因变量（复发 = 1，未复发 = 0），以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示：FT_3、FT_4、TRAb、24 h 摄^{131}I 率升高是甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发的独立危险因素（$P<0.05$），见表 4。

3　讨　论

以抗甲状腺药物为基础的长期治疗方案可有效改

表 2　未复发组与复发组甲亢初治患者血清甲状腺激素水平比较　（$\bar{x} \pm s$）

Tab. 2　Comparison of serum thyroid hormone levels between untreated and relapsed hyperthyroidism patients

组　别	例数	FT_3（ng/L）	FT_4（ng/L）	TSH（mIU/L）	TGAb（IU/L）	TPOAb（IU/L）	TRAb（IU/L）
未复发组	189	12.74 ± 2.57	34.58 ± 3.98	0.22 ± 0.03	705.60 ± 86.61	431.05 ± 52.36	20.44 ± 2.03
复发组	22	16.26 ± 3.89	40.78 ± 5.87	0.17 ± 0.03	682.62 ± 63.14	443.12 ± 39.92	23.33 ± 3.19
t 值		5.726	6.541	6.904	1.207	1.046	5.898
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.229	0.297	<0.001

表 3　未复发组与复发组甲亢初治患者^{131}I 治疗情况比较　（$\bar{x} \pm s$）

Tab. 3　Comparison of treatment status between untreated and relapsed hyperthyroidism patients with ^{131}I

组　别	例数	24 h 摄^{131}I 率（%）	6 h/24 h 摄^{131}I 率比值	首次^{131}I 活度（MBq）	活度质量比（MBq/g）	累计^{131}I 总剂量（MBq）
未复发组	189	69.28 ± 4.54	0.82 ± 0.04	280.77 ± 21.97	3.75 ± 0.10	455.67 ± 48.88
复发组	22	73.96 ± 3.64	0.83 ± 0.06	278.86 ± 32.26	3.77 ± 0.08	531.13 ± 112.69
t 值		4.668	1.202	0.365	1.337	5.724
P 值		<0.001	0.231	0.715	0.183	<0.001

表 4　影响甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发的多因素 Logistic 回归模型

Tab. 4　Multivariate Logistic regression model affecting relapse in patients with initial treatment of hyperthyroidism after ^{131}I therapy

自变量	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	OR 值	95% CI
病程长	0.714	0.171	1.337	0.401	1.041	0.459 ~ 1.932
甲状腺疾病家族史	0.842	0.914	0.848	0.657	2.321	0.387 ~ 2.976
甲状腺Ⅲ度肿大	0.642	0.864	0.553	0.557	1.901	0.350 ~ 2.157
FT_3 升高	0.176	0.061	5.193	0.021	1.193	1.069 ~ 1.636
FT_4 升高	0.461	0.177	6.794	0.009	1.586	1.121 ~ 2.244
TSH 升高	−12.327	8.588	2.753	0.263	0.523	0.168 ~ 1.021
TRAb 升高	0.665	0.274	5.888	0.015	1.944	1.136 ~ 3.326
24 h 摄^{131}I 率升高	0.597	0.213	7.846	0.005	1.817	1.196 ~ 2.760
累计^{131}I 总剂量升高	0.020	0.015	2.169	0.326	1.020	0.993 ~ 1.037

善甲亢患者的临床预后，但也有研究发现部分患者在长期接受抗甲状腺药物并停药后出现复发[10]。导致甲亢患者接受药物治疗后复发的因素众多，而高复发率也是患者改用^{131}I 治疗或早期行甲状腺手术的重要原因[11]。^{131}I 治疗虽可根治甲亢，但也有研究提示^{131}I 治疗预后在不同患者中存在一定差异，如存在明显甲状腺肿胀的患者^{131}I 治疗预后较差，中、重度甲状腺肿也被认为是导致^{131}I 治疗失败、复发的高危因素之一[12-13]。总之，目前关于甲亢患者^{131}I 治疗后复发的影响因素尚不明确，寻找具有更准确预测患者复发风险的指标对于指导临床具有重要意义。

本研究发现，^{131}I 治疗后复发的初治甲亢患者病程、甲状腺Ⅲ度肿大比例、合并甲状腺疾病家族史比例、治疗前 FT_3、FT_4、TRAb 水平、24 h 摄^{131}I 率、累计^{131}I总剂量均显著高于未复发组，进一步通过 Spearman 相关性分析及多因素 Logistic 回归分析表明，治疗前 FT_3、FT_4、TRAb、24 h 摄^{131}I 率均是预测甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发的重要影响因素。Hu 等[14]发现接受抗甲状腺药物治疗的初诊患者 FT_3 水平较高对内科治疗后复发情况具有一定影响，也有研究认为甲亢患者治疗预后与治疗前甲状腺激素水平无关。有研究显示，Graves 病患者接受^{131}I 治疗后，治疗无效的患者 FT_4 水平高于治愈患者，提示治疗前高 FT_4 水平的 Graves 病患者治疗失败风险显著较高，与本研究中高水平 FT_4 甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发风险较高的结论一致[15-16]。虽然已有研究证实 TRAb 与甲亢患者的预后相关，抗甲状腺药物治疗停药时，TRAb 仍为阳性的甲亢患者复发率显著高于 TRAb 转阴患者[17-18]。既往研究也发现，治疗前高 TRAb 水平的甲亢患者缓解率较低，而本研究也发现治疗前 TRAb 水平是预测甲亢初治患者^{131}I 治疗后复发的危险因素，进一步强调了检测 TRAb 对于指导患者临床治疗的重要性[19]。

本研究也存在一定局限性。首先，本研究仅在单中心纳入首次治疗的甲亢患者作为研究对象，既往已接受抗甲状腺药物治疗后停药、改用^{131}I 治疗的患者并未纳入研究及讨论范围，因此本研究结论具有局限性；其次，考虑到有研究认为年龄是影响甲亢患者治疗效果的因素，本研究并未对入组患者进行年龄分层分析，可能导致统计学分析结果受到混杂因素的影响。基于上述研究局限性，需进一步扩充样本量并根据性别、年龄等特征进行分层分析，以提高研究结论的外延性和普适性。

综上所述，本研究发现甲亢初治患者治疗前甲状腺激素水平及对^{131}I 的敏感性是影响治疗后复发的重要因素，对于此类患者应及时调整治疗剂量并密切监测甲状腺激素水平变化，以避免影响^{131}I 的远期治疗效果。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李毓斌：设计研究方案、流程，实施研究过程，论文撰写；张奇洲：实施研究过程，数据收集；谢彬：文献调研与整理；巴雅：数据收集，分析整理；李肖红：研究指导，论文审核

参考文献

[1] 倪静，吕萍. 甲状腺功能亢进症的西医治疗新突破及中西医结合治疗现状探析[J]. 中西医结合研究，2022，14(6)：402-405，414. DOI：10.3969/j.issn.1674-4616.2022.06.010.

[2] 李雪彧，刘庆阳. 甲状腺功能亢进症的治疗现状与展望[J]. 中外医学研究，2022，20(6)：170-172. DOI：10.14033/j.cnki.cfmr.2022.06.048.

[3] 张倩为，綦一澄，汤明明，等. 碘与甲状腺疾病的研究进展[J]. 医学综述，2021，27(7)：1373-1379. DOI：10.3969/j.issn.1006-2084.2021.07.023.

[4] 袁力，陈国芳，徐书杭，等. 难治性 Graves 病的治疗进展[J]. 江苏医药，2024，50(5)：508-513. DOI：10.19460/j.cnki.0253-3685.2024.05.017.

[5] 崔雯锦，相萍萍，陈国芳，等. 预测抗甲状腺药物治疗 Graves 病复发的分子标志物[J]. 中国临床研究，2022，35(1)：110-115. DOI：10.13429/j.cnki.cjcr.2022.01.023.

[6] 慕转转，林岩松. ^{131}I 在甲状腺癌术后复发诊治中应用[J]. 中国实用外科杂志，2021，41(8)：860-864. DOI：10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.08.05.

[7] Gürdogan M, Ari H, Tenekecioglu E, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in hyperthyroid and euthyroid patients[J]. Arq Bras Cardiol, 2016, 106(2): 84-91. DOI: 10.5935/abc.20160013.

[8] Saadat N, Azizi F, Abdi H, et al. Treatment of post-radioactive iodine relapse of hyperthyroidism: Comparison of long-term methimazole and radioactive iodine treatment[J]. J Endocrinol Invest, 2022, 45(10): 1919-1924. DOI: 10.1007/s40618-022-01823-5.

[9] 关海霞. 2016 版美国甲状腺协会《甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》解读：诊断和内科治疗[J]. 中华核医学与分子影像杂志，2018，38(5)：311-315. DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.002.

[10] 甘景文. 碘 131 和抗甲状腺药物治疗甲状腺功能亢进症的进展[J]. 中外医学研究，2020，18(18)：178-180. DOI：10.14033/j.cnki.cfmr.2020.18.074.

[11] 陈乐义. 碘 131 对甲状腺功能亢进的治疗进展[J]. 临床医药文献电子杂志，2020，7(35)：183-184.

[12] 张新. 血清促甲状腺激素受体抗体和甲状腺球蛋白抗体与甲状腺功能亢进患者经碘 131 联合甲巯咪唑治疗后发生甲状腺功能减退的相关性[J]. 医疗装备，2021，34(14)：106-108. DOI：10.3969/j.issn.1002-2376.2021.14.055.

[13] Khan MSA, Hussain A, Ahmad S, et al. Outcomes of radioactive iodine (^{131}I) therapy among hyperthyroid patients[J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(6): 1685-1689. DOI: 10.12669/pjms.39.6.7567.

（下转 71 页）

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 013

论著 · 临床

自身免疫性甲状腺炎患者血清 MIP-1α、IL-35 水平变化及临床意义

马佳妮，孙哲，殷微微，赵佳慧，王慧慧

基金项目：黑龙江省卫生健康委科研课题(2020-425)
作者单位：161000　黑龙江省齐齐哈尔市第一医院内分泌科
通信作者：王慧慧，E-mail：benben112304@163.com

【摘　要】 **目的**　探究自身免疫性甲状腺炎患者血清巨噬细胞炎性蛋白-1α(MIP-1α)、白介素-35(IL-35)水平变化及临床意义。**方法**　选取 2021 年 4 月—2024 年 5 月黑龙江省齐齐哈尔市第一医院内分泌科诊治的自身免疫性甲状腺炎患者 103 例为病例组，另选取同时期医院体检的健康志愿者 106 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 MIP-1α、IL-35 水平；Pearson 法分析自身免疫性甲状腺炎患者血清 MIP-1α 与 IL-35 的相关性；多因素 Logistic 回归分析发生自身免疫性甲状腺炎的影响因素；受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MIP-1α、IL-35 水平诊断自身免疫性甲状腺炎的效能。**结果**　病例组患者血清 MIP-1α 水平高于健康对照组，血清 IL-35 水平低于健康对照组(t = 9.911/ < 0.001，9.102/ < 0.001)；Pearson 分析结果显示，血清 MIP-1α 与 IL-35 呈负相关(r = −0.621，P < 0.001)，MIP-1α 与 TPOAb、TGAb、T_3、FT_3、T_4、FSH 呈正相关，与 FT_4 呈负相关(r = 0.531、0.517、0.594、0.562、0.504、0.601、−0.475，P 均 < 0.001)；IL-35 与 TPOAb、TGAb、T_3、FT_3、T_4、FSH 呈负相关，与 FT_4 呈正相关(r = −0.519、−0.524、−0.496、−0.575、−0.524、−0.617、0.489，P 均 < 0.001)；MIP-1α 水平升高是发生自身免疫性甲状腺炎的独立危险因素[OR(95% CI) = 2.157(1.208 ~ 3.853)]，IL-35 水平升高是发生自身免疫性甲状腺炎的独立保护因素[OR(95% CI) = 0.617(0.502 ~ 0.758)]；血清 MIP-1α、IL-35 水平及二者联合诊断自身免疫性甲状腺炎的曲线下面积(AUC)分别为 0.849、0.862、0.950，二者联合诊断自身免疫性甲状腺炎优于血清 MIP-1α、IL-35 水平单独诊断(Z/P = 3.390/ < 0.001、3.039/0.002)。**结论**　自身免疫性甲状腺炎患者血清 MIP-1α 水平显著高于健康群体，血清 IL-35 水平显著低于健康群体，通过检测其水平变化可对自身免疫性甲状腺炎进行有效诊断。

【关键词】 自身免疫性甲状腺炎；巨噬细胞炎性蛋白-1α；白介素-35；临床意义
【中图分类号】 R581.4；R446.11+2　　【文献标识码】 A

Changes and clinical significance of serum MIP-1α and IL-35 levels in patients with autoimmune thyroiditis

Ma Jiani, Sun Zhe, Yin Weiwei, Zhao Jiahui, Wang Huihui. Department of Endocrinology, First Hospital of Qiqihar City, Heilongjiang, Qiqihar 161000, *China*
Funding program: Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (2020-425)
*Corresponding author: Wang Huihui, E-mail: benben*112304@163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the changes and clinical significance of serum macrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α) and interleukin-35 (IL-35) levels in patients with autoimmune thyroiditis. **Methods**　From April 2021 to May 2024, 103 patients with autoimmune thyroiditis who visited our hospital were regarded as the observation group, and 106 healthy volunteers who underwent physical checkups at our hospital were regarded as the control group. ELISA method was applied to detect the levels of serum IL-1, IL-6, IL-17, TNFα, MIP-1α, IL-35, thyroid peroxidase antibody, and thyroid globulin antibody. Pearson method was applied to analyze the correlation between serum MIP-1α and IL-35 levels in autoimmune thyroiditis. Logistic regression was applied to analyze the related factors of autoimmune thyroiditis. ROC curve was applied to analyze the efficacy of serum MIP-1α and IL-35 levels in diagnosing autoimmune thyroiditis. **Results**　The serum levels of MIP-1α (t/P = 9.911/ < 0.001) in the observation group were higher than those in the healthy control group, and the serum IL-35 (t/P = 9.102/ < 0.001) levels lower than those of healthy controls; Pearson analysis showed that serum MIP-1α was negatively correlated with IL-35 in patients with autoimmune thyroiditis (r = −0.621, P < 0.001), MIP-1α was positively correlated with TPOAb, TGAb, T_3, FT_3, FSH, T_4 and FSH, and negatively correlated with FT_4. IL-35 was negatively correla-

ted with TPOAb, TGAb, T_3, FT_3, FSH, T_4 and FSH, and positively correlated with FT_4 (r = 0.531, 0.517, 0.594, 0.562, 0.504, 0.601, −0.475, −0.519, −0.524, −0.496, −0.575, −0.524, −0.617, 0.498, P < 0.001). Elevated MIP-1α levels were an independent risk factor for autoimmune thyroiditis [*OR(95% CI)* = 2.157(1.208 − 3.853)], and elevated IL-35 levels were an independent protective factor for autoimmune thyroiditis [*OR(95% CI)* = 0.617(0.502 − 0.758)]. The serum MIP-1α and IL-35 levels and the area under the curve (AUC) of the combined diagnosis of autoimmune thyroiditis were 0.849, 0.862 and 0.950, respectively, and the combined diagnosis of autoimmune thyroiditis was better than the diagnosis of serum MIP-1α and IL-35 levels alone (Z/P = 3.390/ < 0.001, 3.039/0.002). **Conclusion**　Serum MIP-1α level in patients with autoimmune thyroiditis is prominently higher than that in the healthy population, while IL-35 level is prominently lower than that in the healthy population. Changes in their levels can effectively diagnose autoimmune thyroiditis.

【Key words】　Autoimmune thyroiditis; Macrophage inflammatory protein-1α; Interleukin-35; Clinical significance

自身免疫性甲状腺炎是一种由自身免疫反应引起的甲状腺疾病，其主要特征是甲状腺组织的慢性炎性反应和甲状腺功能异常[1-3]。现阶段研究认为自身免疫性甲状腺炎不仅会引起患者甲状腺功能减退，相较于健康群体，其罹患恶性肿瘤及心血管疾病的风险会有所增加，尤其是患甲状腺淋巴瘤的风险可大约提高 80 倍左右[4-5]。因此，寻找合适的生物学标志物筛查自身免疫性甲状腺炎患者有利于对其进行早期干预和治疗。巨噬细胞炎性蛋白-1α（MIP-1α）是 CC 趋化因子家族中的一员[6]，其主要功能包括促进炎性细胞的招募和活化，参与免疫监视、炎性反应及伤口愈合等生物学过程[7]。相关研究报道了在甲状腺癌患者中 MIP-1α 水平与疾病的严重程度呈正相关[8]。白介素-35（IL-35）是 IL-12 家族中的新成员，由 EB 病毒诱导基因 3 蛋白和 p35 亚基组成异源二聚体[9-10]。在自身免疫性疾病中，IL-35 通过 STAT1、STAT4 等信号通路发挥重要的抗炎和免疫抑制作用[11]。本研究通过检测自身免疫性甲状腺炎患者血清 MIP-1α、IL-35 水平变化，以期为临床早期诊疗自身免疫性甲状腺炎提供一定的参考价值，报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2021 年 4 月—2024 年 5 月齐齐哈尔市第一医院内分泌科诊治的自身免疫性甲状腺炎患者 103 例为病例组，另选取同时期医院体检的健康志愿者 106 例为健康对照组。病例组 WBC、TNF-α、IL-1、IL-6、IL-17、甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）、甲状腺球蛋白抗体（TGAb）、三碘甲状腺原氨酸（T_3）、游离三碘甲状腺原氨酸（FT_3）、甲状腺素（T_4）、促甲状腺激素（FSH）水平高于健康对照组，游离甲状腺素（FT_4）水平低于健康对照组（P 均 < 0.01）；2 组性别、年龄、BMI、饮酒史、吸烟史、高血压史、TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较，差异无统计学意义（P > 0.05），见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准（2021-KY-14-92），受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1　健康对照组与病例组临床资料比较

Tab. 1　Comparison of clinical data between healthy control group and case group

项　目	健康对照组（n = 106）	病例组（n = 103）	t/χ^2 值	P 值
男［例（%）］	54（50.94）	57（55.34）	0.405	0.524
年龄（$\bar{x} \pm s$，岁）	47.18 ± 7.51	46.72 ± 7.19	0.452	0.652
BMI（$\bar{x} \pm s$，kg/m^2）	20.97 ± 2.08	21.14 ± 1.59	0.662	0.508
饮酒史［例（%）］	30（28.30）	31（30.10）	0.081	0.775
吸烟史［例（%）］	21（19.81）	24（23.30）	0.377	0.539
高血压史［例（%）］	23（21.70）	22（21.36）	0.004	0.952
TC（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）	4.86 ± 0.75	4.82 ± 0.71	0.396	0.693
TG（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）	1.91 ± 0.53	1.92 ± 0.51	0.139	0.890
LDL-C（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）	2.67 ± 0.61	2.63 ± 0.59	0.482	0.631
HDL-C（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）	1.37 ± 0.28	1.34 ± 0.24	0.831	0.407
WBC（$\bar{x} \pm s$，×10^9/L）	7.62 ± 1.15	12.17 ± 1.93	20.773	< 0.001
TNF-α（$\bar{x} \pm s$，ng/L）	13.72 ± 2.28	21.43 ± 4.27	16.347	< 0.001
IL-1（$\bar{x} \pm s$，ng/L）	15.53 ± 3.40	24.73 ± 4.91	15.786	< 0.001
IL-6（$\bar{x} \pm s$，ng/L）	11.36 ± 2.54	18.84 ± 3.51	17.687	< 0.001
IL-17（$\bar{x} \pm s$，ng/L）	5.67 ± 0.93	11.27 ± 2.58	20.989	< 0.001
TPOAb（$\bar{x} \pm s$，IU/ml）	8.32 ± 2.06	541.83 ± 84.65	64.873	< 0.001
TGAb（$\bar{x} \pm s$，IU/ml）	9.84 ± 1.57	182.49 ± 36.52	48.630	< 0.001
T_3（$\bar{x} \pm s$，ng/dl）	61.79 ± 6.38	135.29 ± 18.31	38.968	< 0.001
FT_3（$\bar{x} \pm s$，pmol/L）	5.39 ± 0.62	6.44 ± 0.75	11.044	< 0.001
T_4（$\bar{x} \pm s$，μg/dl）	6.73 ± 1.04	8.91 ± 0.97	15.661	< 0.001
FT_4（$\bar{x} \pm s$，pmol/L）	16.25 ± 1.78	14.96 ± 1.94	5.011	< 0.001
FSH（$\bar{x} \pm s$，μIU/ml）	1.73 ± 0.31	22.39 ± 2.84	74.447	< 0.001

注：TPOAb. 甲状腺过氧化物酶抗体；TGAb. 抗甲状腺球蛋白抗体。

1.2　病例选择标准　（1）纳入标准：①符合自身免疫性甲状腺炎的诊断标准[12]；②甲状腺弥漫性肿大；③TPOAb 与 TGAb 水平显著增高；④临床资料完整。（2）排除标准：①并发恶性肿瘤；②近期有颈部手术史；③代谢异常；④近期服用引起血常规异常的药物；⑤精神失常或意识模糊。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　临床资料收集：查阅所有患者病历及健康志愿者体检信息，收集性别、年龄、BMI、饮酒史、吸烟史、高血压史、实验室相关指标（TC、TG、LDL-C、HDL-C、WBC、TNF-α、IL-1、IL-6、IL-17）检测结果以及 TPOAb、

TGAb 检测水平等资料。

1.3.2　血清 MIP-1α、IL-35 水平测定：于患者入院时及健康对照组体检当日采集空腹静脉血 5 ml，离心后取上清置于 －80℃ 保存备用。采用 ELISA 法检测血清 MIP-1α、IL-35 水平。ELISA 试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司（货号：EK261、EK135），具体操作步骤严格按照说明书进行。

1.4　统计学方法　选用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以频数或率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；Pearson 法分析自身免疫性甲状腺炎患者血清 MIP-1α 与 IL-35 的相关性；多因素 Logistic 回归分析发生自身免疫性甲状腺炎的影响因素；受试者工作特征（ROC）曲线分析血清 MIP-1α、IL-35 水平诊断自身免疫性甲状腺炎的效能。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组血清 MIP-1α、IL-35 水平比较　病例组患者血清 MIP-1α 水平高于健康对照组，血清 IL-35 水平低于健康对照组（$P < 0.01$），见表 2。

表 2　健康对照组与病例组血清 MIP-1α、IL-35 水平比较　（$\bar{x} \pm s$，ng/L）

Tab. 2　Comparison of serum MIP-1 α and IL-35 levels between healthy control group and case group

组　别	例数	MIP-1α	IL-35
健康对照组	106	105.75 ± 15.32	43.91 ± 9.27
病例组	103	128.18 ± 17.36	34.17 ± 5.74
t 值		9.911	9.102
P 值		<0.001	<0.001

2.2　血清 MIP-1α、IL-35 与甲状腺功能指标的相关性　Pearson 分析结果显示，自身免疫性甲状腺炎患者血清 MIP-1α 与 IL-35 水平呈负相关（$r = -0.621$，$P < 0.001$）；MIP-1α 与 TPOAb、TGAb、T_3、FT_3、T_4、FSH 呈正相关，与 FT_4 呈负相关；IL-35 与 TPOAb、TGAb、T_3、FT_3、T_4、FSH 呈负相关，与 FT_4 呈正相关（$P < 0.01$），见表 3。

2.3　多因素 Logistic 回归分析发生自身免疫性甲状腺炎的影响因素　以是否发生自身免疫性甲状腺炎为因变量（是 = 1，否 = 0），以上述结果中 $P < 0.05$ 项目（WBC、TNF-α、IL-1、IL-6、IL-17、TPOAb、TGAb、MIP-1α、IL-35）为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示：MIP-1α 水平升高是发生自身免疫性甲状腺炎的独立危险因素，IL-35 水平升高是发生自身免疫性甲状腺炎的独立保护因素（$P < 0.05$），见表 4。

表 3　血清 MIP-1α、IL-35 与甲状腺功能指标的相关性分析

Tab. 3　Correlation analysis between serum MIP-1 α, IL-35 and thyroid function indicators

指　标	MIP-1α		IL-35	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TPOAb	0.531	<0.001	－0.519	<0.001
TGAb	0.517	<0.001	－0.524	<0.001
T_3	0.594	<0.001	－0.496	<0.001
FT_3	0.562	<0.001	－0.575	<0.001
T_4	0.504	<0.001	－0.524	<0.001
FT_4	－0.475	<0.001	0.489	<0.001
FSH	0.601	<0.001	－0.617	<0.001

表 4　发生自身免疫性甲状腺炎的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4　Multivariate Logistic regression model for the occurrence of autoimmune thyroiditis

自变量	β 值	*SE* 值	*Wald* 值	P 值	*OR* 值	95% *CI*
WBC 升高	0.797	0.442	3.248	0.072	2.218	0.933 ~ 5.275
TNF-α 升高	0.777	0.459	2.866	0.090	2.175	0.885 ~ 5.348
IL-1 升高	0.724	0.379	3.646	0.056	2.062	0.981 ~ 4.334
IL-6 升高	0.881	0.472	3.486	0.062	2.414	0.957 ~ 6.089
IL-17 升高	0.849	0.482	3.102	0.078	2.337	0.909 ~ 6.011
TPOAb 升高	1.056	0.635	2.764	0.096	2.874	0.828 ~ 9.977
TGAb 升高	1.104	0.644	2.940	0.086	3.017	0.854 ~ 10.660
MIP-1α 升高	0.769	0.296	6.745	0.009	2.157	1.208 ~ 3.853
IL-35 升高	－0.483	0.105	21.150	<0.001	0.617	0.502 ~ 0.758

2.4　血清 MIP-1α、IL-35 水平诊断自身免疫性甲状腺炎的价值　绘制血清 MIP-1α、IL-35 水平单独与联合诊断自身免疫性甲状腺炎的 ROC 曲线，并计算曲线下面积（AUC），结果显示：血清 MIP-1α、IL-35 水平及二者联合诊断自身免疫性甲状腺炎的 AUC 分别为 0.849、0.862、0.950，二者联合诊断价值优于血清 MIP-1α、IL-35 水平单独诊断（$Z/P = 3.390/ < 0.001$、3.039/0.002），见表 5、图 1。

表 5　血清 MIP-1α、IL-35 水平诊断自身免疫性甲状腺炎的价值

Tab. 5　The diagnostic value of serum MIP-1 α and IL-35 levels in autoimmune thyroiditis

指　标	截断值	*AUC*	95% *CI*	敏感度	特异度	约登指数
MIP-1α	111.59 ng/L	0.849	0.794 ~ 0.895	0.725	0.845	0.570
IL-35	38.44 ng/L	0.862	0.808 ~ 0.906	0.825	0.830	0.655
二者联合		0.950	0.912 ~ 0.976	0.953	0.827	0.780

3　讨　论

自身免疫性甲状腺炎作为可在机体内长期存在的

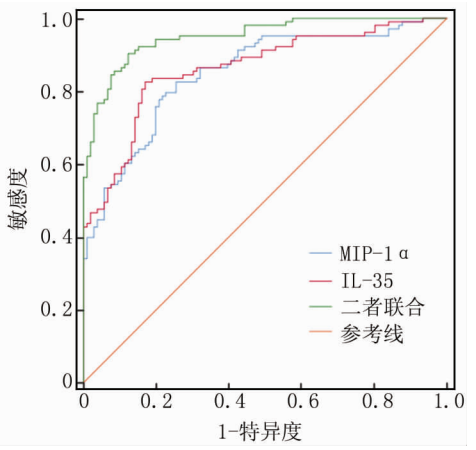


图 1　血清 MIP-1α、IL-35 水平诊断自身免疫性甲状腺炎的 ROC 曲线

Fig. 1　ROC curve of serum MIP-1 α and IL-35 levels for diagnosing autoimmune thyroiditis

一种慢性自身免疫性疾病，其主要临床特征表现为 TPOAb 与 TGAb 水平显著升高[13]。自身免疫性甲状腺炎发病机制现阶段还尚未阐明，但学者们已证实该疾病与细胞免疫及体液免疫等复杂的自身免疫反应相关，而环境、遗传、感染等外界因素也对自身免疫性甲状腺炎的发生有一定作用[14-15]。当免疫炎性反应过度时，会对机体造成一定程度的损害[16]。因此，寻找准确有效的生物学标志物诊疗自身免疫性甲状腺炎具有重要意义。

MIP-1α 主要由巨噬细胞分泌，并具有趋化作用，能够招募和活化多种白细胞，如多形核白细胞、单核细胞、T 淋巴细胞、NK 细胞等，从而参与急性炎性反应状态的调控[17]。张维亮等[18]在一项报道中指出，MIP-1α 在自身免疫性甲状腺炎中的表达与病情严重程度有关，二者呈现出正相关的趋势。此外，董勇等[19]指出，通过丙硫氧嘧啶治疗自身免疫性甲状腺疾病时，患者机体内 MIP-1α 的表达水平会显著降低。本研究发现，自身免疫性甲状腺炎患者血清 MIP-1α 水平会显著升高，高水平的血清 MIP-1α 是发生自身免疫性甲状腺炎的独立危险因素，可有效诊断自身免疫性甲状腺炎，其 AUC 为 0.849，与上述报道相近。结合本研究结果发现，MIP-1α 在自身免疫性甲状腺炎中的表达水平变化及其生物学特性，表明其在自身免疫性甲状腺炎发展和治疗中是一个关键的趋化因子。进一步研究这些趋化因子的作用机制和临床应用，将有助于更好地理解自身免疫性甲状腺炎的病理过程，并为临床治疗提供新的策略。

IL-35 在多种免疫相关性疾病中发挥重要的调节作用[20]。尹洁等[21]报道了 IL-35 不仅由调节性 T 细胞分泌，还由其他多种细胞如 B 细胞和肿瘤细胞等分泌，其主要生物学效应包括抑制 T 细胞增殖和 Th17 细胞的发育与分化。作为一种新型细胞抗炎因子，IL-35 还可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶—核转录因子激活蛋白 1 通路来下调血管细胞黏附分子-1 及其他炎性因子的表达，从而减轻炎性反应，以达到维持免疫平衡的目的[22]。另有研究报道了 IL-35 在甲状腺炎中的作用主要体现在其对调节性 T 细胞（Treg）和辅助性 T 细胞 22（Th22）平衡的调控上，该研究还报道了 IL-35 在桥本甲状腺炎（HT）患者中的表达水平显著降低，并评估了其对 HT 患者中 Treg 和 Th22 平衡的调控作用，发现 IL-35 刺激桥本甲状腺炎组 Treg 比例、FoxP3 mRNA、IL-35 和 IL-10 分泌升高，这表明 IL-35 可能通过影响这些免疫细胞的功能来参与甲状腺炎的发病机制[23]。另一项研究也表明桥本甲状腺炎患者血清 IL-35 水平相较于健康人群会出现显著降低的现象[24]。本研究中自身免疫性甲状腺炎患者血清 IL-35 水平显著降低，高水平的血清 IL-35 是发生自身免疫性甲状腺炎的独立保护因素，血清 IL-35 诊断自身免疫性甲状腺炎的 AUC 为 0.862，与上述报道相近。

本研究还对自身免疫性甲状腺炎血清 MIP-1α、IL-35 水平进行了相关性分析，发现二者水平呈负相关，这可能是由于 MIP-1α、IL-35 在机体内炎性反应过程中分别扮演着促炎和抑制的作用，因此二者表达水平会呈现出负相关的趋势。后续通过 ROC 曲线分析发现二者联合用于诊断自身免疫性甲状腺炎优于单独诊断，为临床诊断该疾病提供了一定的参考价值和数据支撑。

综上所述，本研究对自身免疫性甲状腺炎患者血清 MIP-1α、IL-35 水平进展检测后发现，在患有自身免疫性甲状腺炎时 MIP-1α 水平上升，IL-35 水平下降，通过检测二者水平的变化可对自身免疫性甲状腺炎患者进行有效诊断。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马佳妮、孙哲：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写；殷微微：提出研究思路，分析试验数据，论文审核；赵佳慧：实施研究过程，资料搜集整理，论文修改；王慧慧：进行统计学分析

参考文献

[1]　Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Autoimmune thyroiditis and vitamin D[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(6): 3154-3162. DOI: 10.3390/ijms25063154.

[2]　Daramjav N, Takagi J, Iwayama H, et al. Autoimmune thyroiditis shifting from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(4): 757-764. DOI: 10.3390/medici-

na59040757.

[3] Yuan J, Qi S, Zhang X, et al. Local symptoms of Hashimoto's thyroiditis: A systematic review [J]. Front Endocrinol, 2023, 19 (13): 1076793-1076799. DOI: 10.3389/fendo.2022.1076793.

[4] 王磊,张超. IL-23 和 RvE1 在桥本甲状腺炎炎症调控中的潜在作用[J]. 黑龙江科学,2024,15(4):119-123. DOI:10.3969/j.issn.1674-8646.2024.04.031.

[5] Feldt-Rasmussen U. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor for thyroid cancer[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes,2020,27(5):364-371. DOI:10.1097/MED.0000000000000570.

[6] Zhang J, Li K, Qiu X. Exploring causal correlations between inflammatory cytokines and knee osteoarthritis: A two-sample Mendelian randomization [J]. Front Immunol, 2024, 18 (15): 1362012-1362019. DOI:10.3389/fimmu.2024.1362012.

[7] 李芸,马育鹏. 冠心病合并肺部感染患者血清 Cys C、MIP-1α 水平变化及临床意义[J]. 中国病原生物学杂志,2024,19(9):1083-1087. DOI:10.13350/j.cjpb.240919.

[8] 林庆军,杜丽,林燕晖,等. 不同剂量 TSH 抑制疗法对围绝经期甲状腺癌术后患者骨密度及血清 Tg、MIP-1α 水平的影响[J]. 中国现代医药杂志,2024,26(1):17-21. DOI:10.3969/j.issn.1672-9463.2024.01.004.

[9] Liu K, Huang A, Nie J, et al. IL-35 Regulates the function of immune cells in tumor microenvironment[J]. Front Immunol,2021,21(5):683332-683341. DOI:10.3389/fimmu.2021.683332.

[10] 顾鹏,李敏,成浩,等. 创伤性脓毒症患者 cTnT-I 和 IL-35 表达与 PCT 水平关系及其对预后的评估价值[J]. 中国老年学杂志,2023,43(24):5964-5967. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.24.022.

[11] Ye C, Yano H, Workman CJ, et al. Interleukin-35: Structure, function and its impact on immune-related diseases[J]. J Interferon Cytokine Res,2021,41(11):391-406. DOI:10.1089/jir.2021.0147.

[12] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺炎[J]. 中华内科杂志,2008,47(9):784-788. DOI:10.3321/j.issn:0578-1426.2008.09.032.

[13] Mikosch P, Aistleitner A, Oehrlein M, et al. Hashimoto's thyroiditis and coexisting disorders in correlation with HLA status-an overview [J]. Wien Med Wochenschr,2023,173(1):41-53. DOI:10.1007/s10354-021-00879-x.

[14] Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis[J]. J Endocrinol Invest,2021,44(5):883-890. DOI:10.1007/s40618-020-01477-1.

[15] Ciesielska-Figlon K, Wojciechowicz K, Daca A, et al. The impact of nigella sativa essential oil on T cells in women with Hashimoto's thyroiditis[J]. Antioxidants (Basel),2023,12(6):1246-1257. DOI:10.3390/antiox12061246.

[16] 谢硕,李嘉欣,刘新民,等. 慢性危重症的特点及预测因素研究进展[J]. 中华全科医学,2022,31(9):20-31. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002648.

[17] 王坤,张宸豪,荣萌萌,等. 帕金森病患者血清 RANTES, MIP-1α 表达水平变化与炎症因子水平的相关性及对认知功能障碍的预测价值[J]. 卒中与神经疾病,2024,31(4):377-381. DOI:10.3969/j.issn.1007-0478.2024.04.010.

[18] 张维亮,焦云红,宋微,等. 亚急性甲状腺炎患者血清 MIP-1α、MCP-1、CCL5 表达及其与病情严重程度的相关性[J]. 中国实用医刊,2022,49(17):1-5. DOI:10.3760/cma.j.cn115689-20220518-02203.

[19] 董勇,张春媛,熊丽萍. 丙硫氧嘧啶治疗自身免疫性甲状腺疾病对趋化因子 MIP-1α、MIP-1β 及 MCP-1 表达的影响[J]. 中国临床研究,2016,29(2):234-236. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2016.02.025.

[20] 宦宇,黄秋兰,齐结华,等. IL-35、Beclin-1 在乳腺癌患者外周血中的水平及意义[J]. 检验医学与临床,2024,21(12):1683-1686. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.12.004.

[21] 尹洁,王懿娜. IL-35 调控恶性肿瘤发生发展机制的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(10):529-534.

[22] 徐静,白蕴涵,陈淑珍. IL-35 在心血管疾病中的研究进展[J]. 心脏杂志,2023,35(2):204-207. DOI:10.12125/j.chj.202110069.

[23] 赵利超,赵建林,曹会芳,等. 白细胞介素-35 对桥本甲状腺炎患者调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞 22 平衡的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2024,40(8):669-675. DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20240201-00052.

[24] 柯文才,顾芸霞,刘洁,等. 桥本甲状腺炎患者血清 IL-17、IL-35 与维生素 D 的相关性[J]. 检验医学,2021,36(2):181-184. DOI:10.3969/j.issn.1673-8640.2021.02.012.

(收稿日期:2024-09-30)

(上接 66 页)

[14] Hu RT, Liu DS, Li B. Predictive factors for early hypothyroidism following the radioactive iodine therapy in Graves´disease patients[J]. BMC Endocr Disord,2020,20(1):76. DOI:10.1186/s12902-020-00557-w.

[15] Xing YZ, Zhang K, Jin G. Predictive factors for the outcomes of Graves´disease patients with radioactive iodine (^{131}I) treatment[J]. Biosci Rep, 2020, 40 (1): BSR20191609. DOI: 10.1042/BSR20191609.

[16] Subekti I, Kartiko GJ, Suhardi ZF, et al. Serum TSH level as predictor of Graves´disease recurrence following antithyroid drug withdrawal: A systematic review[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0245978. DOI:10.1371/journal.pone.0245978.

[17] Azizi F, Amouzegar A, Khalili D, et al. Risk of recurrence at the time of withdrawal of short- or long-term methimazole therapy in patients with Graves´hyperthyroidism: A randomized trial and a risk-scoring model[J]. Endocrine, 2024, 84(2): 577-588. DOI: 10.1007/s12020-023-03656-5.

[18] 祖拉亚提·库尔班,刘立水,秦永德,等. 血清 TPOAb、TMAb 及 TRAb 水平对甲状腺功能亢进患者^{131}I 治疗后甲状腺功能减退风险的预测价值[J]. 疑难病杂志,2023,22(5):494-498,504. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.010.

[19] Wang SY, Wang CT, Tien KJ, et al. Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies during follow-up as remission markers in childhood-onset Graves´disease treated with antithyroid drugs[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020,36(4):281-286. DOI:10.1002/kjm2.12167.

(收稿日期:2024-10-08)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 014

论著 · 临床

多囊卵巢综合征患者血清 kisspeptin、FOXO3 表达及其对疾病预后的价值

李延，王云玲，任雪慧，常颖，魏延虎

基金项目：陕西省卫生健康科研项目计划（2022C0235）
作者单位：716000　陕西省延安市人民医院妇科（李延、王云玲、任雪慧、常颖），检验科（魏延虎）
通信作者：任雪慧，E-mail：1259759507@ qq. com

【摘　要】 **目的**　检测多囊卵巢综合征患者血清神经肽吻素（kisspeptin）、叉形头转录因子 O 亚型 3（FOXO3）的表达并分析其对多囊卵巢综合征患者预后的价值。**方法**　选取 2021 年 3 月—2024 年 3 月延安市人民医院妇科收治的多囊卵巢综合征患者 94 例为病例组，根据治疗 3 个月后患者预后情况分为预后不良亚组 38 例和预后良好亚组 56 例。另选取同期医院健康体检的育龄期女性 60 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 kisspeptin 水平，RT-qPCR 法检测血清 FOXO3 表达水平；多因素 Logistic 回归分析多囊卵巢综合征患者预后不良的影响因素；受试者工作特征（ROC）曲线分析血清 kisspeptin、FOXO3 水平对多囊卵巢综合征患者预后不良的预测价值。**结果**　病例组血清 kisspeptin 水平高于健康对照组，血清 FOXO3 表达水平低于健康对照组（t/P = 9.388/ < 0.001、10.087/ < 0.001）；预后不良亚组促黄体生成素、kisspeptin 水平高于预后良好亚组，FOXO3 表达水平低于预后良好亚组（t/P = 4.774/ < 0.001、7.147/ < 0.001、8.269/ < 0.001）；促黄体生成素、kisspeptin 水平升高是多囊卵巢综合征患者预后不良的独立危险因素［OR（95% CI）= 2.455（1.402 ~ 4.300）、2.174（1.432 ~ 3.300）］，FOXO3 表达水平升高是独立保护因素［OR（95% CI）= 0.142（0.067 ~ 0.301）］；血清 kisspeptin、FOXO3 水平及二者联合预测多囊卵巢综合征患者预后不良的 AUC 分别为 0.791、0.792、0.906，二者联合的 AUC 大于血清 kisspeptin、FOXO3 水平单独预测的 AUC（Z/P = 2.060/ 0.039、2.544/0.011）。**结论**　多囊卵巢综合征患者血清 kisspeptin 水平较高、FOXO3 水平较低，是患者预后不良的影响因素，联合检测二者水平对多囊卵巢综合征患者预后具有一定的意义。

【关键词】 多囊卵巢综合征；神经肽吻素；叉形头转录因子 O 亚型 3；预后预测
【中图分类号】 R711.75　　【文献标识码】 A

The expression of serum kisspeptin and FOXO3 in patients with polycystic ovary syndrome and their prognostic significance for the disease

*Li Yan**, *Wang Yunling*, *Ren Xuehui*, *Chang Ying*, *Wei Yanhu*. **Department of Gynecology*, *Yan'an People's Hospital*, *Shaanxi*, *Yan'an* 716000, *China*
Funding program: *Shaanxi Province Health Research Project Plan* (2022C0235)
Corresponding author: *Ren Xuehui*, *E-mail*: 1259759507@ *qq. com*

【**Abstract**】 **Objective**　To detect the expression of serum kisspeptin and forkhead box O subtype 3 (FOXO3) in patients with polycystic ovary syndrome (POS), and analyze the prognostic value of kisspeptin and FOXO3 expression in polycystic ovary syndrome. **Methods**　From March 2021 to March 2024, 94 patients with polycystic ovary syndrome who visited to the Gynecology Department of Yan'an People's Hospital were selected as the study group. According to the prognosis of the patients after 3 months of treatment, they were assigned into a poor prognosis subgroup (38 cases) and a good prognosis subgroup (56 cases). Additionally, 60 healthy women of childbearing age who underwent physical checkup at our hospital were included as the healthy control group. ELISA method was applied to detect serum kisspeptin. RT-qPCR method was applied to detect serum FOXO3. Multivariate logistic regression was applied to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of serum kisspeptin and FOXO3 for predicting poor prognosis in patients with polycystic ovary syndrome. **Results**　The serum level of kisspeptin in the study group was higher than that in the healthy control group, and the level of FOXO3 was lower than that in the healthy control group (t/P = 9.388/ < 0.001, 10.087/ < 0.001). The levels of luteinizing hormone and kisspeptin in the poor prognosis subgroup were higher than those in the good prognosis subgroup, and FOXO3 was lower than that in the good prognosis subgroup

(t/P = 4.774/ < 0.001, 7.147/ < 0.001, 8.269/ < 0.001). Elevated levels of luteinizing hormone and kisspeptin were independent risk factors for poor prognosis in patients with polycystic ovary syndrome[*OR(95% CI)* = 2.455 (1.402 – 4.300), 2.174 (1.432 – 3.300)], while elevated level of FOXO3 was a independent protective factor[*OR(95% CI)* = 0.142 (0.067 – 0.301)]. The AUC of predicting poor prognosis in patients with polycystic ovary syndrome based on serum levels of kisspeptin and FOXO3, as well as their combined AUC, were 0.791, 0.792, and 0.906, respectively. The AUC of combined was greater than the AUC predicted by serum levels of kisspeptin and FOXO3 alone (Z/P = 2.060/0.039, 2.544/0.011). **Conclusion**　Patients with polycystic ovary syndrome have higher serum level of kisspeptin and lower level of FOXO3. Elevated levels of serum kispeptin and decreased levels of FOXO3 are factors affecting poor prognosis in patients. The combined detection of serum kisspeptin and FOXO3 has certain significance for the prognosis of patients with polycystic ovary syndrome.

【Key words】　Polycystic ovary syndrome; Kisspeptin; Forkhead box O subtype 3; Prediction of prognosis

多囊卵巢综合征与高雄激素血症、胰岛素抵抗、炎性反应、卵巢功能障碍等有关，在全球范围内主要影响育龄期妇女，导致不孕不育[1]。即使多囊卵巢综合征患者受孕，也会增加妊娠高血压、流产、新生儿早产或死亡等不良妊娠结局的风险[2]。因此，寻找多囊卵巢综合征新型诊断和预后生物标志物，开发靶向性治疗药物是预防多囊卵巢综合征、纠正不孕症、改善预后的重要策略。神经肽吻素（kisspeptin）是一种下丘脑神经肽，与神经激肽 B、强啡肽共表达，通过与 kisspeptin 受体结合促进促性腺激素释放激素（GnRH）分泌，调节下丘脑—垂体—性腺轴以及卵泡发育、卵母细胞成熟和排卵等生殖过程，kisspeptin 失调可能导致女性不孕[3]。叉形头转录因子 O 亚型 3（forkhead box O subtype 3，FOXO3）的生物功能通常与寿命、细胞自噬、炎性反应相关疾病关联，如阿尔茨海默病、缺血再灌注损伤[4-5]。FOXO3 有利于卵巢功能稳态，在卵泡数量和发育、生育能力方面起着重要作用[6]。本研究通过检测多囊卵巢综合征患者血清 kisspeptin、FOXO3 水平，分析其对多囊卵巢综合征的诊断和预后意义，报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2021 年 3 月—2024 年 3 月延安市人民医院妇科收治的多囊卵巢综合征患者 94 例为病例组，年龄 22 ~ 40（32.69 ± 4.06）岁，体质量指数 17 ~ 26（22.61 ± 2.52）kg/m^2；病程 0.6 ~ 4.8（2.56 ± 1.52）年；吸烟史 26 例，饮酒史 34 例；糖尿病 9 例，高血脂 16 例；多囊卵巢综合征家族史 7 例。另选取同期医院健康体检的育龄期女性 60 例为健康对照组，年龄 23 ~ 42（33.58 ± 4.27）岁；体质量指数 18 ~ 27（22.73 ± 2.58）kg/m^2；吸烟史 17 例，饮酒史 25 例；糖尿病 7 例，高血脂 12 例；多囊卵巢综合征家族史 5 例。2 组年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血脂、多囊卵巢综合征家族史比较差异无统计学意义（P > 0.05），具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准（YYLL2021-009），受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　（1）纳入标准：①经超声、血液检查，符合多囊卵巢综合征的诊断标准[7]；②排卵少或无排卵；③精神、认知功能正常，能正常交流；④有孕育需求。（2）排除标准：①非育龄期女性；②其他引起高雄激素症状的库欣综合征、卵巢癌、肾上腺癌等疾病；③药物性高雄激素血症；④其他引起排卵障碍的功能性下丘脑性闭经、甲状腺疾病、早发性卵巢功能不全等疾病；⑤合并肝、肾功能障碍；⑥妊娠期、哺乳期；⑦既往有卵巢、盆腔手术史。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　临床资料收集：收集受试人员年龄、体质量指数、病程、吸烟史、饮酒史、2 ~ 9 mm 卵泡数、卵巢体积、雌二醇、睾酮、促卵泡生成素、促黄体生成素、抗缪勒管激素、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、胰岛素抵抗指数等。

1.3.2　血清 kisspeptin 水平检测：病例组于入院次日/健康对照组体检当日采集空腹静脉血 3 ml，离心留取上层血清，采用 ELISA 法检测血清 kisspeptin 水平，具体检测步骤按照试剂盒（艾博抗公司生产，货号：ab288589）说明书进行。

1.3.3　血清 FOXO3 水平检测：取上述血清，采用 RT-qPCR 法检测血清 FOXO3 水平。利用 TRIzol 试剂提取血清总 RNA，随后利用反转录试剂盒（Takara 公司生产，货号：RR037Q）合成 cDNA，然后配制含 cDNA 和 GAPDH、FOXO3 上下游引物的反应体系进行 RT-qPCR。反应体系 25 μl：TB Green Premix 12.5 μl，上、下游引物各 1 μl，cDNA 2 μl，ddH_2O 8.5 μl。反应程序：95℃ 30 s，95℃ 5 s，60℃ 30 s，75℃ 15 s，共 40 个循环。以 GAPDH 为内参，引物序列如下，FOXO3 上游引物：5′-AGCCGAGGAAATGTTCGTC-3′，下游引物：5′-CCTTATCCTTGAAGTAGGGCAC-3′；GAPDH 上游引物：5′-GGAAGCTTGTCATCAATGGAAATC-3′，下游引物：

5′-TGATGACCCTTTTGGCTCCC-3′。以 GAPDH 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 FOXO3 的相对表达量。

1.3.4　预后评估及分组：所有患者治疗至少 3 个月，3 个月后复查。根据《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》[7] 超声诊断要求，若患者超声表现为单侧或双侧卵巢内有 ≥12 个直径 2 ~ 9 mm 卵泡，和/或卵巢体积≥10 ml 则判定为预后不良，否则为预后良好。根据治疗 3 个月后患者预后情况分为预后不良亚组 38 例和预后良好亚组 56 例。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 27.0 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；正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；多因素 Logistic 回归分析多囊卵巢综合征患者预后不良的影响因素；受试者工作特征（ROC）曲线分析血清 kisspeptin、FOXO3 水平对多囊卵巢综合征患者预后不良的预测价值。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组血清 kisspeptin、FOXO3 水平比较　病例组血清 kisspeptin 水平高于健康对照组，血清 FOXO3 表达水平低于健康对照组，差异有统计学意义（$P < 0.01$），见表 1。

2.2　不同预后多囊卵巢综合征患者临床/病理特征比较　治疗后 3 个月复查结果显示，94 例多囊卵巢综合征患者预后不良发生率为 40.43%（38/94）。预后不良亚组促黄体生成素、kisspeptin 水平高于预后良好亚组，FOXO3 表达水平低于预后良好亚组（$P < 0.01$），见表 2。

表 1　健康对照组与病例组血清 kisspeptin、FOXO3 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

Tab. 1　Comparison of serum levels of kispeptin and FOXO3 between healthy control group and study group

组　别	例数	kisspeptin（ng/L）	FOXO3
健康对照组	60	316.33 ± 37.72	0.99 ± 0.14
病例组	94	381.49 ± 44.51	0.68 ± 0.21
t 值		9.388	10.087
P 值		< 0.001	< 0.001

2.3　多因素 Logistic 回归分析多囊卵巢综合征患者预后不良的影响因素　以多囊卵巢综合征患者预后为因变量（赋值：预后不良 = 1，预后良好 = 0），将表 2 中有差异项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示：促黄体生成素、kisspeptin 水平升高是多囊卵巢综合征患者预后不良的独立危险因素，FOXO3 表达水平升高是独立保护因素（$P < 0.01$），见表 3。

2.4　血清 kisspeptin、FOXO3 水平对多囊卵巢综合征患者预后不良的预测价值　绘制血清 kisspeptin、FOXO3 水平单独与联合预测多囊卵巢综合征患者预后不良的 ROC 曲线，并计算曲线下面积（AUC），结果

表 2　预后良好亚组与预后不良亚组多囊卵巢综合征患者临床/病理特征比较

Tab. 2　Comparison of clinical/pathological characteristics between the good prognosis subgroup and the poor prognosis subgroup of polycystic ovary syndrome patients

项　目	预后良好亚组（n = 56）	预后不良亚组（n = 38）	t/χ^2 值	P 值
年龄（$\bar{x} \pm s$，岁）	32.45 ± 4.22	33.05 ± 4.63	0.650	0.517
体质量指数（$\bar{x} \pm s$，kg/m^2）	22.45 ± 2.38	22.84 ± 2.46	0.769	0.444
病程（$\bar{x} \pm s$，年）	2.38 ± 1.44	2.82 ± 1.63	1.378	0.172
吸烟史［例（%）］	14（25.00）	12（31.58）	0.490	0.484
饮酒史［例（%）］	19（33.93）	15（39.47）	0.302	0.583
卵泡数（$\bar{x} \pm s$，个）	14.43 ± 1.58	14.76 ± 1.73	0.956	0.341
卵巢体积（$\bar{x} \pm s$，ml）	13.95 ± 2.66	14.67 ± 2.84	1.253	0.213
雌二醇（$\bar{x} \pm s$，ng/L）	95.33 ± 11.28	96.14 ± 11.75	0.336	0.738
睾酮（$\bar{x} \pm s$，μg/L）	1.31 ± 0.18	1.36 ± 0.22	1.207	0.230
促卵泡生成素（$\bar{x} \pm s$，IU/L）	10.48 ± 2.65	9.57 ± 2.04	1.787	0.077
促黄体生成素（$\bar{x} \pm s$，IU/L）	11.13 ± 2.01	13.26 ± 2.28	4.774	< 0.001
抗缪勒管激素（$\bar{x} \pm s$，μg/L）	8.85 ± 1.08	9.16 ± 1.34	1.238	0.219
三酰甘油（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）	0.96 ± 0.15	1.03 ± 0.24	1.741	0.085
总胆固醇（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）	4.15 ± 0.83	4.36 ± 1.02	1.097	0.276
低密度脂蛋白胆固醇（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）	2.96 ± 0.48	3.14 ± 0.71	1.468	0.146
高密度脂蛋白胆固醇（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）	1.18 ± 0.14	1.23 ± 0.17	1.557	0.123
空腹血糖（$\bar{x} \pm s$，mmol/L）	5.49 ± 0.78	5.67 ± 0.93	1.015	0.313
胰岛素抵抗指数（$\bar{x} \pm s$）	2.83 ± 0.45	3.01 ± 0.59	1.676	0.097
kisspeptin（$\bar{x} \pm s$，ng/L）	354.74 ± 41.73	420.91 ± 47.29	7.147	< 0.001
FOXO3（$\bar{x} \pm s$）	0.77 ± 0.15	0.55 ± 0.08	8.269	< 0.001

显示：血清 kisspeptin、FOXO3 水平及二者联合预测多囊卵巢综合征患者预后不良的 AUC 分别为 0.791、0.792、0.906，二者联合的 AUC 大于血清 kisspeptin、FOXO3 水平单独预测的 AUC（Z = 2.060、2.544，P = 0.039、0.011），见表 4、图 1。

表 3　影响多囊卵巢综合征患者预后的多因素 Logistic 回归模型

Tab. 3　Multivariate Logistic regression model affecting the prognosis of patients with polycystic ovary syndrome

自变量	β 值	*SE* 值	*Wald* 值	*P* 值	*OR* 值	95% *CI*
促黄体生成素升高	0.898	0.286	9.862	0.002	2.455	1.402 ~ 4.300
kisspeptin 升高	0.777	0.213	13.292	< 0.001	2.174	1.432 ~ 3.300
FOXO3 升高	−1.952	0.384	25.838	< 0.001	0.142	0.067 ~ 0.301

表 4　血清 kisspeptin、FOXO3 水平对多囊卵巢综合征患者预后的预测价值

Tab. 4　Predictive value of serum kisspeptin and FOXO3 levels for the prognosis of polycystic ovary syndrome patients

指　标	截断值	*AUC*	95% *CI*	敏感度	特异度	Youden 指数
kisspeptin	394.351 ng/L	0.791	0.695 ~ 0.868	0.684	0.732	0.416
FOXO3	0.668	0.792	0.696 ~ 0.869	0.711	0.732	0.443
二者联合		0.906	0.829 ~ 0.957	0.921	0.696	0.617

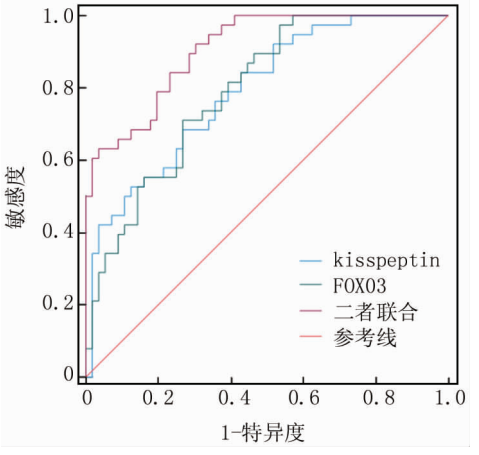


图 1　血清 kisspeptin、FOXO3 水平预测多囊卵巢综合征患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1　ROC curve for predicting poor prognosis in polycystic ovary syndrome patients based on serum levels of kispeptin and FOXO3

3　讨　论

多囊卵巢综合征是临床常见的妇科疾病，发病率在 4% ~26%[2]。多囊卵巢综合征除阻碍受孕外，还会诱发心血管疾病、糖尿病、子宫内膜癌等多种并发症，增加患者的疾病负担[8-9]。多囊卵巢综合征的发病机制复杂，表观遗传学、生活方式、激素紊乱、炎性反应等均会对多囊卵巢综合征造成影响，而促黄体生成素/促卵泡生成素比值升高、GnRH 水平升高被认为是多囊卵巢综合征的根本原因。总之，下丘脑—垂体—肾上腺轴功能异常是诱导多囊卵巢综合征的关键。早期诊断和治疗多囊卵巢综合征对于女性的长期健康至关重要，目前的临床实践指南对于诊断多囊卵巢综合征存在许多争议，多数建议对疾病表型进行逐一筛查，尚未形成一致的临床诊断流程[10]。因此，对多囊卵巢综合征预后评估的新型工具开发成为当下研究的热门话题。

本研究结果表明，多囊卵巢综合征患者血清 kisspeptin 水平高于健康对照组，FOXO3 表达水平低于健康对照组，表明 kisspeptin、FOXO3 可能参与多囊卵巢综合征的发病机制。kisspeptin 被广泛认为是生殖功能和生殖过程的核心，是生殖相关激素分泌的关键调节剂[11]。GnRH 由下丘脑分泌，主要生理功能是通过激活垂体 GnRH 受体，调节下丘脑—垂体—性腺轴，然而，GnRH 分泌紊乱会引起促黄体生成素和胰岛素水平上升、促卵泡生成素水平下降，从而刺激卵巢细胞，促进雄激素分泌[12-13]。患有多囊卵巢综合征的女性激素水平不平衡，促黄体生成素、抗缪勒管激素水平显著升高，提示下丘脑功能障碍和 GnRH 分泌增加[14]。研究表明，GnRH 是神经肽 kisspeptin 的调节靶标，kisspeptin 通过介导 GnRH 和下丘脑—垂体—性腺轴的调节参与性激素分泌和生殖过程[3]。然而，GnRH 的生理功能需通过脉冲方式发挥，若 GnRH 持续刺激或 kisspeptin 持续表达，反而会抑制促性腺激素，导致卵巢功能障碍，影响生殖[15]。kisspeptin 及其受体不仅介导不孕症，在整个妊娠期也发挥重要作用，kisspeptin 循环水平上升与母体和胎儿不良妊娠结局风险增加有关，包括妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、胎儿生长受限等[11]。多囊卵巢综合征患者大多不孕，即使成功受孕，妊娠结局也会令人失望，结合本研究结果，kisspeptin 表达失调或许贯穿多囊卵巢综合征的发生发展和不良妊娠结局。卵泡是卵巢的功能单位，在本研究中，多囊卵巢综合征治疗后的短期卵巢功能与 kisspeptin 表达和促黄体生成素密切相关，高水平 kisspeptin 和促黄体生成素是多囊卵巢综合征患者预后不良的危险因素，ROC 曲线分析显示，kisspeptin 对多囊卵巢综合征患者具有一定程度的预后预测价值，或许与 kisspeptin 通过刺激 GnRH 分泌介导性腺功能障碍和激素紊乱有关，血清 kisspeptin 水平越高，多囊卵巢综合征患者的预后可能越差。

卵巢是负责女性生殖的重要器官，既是卵泡的储备库，也是内分泌激素的合成场所，对于维持女性月经

周期、多器官健康至关重要[16]。多囊卵巢综合征和卵巢早衰均会导致卵巢功能障碍,引起不孕症。黄芩苷可改善过氧化氢诱导的颗粒细胞损伤,通过上调颗粒细胞中 FOXO3 水平,抑制颗粒细胞活力、增殖,促进颗粒细胞凋亡,同时下调多囊卵巢综合征大鼠血清促黄体生成素、促卵泡生成素水平,改善多囊卵巢综合征症状[17]。因此,FOXO3 表达上调或可通过调节颗粒细胞周期参与多囊卵巢综合征的进展。卵巢早衰临床表现为闭经伴雌激素不足或促性腺激素水平升高,卵巢功能丧失,卵泡发育和生育能力受到影响[18]。氧化损伤诱导颗粒细胞衰老和凋亡,Zhang 等[6]研究证明,FOXO3 在卵巢早衰患者或细胞模型中表达下降,沉默 FOXO3 使过氧化氢诱导卵巢早衰细胞中活性氧和衰老标志物表达水平升高,表明 FOXO3 下调通过介导氧化应激诱导卵巢早衰,对一系列生殖过程造成负面影响。本研究结果显示,多囊卵巢综合征患者血清 FOXO3 水平较低,且 FOXO3 表达严重影响患者预后,与患者卵巢储备功能密切相关,或许与 FOXO3 介导细胞凋亡和氧化应激有关。因此,FOXO3 在一定程度上可预测多囊卵巢综合征预后情况。鉴于血清 kisspeptin、FOXO3 在多囊卵巢综合征发生、发展中具有重要作用,本研究分析血清 kisspeptin、FOXO3 对多囊卵巢综合征患者的预后价值,结果表明,血清 kisspeptin、FOXO3 是有较大潜力的预后生物标志物,二者联合后更能提升预后预测效能,提高其在临床工作中的可利用性和可靠度。

综上所述,多囊卵巢综合征患者血清 kisspeptin 水平较高,FOXO3 水平较低,kisspeptin、FOXO3 是患者预后不良的影响因素,联合检测血清 kisspeptin、FOXO3 对于多囊卵巢综合征的诊断和预后具有一定的意义。本研究存在一定缺陷,病例选取单一,仅从单中心病例角度研究可能增加结果的偏倚,影响研究结果的信服度,未来将进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李延、王云玲:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;任雪慧、常颖:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;魏延虎:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

[1] 欧慧慧,胡新,李婧,等. 血清 Asprosin、miR-206、IMA 在多囊卵巢综合征患者中的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志,2023,22(10):1078-1089. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.013.

[2] Mirza FG, Tahlak MA, Rjeili RB, et al. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Does the challenge end at conception[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(22): 149-154. DOI: 10.3390/ijerph192214914.

[3] Xie Q, Kang Y, Zhang C, et al. The role of Kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(2): 92-98. DOI: 10.3389/fendo.2022.925206.

[4] Du S, Jin F, Maneix L, et al. FOXO3 deficiency in cortical astrocytes leads to impaired lipid metabolism and aggravated amyloid pathology[J]. Aging Cell, 2021, 20(8): 34-42. DOI: 10.1111/acel.13432.

[5] Omorou M, Huang Y, Gao M, et al. The forkhead box o3 (FOXO3): A key player in the regulation of ischemia and reperfusion injury[J]. Cell Mol Life Sci, 2023, 80(4): 102-109. DOI: 10.1007/s00018-023-04755-2.

[6] Zhang M, Xing J, Zhao S, et al. Exosomal YB-1 facilitates ovarian restoration by MALAT1/miR-211-5p/FOXO3 axis[J]. Cell Biol Toxicol, 2024, 40(1): 29-35. DOI: 10.1007/s10565-024-09871-8.

[7] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组,多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(1):2-6. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.01.002.

[8] Guan C, Zahid S, Minhas AS, et al. Polycystic ovary syndrome: A "risk-enhancing" factor for cardiovascular disease[J]. Fertil Steril, 2022, 117(5): 924-935. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.03.009.

[9] Zhu T, Goodarzi MO, Causes and consequences of polycystic ovary syndrome: Insights from mendelian randomization[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(3): 899-911. DOI: 10.1210/clinem/dgab757.

[10] 范明皓,莫蕙,徐广飞,等. 多囊卵巢综合征患者血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平变化及其诊断价值[J]. 疑难病杂志,2024,23(6):708-713. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.013.

[11] Tsoutsouki J, Patel B, Comninos AN, et al. Kisspeptin in the prediction of pregnancy complications[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(1): 94-104. DOI: 10.3389/fendo.2022.942664.

[12] Li X, Zhang X, Shen Z, et al. GnRH receptor mediates lipid storage in female adipocytes via AMPK pathway[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(9): 1442-1450. DOI: 10.7150/ijms.74335.

[13] Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, et al. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS)[J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39(11): 2439-2473. DOI: 10.1007/s10815-022-02625-7.

[14] Barbotin AL, Mimouni NEH, Kuchcinski G, et al. Hypothalamic neuroglial plasticity is regulated by anti-Müllerian hormone and disrupted in polycystic ovary syndrome[J]. EBioMedicine, 2023, 90(3): 10-17. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104535.

[15] Nagae M, Uenoyama Y, Okamoto S, et al. Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(5): 91-98. DOI: 10.1073/pnas.2009156118.

[16] Luan Y, So W, Dong R, et al. KIT in oocytes: A key factor for oocyte survival and reproductive lifespan[J]. EBioMedicine, 2024, 106(1): 10-17. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105263.

[17] Xu X, Xu X, Wang X, et al. Baicalin suppress the development of polycystic ovary syndrome via regulating the miR-874-3p/FOXO3 and miR-144/FOXO1 axis[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 878-885. DOI: 10.1080/13880209.2023.2208636.

[18] Chon SJ, Umair Z, Yoon MS, Premature ovarian insufficiency: Past, present, and future[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9(1): 67-74. DOI: 10.3389/fcell.2021.672890.

(收稿日期:2024-09-25)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 015

论著 · 临床

血清抗核抗体荧光核型及抗核抗体谱检测在儿童系统性红斑狼疮诊断中的应用价值

闫红, 贾永萍, 黄晶, 刘雪超, 袁晓颖, 郭映辉

作者单位: 050031　石家庄, 河北省儿童医院检验科(闫红、贾永萍、黄晶、刘雪超、郭映辉), 肾脏免疫科(袁晓颖)
通信作者: 郭映辉, E-mail: 18503292337@139. com

【摘　要】 **目的**　探讨检测抗核抗体(ANA)和抗核抗体谱(ANAs)在诊断儿童系统性红斑狼疮(cSLE)中的应用价值。**方法**　选取 2019 年 4 月—2022 年 9 月河北省儿童医院肾脏免疫科确诊为 cSLE 的患儿 96 例为 cSLE 组, 以其他风湿病患儿 86 例作为疾病对照组, 同期体检健康者 60 例作为健康对照组, 采用间接免疫荧光法和免疫印迹法分别检测 3 组受试者血清中 ANA 和 ANAs 的表达情况, 并比较 2 项指标对 cSLE 的诊断效能。**结果**　cSLE 组患儿 ANA 表达率为 90.6% (87/96), 显著高于疾病对照组的 36.0% 和健康对照组的 3.3%, 差异有统计学意义(χ^2 = 122.331, P < 0.001)。cSLE 组荧光核型主要包括核均质型 25 例(28.7%), 核颗粒型 21 例(24.1%)及其相关混合型 41 例(47.2%); cSLE 患儿ANAs中 nRNP/Sm、Sm、SSA、Ro-52、dsDNA、抗核小体、抗组蛋白、抗 Rib 的阳性率与疾病对照组、健康对照组, 差异均有统计学意义(P < 0.01); 核均质型及相关混合型以 dsDNA 抗体、抗核小体抗体和抗组蛋白为主, 核颗粒型及相关混合型以抗 nRNP/Sm、抗 Sm、SSA 抗体及 Ro-52 抗体为主, 胞浆颗粒型及相关混合型以抗 Rib 抗体为主。ANA 和 ANAs 检测一致性一般(Kappa = 0.443, P < 0.05), 二者联合检测的敏感度升高。**结论**　ANA 和 ANAs检测各有优势且相互关联, 不同荧光核型 ANA 与 ANAs 抗体间具有一定相关性; ANA 和 ANAs 联合检测后敏感度可大幅提高, 降低 SLE 患儿漏诊率, 对 cSLE 患儿早期诊断和及时治疗有重要意义。

【关键词】 儿童系统性红斑狼疮; 抗核抗体; 抗核抗体谱; 诊断
【中图分类号】 R725.9　　【文献标识码】 A

Application value of serum anti-nuclear antibody fluorescence karyotype and anti-nuclear antibody spectrum detection in the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children

Yan Hong, Jia Yongping, Huang Jing, Liu Xuechao, Yuan Xiaoying, Guo Yinghui. * Department of Clinical Laboratory, Hebei Children's Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang* 050031, *China*
Corresponding author: Guo Yinghui, E-mail: 18503292337@139. *com*

【**Abstract**】 **Objective**　To explore the application value of antinuclear antibody (ANA) and antinuclear antibody spectrum (ANAs) in the diagnosis of systemic lupus erythematosus (cSLE) in children. **Methods**　A total of 96 children diagnosed with SLE in the Department of Nephrology and Immunology of our hospital were selected as the experimental group, 86 children with other rheumatic diseases were selected as the disease control group, and 60 healthy subjects were selected as the healthy control group. The expression of ANA and ANAs in serum was detected by indirect immunofluorescence and immunoblotting, respectively. The positive expression was analyzed and the diagnostic efficacy of different diagnostic methods was compared. The results of fluorescence karyotype and specific antibody spectrum were analyzed statistically. **Results**　The expression of ANA in cSLE (90.6%) was significantly higher than that in disease control group (36.0%) and healthy control group (3.3%, P < 0.05). The fluorescent karyotypes of cSLE children mainly included nuclear granular type in 21 cases (24.1%), nuclear homogeneous type in 25 cases (28.7%) and related mixed type in 41 cases (47.2%). The positive rates of nRNP/Sm, Sm, SSA, Ro-52, dsDNA, anti-nucleosome, anti-histone and anti-RIB in ANAs of cSLE children were significantly different from those of the disease control group and the healthy control group (P < 0.01). The dsDNA antibodies, anti-nucleosome antibodies and anti-histone antibodies were dominant in nuclear homogeneity type and related mixed type, anti-NRNP /Sm antibodies, SSA antibodies and Ro52 antibodies were dominant in nuclear particle type and related mixed type, anti-RIB antibodies were dominant in cytoplasmic particle type and related mixed type. There was general consistency between ANA and ANAs (Kappa = 0.443, P < 0.05), and the sensitivity of the combined detection increased. **Conclusion**　ANA and ANAs have their respective advantages and are correlated with each other. There is a certain corre-

lation between ANA and ANAs antibody. The combined detection of ANA and ANAs can greatly improve the sensitivity and reduce the missed diagnosis rate of children with SLE, which is of great significance for the early diagnosis and timely treatment of children with cSLE.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus in children; Antinuclear antibody; Antinuclear antibody spectrum; Diagnosis

儿童系统性红斑狼疮(childhood-onset systemic lupus erythematosus, cSLE)是一种侵犯多系统和多脏器的自身免疫性疾病,具有显著的性别及年龄分布特点,发病机制非常复杂,尚未完全阐明。中国 SLE 的患病率为(30 ~ 70)/10 万,cSLE 占 SLE 总病例数的 10% ~ 20%。与成年期发病的患者相比,儿童更易出现肾脏、血液及神经系统受累,具有更高的疾病活动性和药物负担。cSLE 发病前通常会出现一个无临床症状但免疫功能紊乱的阶段,且 cSLE 异质性很强,患儿的临床表现有时不典型甚至无任何症状和体征,因此当前 cSLE 的诊断主要依赖实验室检查。由于患儿体内存在以抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)为代表的多种自身抗体,因此自身抗体的检测为识别临床极早期阶段与风险划分提供了一个机会,为疾病临床分型、治疗分组、预后监测提供思路。本研究通过回顾性分析初诊 cSLE 患儿的抗核抗体荧光核型及抗核抗体谱(antinuclear antibody profile, ANAs)在 cSLE 诊断中的价值,以便更好地推广二者在 cSLE 诊治中的应用,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　回顾性选取 2019 年 4 月—2022 年 9 月河北省儿童医院肾脏免疫科门诊及住院 cSLE 患儿 96 例为 cSLE 组,其中男 23 例,女 73 例,年龄 5 ~ 17 (11.3 ± 2.8) 岁,全部患儿符合美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR) 1997 年修订的 SLE 分类标准[1],排除合并干燥综合征、幼年特发性关节炎或其他风湿性疾病及临床病例资料不全者。另外选择同期诊治的非 SLE 风湿病患儿 86 例作为疾病对照组,其中男 26 例,女 60 例,年龄 4 ~ 17 (9.3 ± 3.4) 岁;包括过敏性紫癜 45 例,幼年特发性关节炎 22 例,混合性结缔组织病 7 例,皮肌炎 3 例,干燥综合征 3 例,血管炎 3 例,硬皮病 3 例。另外随机选取本院同期性别、年龄构成与 cSLE 组患儿匹配的健康儿童 60 例作为健康对照组,其中男 15 例,女 45 例,年龄 4 ~ 15 (8.7 ± 3.3) 岁。3 组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会批准(202222-93),全部受试儿童监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2　检测指标与方法　ANA 荧光核型分析采用欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司生产的 ANA IgG 检测试剂盒(间接免疫荧光法)及日本尼康 80i 型荧光显微镜检测,ANA 生物载片包被有人喉癌上皮细胞(Hep-2)和猴肝组织,受检血清按 1∶100 稀释后加入生物载片反应区,室温反应 30 min;用磷酸盐吐温缓冲溶液(PBS)冲洗后于 PBS 中浸泡 5 min,取出,加入异硫氰酸荧光素标记的荧光二抗,室温反应 30 min;用 PBS 冲洗后于 PBS 中再浸泡 5 min,取出,甘油封片;在荧光显微镜下观察 ANA 荧光核型及荧光强度,按照 2021 年 ANA 荧光模式国际共识荧光核型分类标准[2]进行分类,以抗体滴度大于等于 1∶100 为 ANA 检测阳性。

ANAs 分析采用欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司生产的 ANA 谱(IgG)检测试剂盒(免疫印迹法)和 EUROBlotMaser Ⅱ型全自动免疫印记仪检测,包括抗 nRNP/Sm、抗 Sm、抗 SSA、抗 Ro-52、抗 SSB、抗 Scl-70、抗 Jo-1、抗 CENP-B、抗 dsDNA、抗核小体、抗组蛋白、抗 Rib 抗体等共 12 种特异性自身抗体,自身抗体谱膜条晾干后由 EUROLineScan 专用软件通过扫描仪所得的灰度值进行自动判断,判断标准:灰度值≤5 为阴性,6 ~ 10 为临界,>10 为阳性。

1.3　统计学方法　采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。计数资料用频数或率(%)表示,多组间比较采用卡方检验或 Fisher's 确切概率法(理论频数 < 5 时)。一致性分析采用 Kappa 检验,一致性程度根据 Kappa 值范围进行判断:Kappa < 0.4,两者一致性较差;Kappa 0.4 ~ < 0.75,为一致性一般;Kappa ≥ 0.75,为一致性较好。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　各组 ANA 阳性率及 cSLE 组 ANA 荧光核型分析　cSLE 组患儿 ANA 阳性率为 90.6% (87/96),显著高于疾病对照组的 36.0% (31/86) 和健康对照组的 3.3% (2/60),差异有统计学意义($\chi^2 = 122.331$, $P < 0.001$)。cSLE 组荧光核型主要包括核均质型 25 例(28.7%),核颗粒型 21 例(24.1%),胞浆颗粒型 1 例(1.1%),核仁型 2 例(2.3%),核均质、胞浆颗粒混合型 19 例(21.8%),核均质、核颗粒混合型 10 例(11.5%),

核均质、核颗粒、胞浆颗粒混合型 2 例(2.3%),核颗粒、胞浆颗粒混合型 7 例(8.0%)。

2.2　各组 ANAs 分析　用免疫印迹法检测 cSLE ANAs,发现 cSLE 组患儿 ANAs 阳性率为 87.5%(84/96),其中抗核小体、抗 dsDNA、抗 Rib、抗组蛋白、抗 nRNP/Sm、抗 SSA、抗 Ro-52、抗 Sm 抗体的阳性率(即抗体的敏感度)均显著高于疾病对照组和健康对照组(均 $P<0.01$),见表 1。ANAs 中各自身抗体特异度均较高,分别为抗 nRNP/Sm(95.9%,140/146)、抗 Sm(99.3%,145/146)、抗 SSA(95.2%,139/146)、抗 Ro-52(94.5%,138/146)、抗 dsDNA(100%,146/146)、抗核小体(100%,146/146)、抗组蛋白(100%,146/146)、抗 Rib(98.6%,144/146)、抗 SSB(97.3%,142/146)、抗 Jo-1(98.6%,144/146)和抗 CENP-B(99.3%,145/146)。

2.3　cSLE 组患儿不同 ANA 荧光核型对应的自身抗体种类的比较　发现不同的荧光核型对应的自身抗体种类不同。其中核均质型及核均质相关混合型均以抗核小体、抗 dsDNA 和抗组蛋白抗体为主;核颗粒型及核颗粒相关混合型以抗 nRNP/Sm、抗 Sm、抗 SSA 及抗 Ro52 抗体为主;胞浆颗粒型及胞浆颗粒相关混合型以抗 Rib 抗体为主。8 种荧光核型共有的抗体是抗核小体、抗 dsDNA、抗组蛋白及抗 nRNP/Sm 抗体,均为 cSLE 患儿较为特异的抗体,见表 2。

2.4　ANA 与 ANAs 对 cSLE 的诊断结果及效能比较　分析二者对 cSLE 的诊断效能,单测 ANA 或 ANAs时,ANA 敏感度高而 ANAs 特异度高,二者联合检测的敏感度为 0.948,高于单独检测,但差异无统计学意义($P>0.05$);单测 ANA 或 ANAs 时漏诊率分别为0.094和 0.115,二者联合检测时漏诊率下降至0.052,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。96 例 cSLE 患儿经血清 ANA 及 ANAs 检测的一致性分析结果显示,2 种检测方法一致性一般(Kappa = 0.443,$P<0.05$)。

表 1　各组受试者 ANAs 阳性率分析　[例(%)]

Tab. 1　Analysis of ANAs positivity rates among subjects in each group

抗体种类	健康对照组($n=60$)	疾病对照组($n=86$)	cSLE 组($n=96$)	χ^2 值	P 值
抗核小体抗体	0	0	57(59.38)	113.397	<0.001
抗 dsDNA 抗体	0	0	54(56.25)	105.714	<0.001
抗 Rib 抗体	0	2(2.33)	45(46.88)[a]	76.757	<0.001
抗组蛋白抗体	0	0	45(46.88)	84.070	<0.001
抗 nRNP/Sm 抗体	0	6(6.98)	32(33.33)[a]	38.667	<0.001
抗 SSA 抗体	1(1.67)	6(6.98)	29(30.21)[ab]	30.327	<0.001
抗 Ro-52 抗体	1(1.67)	7(8.14)	25(26.04)[ab]	22.050	<0.001
抗 Sm 抗体	0	1(1.16)	22(22.92)[a]	33.338	<0.001
抗 SSB 抗体	1(1.67)	3(3.49)	5(5.21)	/	0.769*
抗 Jo-1 抗体	0	2(2.33)	1(1.04)	/	0.620*
抗 CENP-B 抗体	0	1(1.16)	1(1.04)	/	1.000*
抗 Scl-70 抗体	0	0	0	–	–

注:与疾病对照组比较,[a]$P<0.01$;与健康对照组比较,[b]$P<0.01$,“–”表示未进行统计学分析,* 表示采用 Fisher's 确切概率法。

表 2　cSLE 患儿各种 ANA 荧光核型与 ANAs 的结果分析　[例(%)]

Tab. 2　Analysis of Various ANA fluorescence karyotypes and ANAs results in cSLE children

抗体种类	核均质型($n=25$)	核颗粒型($n=21$)	胞浆颗粒型($n=1$)	核仁型($n=2$)	核均质、胞浆颗粒混合型($n=19$)	核均质、核颗粒混合型($n=10$)	核均质、核颗粒、胞浆颗粒混合型($n=2$)	核颗粒、胞浆颗粒混合型($n=7$)
抗核小体抗体	20(80.0)	7(33.3)	1(100.0)	1(50.0)	16(84.2)	7(70.0)	1(50.0)	3(42.9)
抗 dsDNA 抗体	18(72.0)	6(28.6)	1(100.0)	1(50.0)	17(89.5)	6(60.0)	1(50.0)	2(28.6)
抗 Rib 抗体	9(36.0)	9(42.9)	1(100.0)	0(0.0)	12(63.1)	5(50.0)	1(50.0)	6(85.7)
抗组蛋白抗体	15(60.0)	4(19.1)	1(100.0)	1(50.0)	15(79.0)	3(30.0)	2(100.0)	3(42.9)
抗 nRNP/Sm 抗体	8(32.0)	9(42.9)	1(100.0)	1(50.0)	3(15.8)	2(20.0)	2(100.0)	5(71.4)
抗 SSA 抗体	6(24.0)	10(47.6)	1(100.0)	0	3(15.8)	3(30.0)	1(50.0)	5(71.4)
抗 Ro-52 抗体	5(20.0)	10(47.6)	1(100.0)	0	4(21.1)	2(20.0)	0	3(42.9)
抗 Sm 抗体	4(16.0)	9(42.9)	0	0	1(5.3)	2(20.0)	1(50.0)	4(57.1)
抗 SSB 抗体	1(4.0)	2(9.52)	0	0	1(5.3)	1(10.0)	0	0
抗 Jo-1 抗体	0	0	0	0	0	0	0	1(14.3)
抗 CENP-B 抗体	0	0	0	0	1(5.3)	0	0	0

表 3　ANA 与 ANAs 对 SLE 患儿的诊断效能比较

Tab. 3　Comparison of diagnostic efficacy of ANA and ANAs in SLE children

指标	敏感度	特异度	误诊率	漏诊率	阳性预测值	阴性预测值	准确度
ANA	0.906(87/96)	0.774(113/146)	0.226(33/146)	0.094(9/96)	0.725(87/120)	0.926(113/122)	0.826(200/242)
ANAs	0.885(85/96)	0.877(128/146)	0.123(18/146)	0.115(11/96)	0.825(85/103)	0.921(128/139)	0.880(213/242)
联合检测	0.948(91/96)	0.747(109/146)	0.253(37/146)	0.052(5/96)	0.711(91/128)	0.956(109/114)	0.826(200/242)
χ^2 值	2.453	8.561	8.561	2.453	4.542	1.399	3.543
P 值	0.293	0.014	0.014	0.293	0.103	0.497	0.170

3　讨　论

cSLE 起病隐匿且临床表现多样，可对患儿的免疫系统、器官及组织造成损伤，据报道此疾病早期阶段具有明显的可逆性特点，故对其进行早期诊断与治疗具有重要意义[3-4]。SLE 的病因尚不完全明确，研究发现，患者发病后血清中多种自身抗体的水平会升高，提示该病的发生与患儿机体产生并聚集的自身抗体存在很大的关联性[5]。

20 世纪 70 年代有学者提出 ANA 筛查在诊断 SLE 中的价值，对于没有结缔组织疾病症状的 ANA 中滴度或高滴度阳性者，需要行进一步追踪随访[6-7]。另有学者研究发现，63% 的 SLE 患者在确诊前 4.2 年血清检测即可出现 ANA 阳性，这对 SLE 的发生及病情严重程度评估具有重要预测价值，因此 ANA 在 SLE 患儿的预判和诊断中都起了举足轻重的作用[8]。长期以来，间接免疫荧光法一直被认为是 ANA 检测的金标准并被广泛应用[9]，该检测方法以 HEp-2 细胞作为基质，HEp-2 细胞含有近百种自身抗原，可以检测多种针对细胞核分子的抗体，也可以检测针对细胞浆或有丝分裂期细胞表达的抗原抗体，其荧光模型反映了抗原的细胞内分布和细胞周期特征[10-11]。因其操作简便、且检测范围广，常被作为 cSLE 的筛查指标。有文献指出 ANA 在 SLE 相关自身抗体中灵敏度最高，可达 97%[12]，本研究结果也印证了这一点，然而，本研究中 ANA 特异度只有 0.774，其他风湿病患儿甚至是健康人群中也有部分 ANA 为阳性，这一点在以往很多文献中也有所提及，表明 ANA 对 cSLE 诊断有重要价值，但单独依靠这一项指标难以准确诊断和判定患儿病情。

ANA 作为细胞内所有抗原的自身抗体的总和，靶抗原可分布于细胞核、细胞浆等各细胞成分中，根据核内不同抗原特性分为多个种类，形成 ANAs，包括抗 dsDNA、抗 Sm、抗 nRNP/Sm、抗 SSA 等自身抗体[13]，临床上诊断 cSLE 多参照美国风湿病学会在 1997 年修订的 SLE 分类标准，其中明确指出抗 dsDNA 及抗 Sm 等自身抗体是 SLE 的特异性免疫学指标，因此出现 cSLE 常见临床症状时，应常规筛查 ANAs。本研究中，抗 dsDNA和抗 Sm 在 cSLE 中阳性率分别为 56.25% 和 22.92%，与既往报道基本一致[14]。二者特异度分别为 100.00% 和 99.3%，可见它们对 cSLE 诊断的特异性较高。抗核小体抗体是 SLE 发病时的重要抗体，国内外研究表明，该抗体与临床表现、疾病活动度尤其是狼疮性肾炎病情及病理活动程度密切相关[14-15]。本研究中，该抗体在 cSLE 中阳性率最高，为 59.38%，特异度为 100%，检测该抗体可以大大提高其他抗体阴性时 cSLE 的检出率。抗 Rib 同上述提到的抗 dsDNA、抗 Sm 及抗核小体抗体一样在 SLE 诊断中具有高度特异性，可作为 SLE 的标志性抗体[16]。王艳萍等[17]研究中抗 Rib 阳性率为 31.9%，而本研究结果中 Rib 阳性率为 46.88%，在 ANAs 中灵敏度位居第三，这可能与研究对象不同有关。Reichlin 等[18]的研究显示，抗 Rib 在青少年期发病的 SLE 患者中阳性率为 42%，远远高于成年期发病的 SLE 患者(7.7%)，在国内的研究中同样有类似情况报道[19]。本研究结果提示，cSLE 组抗核小体抗体、抗 dsDNA、抗 Rib、抗组蛋白、抗 nRNP/Sm、抗 SSA、抗 Ro-52 及抗 Sm 的阳性率显著高于疾病对照组和健康对照组，而 3 组抗 SSB、抗 Jo-1、抗 CENP-B 及抗 Scl-70 对比无显著差异，该研究结果与王军等[13]研究相符。另外本研究中各荧光核型共有的抗体是抗核小体、抗 dsDNA、抗组蛋白及抗 nRNP/Sm 抗体，提示它们是 cSLE 患儿较为特异的抗体。

本研究发现，cSLE 患儿 ANA 结果中核均质型及相关混合型比例最高，且不同荧光核型的 ANA 与 ANAs 抗体之间的关系有各自的特点。cSLE 患儿 ANA 阳性标本中核均质型及相关混合型均以抗 dsDNA、抗核小体和抗组蛋白抗体为主，核颗粒型荧光核型及相关混合型以抗 nRNP/Sm、抗 Sm、抗 SSA、抗 Ro-52 抗体为主，胞浆颗粒型及相关混合型以抗 Rib 抗体为主，与抗核抗体荧光模型国际共识中提出的结论相符。但也有许多其他报道结果不同[20-23]，推测可能与研究对象及疾病结构不同，实验原理和方法不同等因素有关，因此 ANA 的荧光核型与 ANAs 类型没有绝对的规律可寻，2

种检测方法一致性一般,必须筛查 ANA 后联合检测 ANAs,才能最后确定 ANA 靶抗原的类型,联合这 2 项指标诊断 cSLE,有助于提高该病的诊断效果。

综上所述,cSLE 患儿因个体差异及疾病活动程度的不同,其血清中自身抗体水平会出现差异,很难通过单一的指标来进行疾病的诊断。ANA 在 cSLE 中的阳性率较高,可作为 SLE 的筛查手段,联合 ANAs 能够进一步提高对 SLE 诊断效能,弥补 ANA 特异度不足的缺点,由于 ANAs 的抗体谱不够完整,因此无法完全代替 ANA,可在 ANA 初筛基础上对 ANAs 进行进一步检测,有助于临床医生及早、准确地对 cSLE 患儿诊断并实施有效治疗,提高预后,值得临床推广应用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

闫红:提出研究思路、课题设计及论文撰写;贾永萍:分析试验数据,论文审核;黄晶:统计学分析;刘雪超:试验数据整理;袁晓颖:实施研究过程,资料搜集整理;郭映辉:提出试验方案,论文审核修改

参考文献

[1] Rodrigues FA, Felix RM, Sztajnbok FR, et al. Comparison among ACR1997, SLIOC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematoeus[J]. Adv Rheumatol, 2019, 59(1): 20. DOI: 10.1186/s42358-019-0062-z.

[2] von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Infantino M, et al. How to report the antinuclear antibodies (anti-cell antibodies) test on HEp-2 cells: guidelines from the ICAP initiative[J]. Immunol Res, 2021, 69(6): 594-608. DOI: 10.1007/s12026-021-09233-0.

[3] Gatto M, Zen M, Iaccarino L, et al. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(1): 30-48.

[4] 尹航贤,徐杨,石健. 系统性红斑狼疮的免疫学检验联合检测的诊断价值[J]. 中国实用医药, 2024, 19(2): 79-81. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2024.02.020.

[5] Yap DYH, Chan TM. B Cell abnormalities in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis-role in pathogenesis and effect of immunosuppressive treatments[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6231.

[6] Brandstetter RD. Antinuclear antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. JAMA, 1979, 241(8): 792.

[7] Volkmann ER, Taylor M, Ben-Artzi A. Using the antinuclear antibody test to diagnose rheumatic diseases: When does a positive test warrant further investigation[J]. South Med J, 2012, 105(2): 100-104. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e31824551a1.

[8] Yang Y, Wysocki E, Antwi K, et al. Development and validation of a targeted affinity-enrichment and LC-MS/MS proteomics approach for the therapeutic monitoring of adalimumab[J]. Clin Chim Acta, 2018, 483: 308-314. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.015.

[9] 周仁芳,胡朝军. 抗核抗体的实验室检测进展[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(2): 163-166.

[10] 郜秀盼,潘秀军. 间接免疫荧光法检测抗核抗体罕见核型的临床研究进展[J]. 临床检验杂志, 2024, 42(4): 293-297. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2024.04.12.

[11] Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, et al. Clinical relevance of HEp-2 in direct immunofluorescent patterns: The international consensus on ANA patterns (ICAP) perspective[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(7): 879-889.

[12] Nitta K, Imamura H, Kashima Y, et al. Impact of a negative D dimer result on the initial assessment of acute aortic dissection[J]. Int J Cardiol, 2018, 258: 232-236.

[13] 王军,薛思为,刘惠科. 抗核抗体与抗核抗体谱联合检测在系统性红斑狼疮中的诊断意义[J]. 中国处方药, 2020, 18(4): 181-183.

[14] 王立鼎,唐晓磊,秦嫚. 联合检测 ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P 和 Anti-sm 在 SLE 伴肾损害患者中的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(1): 165-168. DOI: 10.19930/j.cnki.jmdt.2023.01.022.

[15] Deng M, Wu RF, Zhou XY, et a1. Analyses of the clinical and immunological characteristics of patients with lupus erythematosus[J]. Indian Journal of Dermatology, 2022, 67(2): 205. DOI: 10.4103/ijd.ijd_942_20.

[16] Wang YP, Luo P, Guo T, et a1. Study on the correlation between anti-ribosomal P protein antibody and systemic lupus erythematosus[J]. Medicine, 2020, 99(20): e20192. DOI: 10.1097/MD.0000000000020192.

[17] 王艳萍,邹麟,郭婷,等. 抗核糖体 P 蛋白、抗 Smith、抗 dsDNA、抗核小体及抗组蛋白抗体对系统性红斑狼疮的临床价值探讨[J]. 现代免疫学, 2021, 41(5): 353-360, 379.

[18] Reichlin M, Broyles TF, Hubscher O, et al. Prevalence of autoantibodies to ribosomal P proteins in juvenile-onset systemic lupus erythematosus compared with the adult disease[J]. Arthritis & Rheumatism, 1999, 42(1): 69-75.

[19] 王香英,吴建强,卢美萍. 121 例儿童系统性红斑狼疮血液系统受累及免疫学特征分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(4): 292-294, 307. DOI: 10.19538/j.ek2021040611.

[20] 平利峰,王晓磊,孙凤艳,等. 狼疮性肾炎患者血清自身免疫抗体水平变化及相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(3): 289-292. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.03.017.

[21] 晁亚妮,盖玉萍,赵咏梅,等. 系统性红斑狼疮患者血清抗核抗体免疫荧光核型与特异性抗体谱的相关分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5): 41-44, 61.

[22] 向会耀,王海燕,马金阳. 抗 dsDNA 抗体阴性的系统性红斑狼疮患者抗 Sm 抗体、抗 Rib-P 抗体水平及临床意义[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(5): 98-101. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.05.021.

[23] 刘卫霞,庞爱梅,郭绪晓,等. 血清抗核抗体荧光核型及抗核抗体谱检测在系统性红斑狼疮诊断中的应用价值分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 32-34, 38.

(收稿日期:2024-05-21)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 016

论著 · 临床

多平面低温等离子射频消融术对 OSAHS 患者的临床疗效及对免疫功能、生活质量的影响

刘星, 宁博, 刘晨, 李华超, 王驰

基金项目: 国家自然科学基金委员会面上项目(82071059); 徐州医科大学附属医院发展基金资助项目(XYFM202205)

作者单位: 221000　江苏徐州, 徐州市中心医院新城耳鼻喉科(刘星、刘晨、李华超、王驰); 徐州医科大学徐州临床学院耳鼻喉科(宁博)

通信作者: 宁博, E-mail: ningboxuzhou@126. com

【摘　要】 **目的**　探究多平面低温等离子射频消融术(LTPRA)对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者的临床疗效及对免疫功能、生活质量的影响。**方法**　选取 2020 年 1 月—2024 年 1 月徐州市中心医院新城分院耳鼻喉科收治的 OSAHS 患者 128 例为研究对象, 根据随机数字表法分为对照组和观察组。对照组采用等离子辅助下改良悬雍垂腭咽成形术(H-UPPP)治疗, 观察组采用多平面 LTPRA 治疗。比较 2 组患者临床疗效及治疗前后相关症状、免疫功能、生活质量评分变化。**结果**　观察组临床治疗总有效率显著高于对照组(98.28% vs. 80.65%, χ^2/P = 4.550/ < 0.001); 与治疗前比较, 术后 3 d 时 2 组 OSAHS 患者睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)降低, 最低血氧饱和度(LSAT)升高, 且观察组降低/升高较对照组更显著(t/P = 4.931/ < 0.001, 6.330/ < 0.001); 术后 3 d 时 2 组 OSAHS 患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$ 降低, $CD8^+$ T 淋巴细胞升高, 且观察组升高/降低幅度大于对照组(t/P = 6.993/ < 0.001、2.955/0.004、9.879/ < 0.001); 术后 6 个月, 2 组 OSAHS 患者睡眠呼吸暂停生活质量指数(SAQLI)评分均较术前升高, 观察组 SAQLI 评分高于对照组(t/P = 9.877/ < 0.001)。**结论**　多平面 LTPRA 能够有效改善OSAHS患者的机体免疫和生活质量, 增强临床疗效。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 等离子辅助下改良悬雍垂腭咽成形术; 多平面低温等离子射频消融术; 临床疗效

【中图分类号】 R762; R766　　【文献标识码】 A

Efficacy, immune function, and quality of life of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome treated with multi-plane low-temperature plasma radiofrequency ablation

Liu Xing, Ning Bo, Liu Chen, Li Huachao, Wang Chi. Department of Otolaryngology, Xuzhou Central Hospital New City Branch, Jiangsu Province, Xuzhou 221000, *China*

Funding program: National Natural Science Foundation Committee (82071059); *Development Fund of Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University* (*XYFM*202205)

*Corresponding author: Ning Bo, E-mail: ningboxuzhou@*126. *com*

【**Abstract**】 **Objective**　To explore the clinical efficacy, immune function and quality of life of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) after multiplanar low temperature plasma radiofrequency ablation (LTPRA). **Methods**　A total of 120 OSAHS patients admitted to the Otolaryngology Department of Xincheng Branch of Xuzhou Central Hospital from January 2020 to January 2024 were selected as the study objects, and were divided into control group (62 cases) and observation group (58 cases) according to random number table method. The control group was treated with plasma-assisted modified uvulopalatopharyngoplasty (H-UPPP), and the observation group was treated with multiplane (LTPRA). The clinical efficacy, related symptoms, immune function and quality of life before and after treatment were compared between the two groups. **Results**　The total effective rate of observation group was higher than that of control group (98.28% vs. 80.65%, χ^2 = 4.550, P < 0.001). Compared with before treatment, sleep apnea hypopnea index (AHI) decreased and minimum blood oxygen saturation (LSAT) increased in OSAHS patients in 2 groups 3 days after surgery, and the decrease and increase were more significant in the observation group (t = 4.931, P < 0.001; t = 6.330, P < 0.001). At 3 days after surgery, CD4 + T lymphocytes and CD4 + /CD8 + decreased and CD8 + T lymphocytes increased in patients with OSAHS in the 2 groups, and the increases of CD4 + T lymphocytes, CD4 + /CD8 + and CD8 + T lymphocytes decreased in the observation group were greater than those in the control group (t = 6.993; P < 0.001; t = 2.955, P = 0.004; t = 9.879, P < 0.001). At 6

months after surgery, the scores of sleep apnea Quality of life index (SAQLI) of patients with OSAHS in both groups were higher than those before surgery, and the SAQLI scores in the observation group were higher than those in the control group ($t = 9.877, P < 0.001$). **Conclusion** Multiplanar LTPRA can effectively improve the immunity and quality of life of OSAHS patients, and enhance the clinical efficacy.

【Key words】 Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Plasma-assisted modified uvulopalatopharyngoplasty; Multi-plane low-temperature plasma radiofrequency ablation; Therapeutic effect

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)以夜间打鼾、呼吸暂停、记忆减退等症状为主要表现,甚者可发生认知功能下降、行为异常、夜间猝死等情况[1-3]。相关研究显示,OSAHS 约对世界范围内 10 亿人口存在影响,其中约 4.25 亿人存在中重度症状,作为多种慢性病的源头疾病,OSAHS 不仅影响患者的日常生活,亦会提高多种疾病发病率[4]。上气道解剖负荷加重是患者上气道塌陷的主要原因之一,以腭咽肌、腭舌肌最为重要。等离子辅助下改良悬雍垂腭咽成形术(H-uvulopalatopharyngoplasty, H-UPPP)能够通过低温切割作用,减轻患者上气道解剖负荷,改善软腭、悬雍垂导致的口咽部狭窄、阻塞症状,在临床 OSAHS 治疗中广泛应用[5-6]。多平面低温等离子射频消融术(low temperature plasma radiofrequency ablation, LTPRA)可通过多平面、多层次立体手术,有效解决鼻、咽喉部问题,改善患者症状[7-8]。但有关其在近年 OSAHS 患者中的应用研究较少,故本研究通过比较 2 种手术方式,探究多平面 LTPRA 在 OSAHS 患者中的应用效果,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2020 年 1 月—2024 年 1 月徐州市中心医院新城分院耳鼻喉科收治的 OSAHS 患者 128 例为研究对象,根据随机数字表法分为对照组和观察组各 64 例。对照组(脱落 2 例):男 50 例、女 12 例;年龄 22 ~ 75(45.40 ± 9.25)岁;体质量指数(BMI) 22.61 ~ 39.50(27.89 ± 2.94) kg/m^2;病程 0.5 ~ 13(7.23 ± 1.61)年;多导睡眠图分级中度 29 例,重度 33 例;基础病:糖尿病 25 例,高血压 38 例,高脂血症 21 例;吸烟史 34 例,饮酒史 29 例;家族遗传史 16 例。观察组(脱落 6 例):男 44 例、女 14 例;年龄 25 ~ 78(46.38 ± 8.17)岁;BMI 21.84 ~ 38.84(27.62 ± 3.14) kg/m^2;病程 0.6 ~ 15(7.41 ± 1.55)年;多导睡眠图分级中度 31 例,重度 27 例;基础病:糖尿病 22 例,高血压 36 例,高脂血症 17 例;吸烟史 30 例,饮酒史 33 例;家族遗传史 10 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。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2020-0053),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①符合 OSAHS 诊断标准[9];②患者年龄≥18 岁,均首次出现OSAHS症状;③睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI) > 15 次/h;④临床资料完善。(2)排除标准:①存在严重器质性障碍,凝血、免疫功能异常或恶性肿瘤;②合并其他呼吸系统疾病、上呼吸道畸形、鼻腔鼻窦占位性病变;③不耐受研究选用手术治疗方案;④患者存在精神、认知疾病;⑤患者存在鼻部外伤史或手术史。

1.3　治疗方法　对照组采用等离子辅助下 H-UPPP 进行治疗。患者全身麻醉,取仰卧头低位,放置开口器充分暴露咽腔。连接等离子刀头(美国杰西 Coblator Ⅱ代 AC401,等离子能量 8 级)对患者双侧扁桃体进行切除操作:消融肥厚腭咽弓黏膜,并沿软腭边缘 45°将腭帆间隙黏膜切开,并将腭帆间隙中多余脂肪去除,保留腭帆张肌、腭帆提肌,在腭咽弓上 1/3 处切断,并去除多余腭舌弓、腭咽弓在距离悬雍垂尖端 1 ~ 2 cm 处从左至右切开悬雍垂,将悬雍垂两侧多余脂肪去除后使用 3-0 肠线对腭舌弓、软腭及悬雍垂进行间断缝合,用 2-0 肠线悬吊腭帆肌。术后常规应用抗生素预防感染。

观察组采用多平面 LTPRA 进行治疗。术前准备同对照组。连接等离子刀头(等离子能量 5 级),于肥大下鼻甲 1/3 处上、中、下 3 个位置分别进行 10 ~ 15 s 消融;更换合适等离子刀头(等离子能量 6 级),以舌盲孔、舌廓乳头为标志,在舌根部中心区域选择 4 个间距 1.5 ~ 2.0 cm 的点进行 10 s 打孔消融。在鼻咽镜辅助下对后鼻孔堵塞腺样体进行消融;悬雍垂、腭咽成形术同对照组;沿咽腭弓、舌腭弓平行向下,进行 6 ~ 8 s 消融;扁桃体 Ⅱ 度肿大以内,可选 2 ~ 3 个作用点,进行 10 ~ 15 s 消融;扁桃体 Ⅱ 度肿大以上,进行扁桃体切除。术后常规应用抗生素预防感染。

1.4　观测指标与方法

1.4.1　呼吸功能评估[10]:分别于术前、术后 3 d 时,使用多导睡眠监测仪(江西诺诚电气有限公司,型号:NPSG-B)检测 2 组患者 AHI(指每小时睡眠时间内呼吸暂停及低通气的次数,正常值 < 5 次)和最低血氧饱和度(lowest oxygen saturation, LSAT)(指血液中氧气成分的含量,正常值 95% ~ 100%)水平。

1.4.2　免疫功能检测:分别于术前、术后 3 d 时采集 2

组患者空腹肘静脉血 5 ml，采用流式细胞仪（无锡厦泰生物科技有限公司，型号：Athena B4-R2DxP）检测 $CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD8^+$ T 淋巴细胞水平，并计算 $CD4^+/CD8^+$。

1.4.3　生活质量评估：使用睡眠呼吸暂停生活质量指数（sleep apnea quality of life index，SAQLI）[11] 评估 2 组患者术前、术后 6 个月时生活质量水平。SAQLI 量表共包括日常生活、社会交往、情感、症状 4 方面，共计 35 条，各方面得分 1 ~ 7 分，总分 4 ~ 28 分，患者得分与其生活质量呈正相关。

1.5　临床疗效评定标准　根据《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南（2011 年修订版）》[12] 进行评估。（1）治愈：AHI < 5 次/h，鼻塞、打鼾等临床症状消失；（2）显效：术后 AHI 与术前相比降低幅度 > 50%，相关临床症状明显好转，但未达到治愈标准；（3）有效：术后 AHI 降低幅度 25% ~ 50%，鼻塞、打鼾等临床症状有所改善；（4）无效：术后 AHI 降低幅度 < 25%，鼻塞、打鼾等临床症状未明显改善。临床治疗总有效率 = 100% −（无效/总例数）× 100%。

1.6　统计学方法　使用 SPSS 22.0 软件处理数据。计数资料以频数或率（%）表示，等级资料采用秩和检验，组间比较采用 χ^2/U 检验；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。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组临床疗效比较　观察组总有效率（98.28%，57/58），明显高于对照组（80.65%，50/62），差异有统计学意义（$\chi^2 = 4.550$，$P < 0.001$），见表 1。

2.2　2 组呼吸功能比较　术前，2 组 OSAHS 患者 AHI、LSAT 比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）；术后 3 d时，2 组均 AHI 降低，LSAT 升高，且观察组降低/升高水平大于对照组（$P < 0.01$），见表 2。

2.3　2 组免疫指标比较　术前，2 组 OSAHS 患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD8^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$ 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；术后 3 d 时，2 组 $CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$ 降低，$CD8^+$ T 淋巴细胞升高，且观察组升高/降低幅度大于对照组（$P < 0.01$），见表 3。

表 2　对照组与观察组 OSAHS 患者治疗前后呼吸功能比较（$\bar{x} \pm s$）

Tab. 2　Comparison of respiratory function between control group and observation group of OSAHS patients before and after treatment

组　别	时间	AHI（次/h）	LSAT（%）
对照组	术前	17.22 ± 5.11	85.57 ± 5.09
（n = 62）	术后 3 d	6.44 ± 1.54	96.28 ± 1.75
观察组	术前	17.64 ± 4.89	85.24 ± 4.17
（n = 58）	术后 3 d	5.18 ± 1.23	98.03 ± 1.21
t/P 对照组内值		15.904/ < 0.001	15.668/ < 0.001
t/P 观察组内值		32.449/ < 0.001	22.433/ < 0.001
t/P 术后 3 d 组间值		4.931/ < 0.001	6.330/ < 0.001

表 3　对照组与观察组 OSAHS 患者治疗前后免疫功能比较（$\bar{x} \pm s$）

Tab. 3　Comparison of immune function between control group and observation group of OSAHS patients before and after treatment

组　别	时间	$CD4^+$（%）	$CD8^+$（%）	$CD4^+/CD8^+$
对照组	术前	38.24 ± 3.94	27.61 ± 2.46	1.39 ± 0.30
（n = 62）	术后 3 d	34.89 ± 3.67	31.28 ± 3.72	1.12 ± 0.30
观察组	术前	37.82 ± 4.13	27.44 ± 2.15	1.38 ± 0.30
（n = 58）	术后 3 d	30.51 ± 3.15	33.12 ± 3.04	0.92 ± 0.21
t/P 对照组内值		4.899/ < 0.001	6.480/ < 0.001	5.011/ < 0.001
t/P 观察组内值		10.718/ < 0.001	11.618/ < 0.001	9.567/ < 0.001
t/P 术后 3 d 组间值		6.993/ < 0.001	2.955/　0.004	9.879/ < 0.001

2.4　2 组生活质量评分比较　术前，对照组与观察组 SAQLI 评分比较（4.98 ± 0.75 vs. 5.02 ± 0.72）分，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；术后 6 个月，2 组 SAQLI 评分均升高（5.60 ± 0.64 vs. 6.59 ± 0.43）分，且观察组高于对照组（$t/P = 9.877/ < 0.001$）。

3　讨　论

目前主要认为 OSAHS 发病机制与上气道解剖结构和扩张肌张力、呼吸中枢调节等功能异常有关[13]。相关调查研究显示，OSAHS 常见于肥胖、超重人群，以男性群体数量居多，且随着办公室工作增多，不良生活习惯增加，生活压力加大，肥胖、超重群体人数上升，OSAHS 数量也呈逐年升高趋势[14]。针对 OSAHS 患者症状，临床治疗主要以降低因鼻—口—咽部软组织过多诱发的气道阻塞，促进气道通畅，加快气体交换为

表 1　对照组与观察组 OSAHS 患者临床疗效比较　［例（%）］

Tab. 1　Comparison of clinical efficacy between control group and observation group in OSAHS patients

组　别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率（%）
对照组	62	28（45.16）	13（20.97）	9（14.52）	12（19.35）	80.65
观察组	58	35（60.34）	14（24.14）	8（13.79）	1（1.72）	98.28

目的。手术作为中、重度 OSAHS 常用治疗手段，其中 H-UPPP虽对单纯口咽部阻塞患者具有良好治疗效果，但对于其他平面的阻塞疗效有限。因此寻找更为合适的治疗方案仍为目前改善 OSAHS 的研究热点问题。

睡眠结构是影响患者生活质量的重要因素之一，AHI 高低能够对睡眠呼吸暂停/低通气出现频次进行有效反映[15]；LSAT 能够有效反映患者睡眠期间的血氧情况[16]。此外，外周血淋巴细胞亚群变化作为临床常见了解细胞免疫状态的方式，通过 $CD4^+/CD8^+$ 细胞比值情况可了解患者的细胞免疫功能[17]。本研究结果发现，观察组临床治疗总有效率明显高于对照组，治疗后临床症状指标优于对照组，$CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$ 降低，$CD8^+$ T 淋巴细胞升高较对照组更明显，且 SAQLI 评分较对照组更高。提示多平面低温等离子射频消融能够有效改善 OSAHS 患者缺氧状态和睡眠障碍，提高机体免疫和生活质量水平，增强临床疗效。分析原因，采用 LTPRA 手术方式，在治疗中仅会对刀头周围组织产生作用，不会对深层组织和周围黏膜产生损伤，能够同时进行切割、止血，止血速度快，损伤小、出血少，有较为清晰的术野，手术进程快，且术后疼痛较轻，创面愈合速度快，通过 LTPRA 能够快速达到组织减容及治疗目的。研究中采用的多平面 LTPRA 手术治疗方案较传统的 H-UPPP 手术治疗方案，能够对鼻部、喉部、咽部阻塞问题进行多平面立体治疗，最大程度减少阻塞因素，提高临床治疗效果，进而改善患者缺氧和睡眠障碍，提高患者生活质量。

综上所述，多平面 LTPRA 能够有效改善 OSAHS 患者缺氧状态，减少其睡眠障碍，提高机体免疫功能和生活质量，增强临床疗效。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘星、宁博：课题设计，实施研究过程，文章撰写；刘晨：资料收集整理、文献校对；李华超、王驰：统计学分析，参与文章修改、文章审核

参考文献

[1] Lin J, Kong Y, Chen H, et al. Effects of acupuncture on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A meta-analysis[J]. Res Nurs Health, 2023, 46(2): 220-235. DOI: 10.1002/nur.22302.

[2] Iannella G, Magliulo G, Greco A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: From symptoms to treatment[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(4): 2459. DOI: 10.3390/ijerph19042459.

[3] 黄兵，闫慧，周纪宁，等. 心电图心室复极化指标对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者夜间室性早搏的预测价值[J]. 华中科技大学学报：医学版，2023，52(4)：535-539. DOI：10.3870/j.issn.1672-0741.2023.04.016.

[4] 崔前波，谭健，邹哲飞，等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者改良悬雍垂腭咽成形术术后上气道重塑规律研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2022，36(7)：497-500. DOI：10.13201/j.issn.2096-7993.2022.07.003.

[5] 朱玉博，程蕾蕾，朱荣飞，等. 改良悬雍垂腭咽成形术治疗OSAHS伴认知功能障碍患者疗效及对呼吸功能脑电图和 MMSE 评分的影响[J]. 河北医学，2023，29(9)：1543-1549. DOI：10.3969/j.issn.1006-6233.2023.09.024.

[6] Duan X, Zhu M, Zhang C, et al. Evaluation of modified coblation endoscopic lingual lightening in multilevel surgery for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: an open intervention study[J]. Sleep Breath, 2024, 28(2): 647-656. DOI: 10.1007/s11325-023-02912-2.

[7] Xing B, Dai B, Wang Q, et al. The efficacy of cisplatin and low-temperature plasma radiofrequency ablation in advanced laryngeal cancer patients and on the serum survivin levels[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 7394-7399.

[8] 郑亮，荆建军，张龙芳，等. 低温等离子同期多平面联合治疗对重症阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的影响[J]. 实用医院临床杂志，2018，15(3)：222-225. DOI：10.3969/j.issn.1672-6170.2018.03.070.

[9] 慈文学. 耳鼻喉常见疾病诊疗[M]. 武汉：湖北科学技术出版社，2018：83-85.

[10] 郑艳文，邬海燕，朱旭，等. 缩唇—腹式呼吸训练联合持续气道正压通气对肥胖低通气综合征患者的疗效观察[J]. 中国康复医学杂志，2023，38(5)：625-630. DOI：10.3969/j.issn.1001-1242.2023.05.007.

[11] 唐成忠，孙晓强. 重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的生活质量评估[J]. 川北医学院学报，2016，31(5)：684-686. DOI：10.3969/j.issn.1005-3697.2016.05.017.

[12] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志，2012，35(1)：9-12. DOI：10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.01.007.

[13] 李水秀，王至婉. 基于 CiteSpace 可视化分析阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的研究热点与趋势[J]. 世界科学技术—中医药现代化，2023，25(1)：266-276. DOI：10.11842/wst.20211229002.

[14] Dixit M, Pawar S, Saket S. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome among obese patients visiting the outpatient department of a tertiary care centre[J]. J Nepal Med Assoc, 2024, 62(269): 37-39. DOI: 10.31729/jnma.8395.

[15] 王海月，燕存子，戴月梅，等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 Epworth 嗜睡评分与甲状腺激素的相关性[J]. 疑难病杂志，2021，20(3)：232-236. DOI：10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.004.

[16] 莫汝锋，陈效强，杨永杰. 羧甲司坦联合孟鲁司特钠辅助高压氧疗治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的疗效及对患者氧化应激、通气指数的影响[J/OL]. 现代医学与健康研究电子杂志，2023，7(22)：49-51. DOI：10.3969/j.issn.2096-3718.2023.22.016.

[17] 张美玲，程武，陈丽娟，等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对机体免疫功能、睡眠结构、炎症反应的影响及其相关性分析[J]. 世界睡眠医学杂志，2023，10(5)：956-959. DOI：10.3969/j.issn.2095-7130.2023.05.003.

（收稿日期：2024－09－26）

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 017

论著 · 基础

依托咪酯调控 miR-204-5p/HOXC8 轴对胃癌细胞增殖、凋亡及侵袭的影响

刘艳, 李俊, 周民, 夏天, 夏甘霖

基金项目: 湖北省卫健委自然科学基金科研项目(WJ2019AB008)

作者单位: 430081　武汉科技大学附属普仁医院麻醉科(刘艳、李俊、周民), 普外科(夏甘霖); 441000　湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院普外科(夏天)

通信作者: 夏天, E-mail: 404025960@ qq. com

【摘　要】 **目的**　探讨依托咪酯(Eto)调节微小 RNA(miR)-204-5p/同源盒基因 C8(HOXC8)轴对人胃癌细胞增殖、凋亡及侵袭的影响。**方法**　2023 年 4 月—2024 年 4 月于武汉科技大学实验室进行实验, 将胃癌细胞 MKN45 分为对照(Ctrl)组、低剂量 Eto 组(Eto-L, 5 μmol/L)、中剂量 Eto 组(Eto-M, 10 μmol/L)、高剂量 Eto 组(Eto-H, 20 μmol/L)、Eto-H + miR-inhibitor-NC、Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组。CCK-8 法、集落形成实验检测细胞增殖情况, 流式细胞术检测 MKN45 细胞凋亡情况, Transwell 实验检测细胞侵袭能力; qRT-PCR 检测细胞中 miR-204-5p 和 HOXC8 mRNA 表达水平; 双荧光素酶实验检测 miR-204-5p 和 HOXC8 之间的靶向关系。**结果**　与 Ctrl 组比较, Eto-L 组、Eto-M 组、Eto-H 组、Eto-H + miR-inhibitor-NC 组、Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组 MKN45 细胞存活率、集落形成率、细胞侵入率、HOXC8 mRNA 水平均显著降低(F/P = 33.391/ < 0.001、29.646/ < 0.001、44.814/ < 0.001、45.485/ < 0.001), 细胞凋亡率和 miR-204-5p 水平显著升高(F/P = 78.091/ < 0.001、22.665/ < 0.001); 与 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组比较, Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组 MKN45 细胞存活率、集落形成率、细胞侵入率、HOXC8 mRNA 水平均显著升高(q/P = 8.099/ < 0.001、7.587/ < 0.001、7.768/ < 0.001、11.162/ < 0.001), 细胞凋亡率和 miR-204-5p 水平显著降低(q/P = 10.254/ < 0.001、8.596/ < 0.001); 与 HOXC8-WT 和 miR-NC 共转染细胞比较, HOXC8-WT 和 miR-204-5p mimic 共转染的 MKN45 细胞中相对荧光酶活性显著降低(t/P = 5.770/ < 0.001)。**结论**　Eto 可能通过上调 miR-204-5p、下调 HOXC8, 减弱胃癌细胞 MKN45 增殖和侵袭能力, 促进细胞凋亡。

【关键词】 胃癌; 依托咪酯; 微小 RNA-204-5p/同源盒基因 C8 轴; 作用机制

【中图分类号】 R735.2; R971　　【文献标识码】 A

The effects of etomidate on the proliferation, apoptosis, and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-204-5p/HOXC8 axis

*Liu Yan**, *Li Jun*, *Zhou Min*, *Xia Tian*, *Xia Ganlin*. **Department of Anesthesiology*, *Affiliated Puren Hospital of Wuhan University of Science and Technology*, *Hubei*, *Wuhan* 430081, *China*

Funding program: *Natural Science Foundation Research Project of Hubei Provincial Health Commission*(*WJ*2019*AB*008)

Corresponding author: *Xia Tian*, *E-mail*: 404025960@ *qq. com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the effects of etomidate (Eto) on the proliferation, apoptosis, and invasion of human gastric cancer cells by regulating the microRNA (miR) -204-5p/homologous box gene C8 (HOXC8) axis. **Methods**　Experiments were conducted in the Laboratory of Wuhan University of Science and Technology in April 2023 to April 2024. Gastric cancer cells MKN45 were separated into control (Ctrl) group, low-dose Eto group (Eto-L, 5 μmol/L), medium-dose Eto group (Eto-M, 10 μmol/L), high-dose Eto group (Eto-H, 20 μmol/L), Eto-H + miR inhibitor NC, and Eto-H + miR-204-5p inhibitor group. CCK-8 method and colony formation assay were applied to detect cell proliferation. Flow cytometry was applied to detect apoptosis in MKN45 cells. Transwell assay was applied to detect cell invasion ability. QRT-PCR was applied to detect the mRNA levels of miR-204-5p and HOXC8 in cells. Dual luciferase assay was applied to detect the targeting relationship between miR-204-5p and HOXC8. **Results**　Compared with the control group, the survival rate of MKN45 cells (F/P = 33.391/ < 0.001), colony formation rate(F/P = 29.646/ < 0.001), cell invasion rate(F/P = 44.814/ < 0.001), and HOXC8 mRNA level(F/P = 45.485/ < 0.001) in Eto-L, Eto-M, and Eto-H groups were greatly lower while the apoptosis rate(F/P = 78.091/ < 0.001) and miR-204-5p level(F/P = 22.665/ < 0.001) were greatly higher. Compared with the Eto-H group and Eto-H

+miR inhibitor NC group, the survival rate of MKN45 cells ($q/P = 8.099/ < 0.001$), colony formation rate ($q/P = 7.857/ < 0.001$), cell invasion rate ($q/P = 7.768/ < 0.001$), and HOXC8 mRNA level ($q/P = 11.162/ < 0.001$) in Eto-H + miR-204-5p inhibitor group were greatly higher ($P < 0.05$), while the apoptosis rate ($q/P = 10.254/ < 0.001$) and miR-204-5p level ($q/P = 8.596/ < 0.001$) were greatly lower. Compared with co transfected cells with HOXC8-WT and miR-NC, the relative luciferase activity of MKN45 cells co transfected with HOXC8-WT and miR-204-5p mimic was greatly lower ($t/P = 5.770/ < 0.001$). **Conclusion** Eto may weaken the proliferation and invasion abilities of gastric cancer cells, and promote cell apoptosis by upregulating miR-204-5p and downregulating HOXC8.

【**Key words**】 Gastric cancer; Etomidate; microRNA-204-5p/homologous box gene C8 axis; Mechanism

胃癌在全球常见的癌症中排名第五且在死亡率排名中位列第三,导致胃癌发生的因素主要包括年龄增长、日常饮食中盐摄入量高、膳食纤维摄入量少、幽门螺杆菌感染等[1-2],其中幽门螺杆菌感染是非贲门性胃癌最常见的危险因素[3]。虽然近几年胃癌相关研究不断出现新进展,但大多数胃癌细胞对免疫检查点抑制剂单药治疗不敏感的问题并未解决[2],胃癌相关免疫治疗方案的制定仍有较大困难。依托咪酯(Etomidate,Eto)是一种短效非巴比妥类催眠药和静脉麻醉药物,作用于 γ-氨基丁酸 A 型受体,与其他药物比较,可以稳定心血管并减少呼吸抑制,功效与异丙酚相似。有研究表明,异丙酚对多种癌症显示出强大的抗肿瘤作用[4-5],而 Eto 表现出更强的免疫保护和抗肿瘤能力。据报道,Eto 可减少肺和脑肿瘤细胞的增殖,增加癌细胞凋亡[6]。微小 RNA(microRNA,miRNA)是一种由内源性基因编码的非编码 RNA,是可以致癌或抑癌的因子[7]。据报道,miR-204-5p 是一种抑癌基因,其上调可有效抑制骨肉瘤细胞生长,诱导细胞凋亡[7-8]。同源盒基因 C8(homologous box gene C8,HOXC8)参与诸多细胞生命过程,包括胚胎发育、细胞增殖和分化[9]。有报道称,HOXC8 在胃癌组织中表达水平较高,而在正常组织或细胞系中通常不表达[10]。本研究前期发现 Eto 对胃癌细胞增殖具有抑制作用,又通过数据筛选发现 miR-204-5p 与 HOXC8 具有靶向结合位点,但 Eto 对二者的调控作用尚不明确。因此,本研究基于 miR-204-5p/HOXC8 轴探讨 Eto 对胃癌细胞的影响,以期丰富胃癌潜在的治疗靶点,为临床使用 Eto 治疗胃癌提供理论依据,报道如下。

1　材料与方法

1.1　材料　(1)细胞:人胃癌细胞 MKN45 细胞系购自上海青旗生物技术有限公司。(2)主要试剂:Eto 购自上海翌圣生物科技有限公司(货号:57905ES01);细胞凋亡检测试剂盒购自德国 Sigma-Aldrich 公司(货号:20TST);miR-204-5p 模拟物(miR-204-5p mimics)及其阴性对照(miR-NC)、miR-204-5p 抑制剂(miR-204-5p inhibitor)及其阴性对照(miR-inhibitor-NC)均由江苏赛索飞生物科技有限公司构建合成;Lipofectamine™ 2000 Reagent 购自 Invitrogen 公司(货号:11668019);Pierce™海肾—萤火虫荧光素酶双检测试剂盒购自美国 Thermo-Fisher 公司(货号:16185)。(3)仪器设备:酶标仪(SpectraMax i3x)购自美国 Molecular Devices 公司;加湿培养箱(HF-90)购自中国力康生物医疗科技有限公司;生物安全柜购自江苏安泰空气技术有限公司(BSC-1004);光学显微镜购自日本奥林巴斯公司(IX73);离心机购自北京大龙兴创实验仪器(D1008E);水浴锅购自天根生化科技有限公司(OSE-DB-01);流式细胞仪购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司(Attune CytPix);荧光定量 PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司(CFX96Touch)。

1.2　实验方法　2023 年 4 月—2024 年 4 月于武汉科技大学实验室进行。MKN45 细胞的完全培养基:89% DMEM 培养基、10% 胎牛血清和 1% 100×青霉素—链霉素。MKN45 细胞于 37℃、5% CO_2 的恒温培养箱中培养,每 2~3 d 换液 1 次,以 1∶3进行传代。根据实验需要,将 MKN45 细胞分为 Ctrl 组、低剂量 Eto 组(Eto-L,5 μmol/L)、中剂量 Eto 组(Eto-M,10 μmol/L)、高剂量 Eto 组(Eto-H,20 μmol/L)、Eto-H + miR-inhibitor-NC 组和 Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组。Eto-H + miR-inhibitor-NC 组和 Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组细胞在高剂量 Eto 培养前 48 h 分别转染 miR-inhibitor-NC 和 miR-204-5p inhibitor。

1.2.1　CCK-8 法检测细胞增殖毒性:将 MKN45 细胞接种到 96 孔板中按 1.2 分组培养,24 h 后弃去上清液,向孔中加入含 10% CCK-8 的完全培养基;孵育 3 h 后,酶标仪检测 450 nm 处的吸光度。细胞存活率(%)=[(对照组 OD-实验组 OD)/(对照组 OD-空白组 OD)]×100%。

1.2.2　集落形成实验评估细胞增殖能力:将各组 MKN45 细胞以 5×10^2 个细胞/孔的浓度接种于 6 孔板中,于二氧化碳加湿培养箱中培养 14 d;用 10% 甲醛室温固定 30 min 后,0.5% 结晶紫染色 5 min,并进行计数。集落形成率(%)=(实验组集落数/对照组

集落数）×100%。

1.2.3　流式细胞术实验检测细胞凋亡情况：将各组 MKN45 细胞接种到 6 孔板中，培养 24 h 后，收集细胞，PBS 缓冲液洗涤 1 遍；透膜液重悬，加入 Annexin V-FITC 和 PI 染色液，室温避光孵育 15 min；透膜液洗涤 1 遍并重悬，用筛网过滤后，使用流式细胞仪进行检测。激发波长 488 nm，发射波长 525 nm 和 630 nm 分别检测 Annexin V-FITC 和 PI 荧光信号，Kaluza Analysis 软件进行结果分析。

1.2.4　Transwell 实验检测细胞侵袭能力：将 1.2 中各组 MKN45 细胞接种到含有基质胶的 Transwell 上腔室中，下腔室补充完全培养基，培养 24 h 后，将侵入下腔室细胞用 Giemsa 溶液室温染色 15 min；光学显微镜拍照记录入侵细胞的数量，并使用 ImageJ 进行定量。侵袭率（%）=（侵袭细胞数/接种细胞数）×100%。

1.2.5　qRT-PCR 实验检测 RNA 表达情况：将 MKN45 细胞接种到 6 孔板中，按 1.2 的分组处理细胞，48 h 后收集细胞，提取细胞 RNA，反转录为 cDNA；以 cDNA 为模版，加入上游引物（forward primer，F）、下游引物（reverse primer，R）、水和定量酶，通过 qPCR 扩增 miR-204-5p、U6、HOXC8 和 GAPDH 序列。采用 $2^{-\triangle\triangle CT}$ 法计算 miR-204-5p 和 HOXC8 mRNA 水平。引物序列见表 1。

表 1　miR-204-5p、U6、HOXC8 和 GAPDH 引物序列

Tab. 1　Primer sequences for miR-204-5p, U6, HOXC8, and GAPDH

基　因	上游引物	下游引物
miR-204-5p	5′-GACGCTTTCCCTTTGTC-ATCCT-3′	5′-GTGCAGGGTCCGAGG-TATTC-3′
U6	5′-ATTGGAACGATACAGA-GAAG-3′	5′-GGAACGCTTCACGAA-TTTG-3′
HOXC8	5′-TCAAAACTCGTCTCCC-AGCC-3′	5′-TTCCAAGGTCTGATAC-CGGC-3′
GAPDH	5′-CAAGCAACTGTCCCT-GAG-3′	5′-TAGACAGAAGGTGGC-ACA-3′

1.2.6　双荧光素酶报告基因实验测定靶向关系：将 MKN45 细胞接种到 96 孔板中，24 h 后，将构建的 HOXC8 野生型质粒和突变型质粒分别与 miR-204-5p mimic、miR-NC 共转染到 MKN45 细胞中培养，48 h 后，弃去上清并加入细胞溶解缓冲液（含蛋白酶抑制剂），摇床摇动 15 min，确认细胞完全裂解；将细胞裂解液加入黑色 96 孔板中，加入工作液；分别以使用（535 ± 20）nm 和 613 nm 滤光片检测绿色海肾和红色萤火虫荧光信号，并读取数值进行分析。

1.3　统计学方法　采用 Graphpad Prism 7.0 软件统计分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组间数据分析采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 Tukey's 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　Eto 对 MKN45 细胞增殖能力的影响　与 Ctrl 组比较，Eto-L 组、Eto-M 组、Eto-H 组和 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组、Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组 MKN45 细胞存活率均降低（$F/P=33.391/<0.001$）；与 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组比较，Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组细胞存活率升高（$q/P=8.099/<0.001$），见表 2。

表 2　各组 MKN45 细胞存活率比较　（$\bar{x} \pm s$，%）

Tab. 2　Comparison of survival rates of MKN45 cells in various groups

组　别	n	细胞存活率
Ctrl 组	6	100.00 ± 0.00
Eto-L 组	6	89.36 ± 8.95[a]
Eto-M 组	6	72.34 ± 7.26[ab]
Eto-H 组	6	59.04 ± 6.01[abc]
Eto-H + miR-inhibitor-NC 组	6	60.13 ± 7.53[ab]
Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组	6	83.14 ± 8.06[acd]

注：与 Ctrl 组比较，[a]$P<0.05$；与 Eto-L 组比较，[b]$P<0.05$；与 Eto-M 组比较，[c]$P<0.05$；与 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组比较，[d]$P<0.05$。

2.2　Eto 对 MKN45 细胞集落形成的影响　与 Ctrl 组比较，Eto-M 组、Eto-H 组、Eto-H + miR-inhibitor-NC 组、Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组 MKN45 细胞集落数量减少，细胞集落形成率均显著降低（$F/P=29.646/<0.001$），见图 1；与 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组比较，Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组细胞集落数量增加，细胞集落形成率显著升高（$q/P=7.587/<0.001$），见表 3。

表 3　各组 MKN45 细胞集落形成率比较　（$\bar{x} \pm s$，%）

Tab. 3　Comparison of colony formation rates of MKN45 cells in various groups

组　别	n	集落形成率
Ctrl 组	6	89.35 ± 9.13
Eto-L 组	6	86.24 ± 9.34
Eto-M 组	6	63.15 ± 6.85[ab]
Eto-H 组	6	50.78 ± 5.64[abc]
Eto-H + miR-inhibitor-NC 组	6	51.64 ± 6.01[abc]
Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组	6	75.08 ± 7.63[d]

注：与 Ctrl 组比较，[a]$P<0.05$；与 Eto-L 组比较，[b]$P<0.05$；与 Eto-M 组比较，[c]$P<0.05$；与 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组比较，[d]$P<0.05$。

2.3　Eto 对 MKN45 细胞凋亡的影响　与 Ctrl 组比较，Eto-L 组、Eto-M 组、Eto-H 组、Eto-H + miR-inhibitor-NC 组、Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组 MKN45 细胞凋亡率均显著升高（$F/P = 78.091/ < 0.001$）；与 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组比较，Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组细胞凋亡率显著降低（$q/P = 10.254/ < 0.001$），见图 2、表 4。

2.4　Eto 对 MKN45 细胞侵袭能力的影响　与 Ctrl 组比较，Eto-L 组、Eto-M 组、Eto-H 组、Eto-H + miR-inhibitor-NC 组、Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组 MKN45 细胞侵入率均显著降低（$F/P = 44.814/ < 0.001$）；与 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组比较，Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组细胞侵入率显著升高（$q/P = 7.768/ < 0.001$），见图 3、表 5。

表 4　各组 MKN45 细胞凋亡情况比较　（$\bar{x} \pm s$，%）

Tab. 4　Comparison of apoptosis in MKN45 cells among different groups

组　别	n	细胞凋亡率
Ctrl 组	6	2.32 ± 0.63
Eto-L 组	6	8.72 ± 0.96[a]
Eto-M 组	6	13.54 ± 1.57[ab]
Eto-H 组	6	18.35 ± 2.30[abc]
Eto-H + miR-inhibitor-NC 组	6	18.13 ± 2.32[abc]
Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组	6	11.06 ± 1.63[ad]

注：与 Ctrl 组比较，[a]$P < 0.05$；与 Eto-L 组比较，[b]$P < 0.05$；与 Eto-M 组比较，[c]$P < 0.05$；与 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组比较，[d]$P < 0.05$。

2.5　Eto 对 MKN45 细胞 miR-204-5p 和 HOXC8 mRNA水平的影响　与 Ctrl 组比较，Eto-M 组、Eto-H 组、Eto-H + miR-inhibitor-NC 组、Eto-H + miR-204-5p

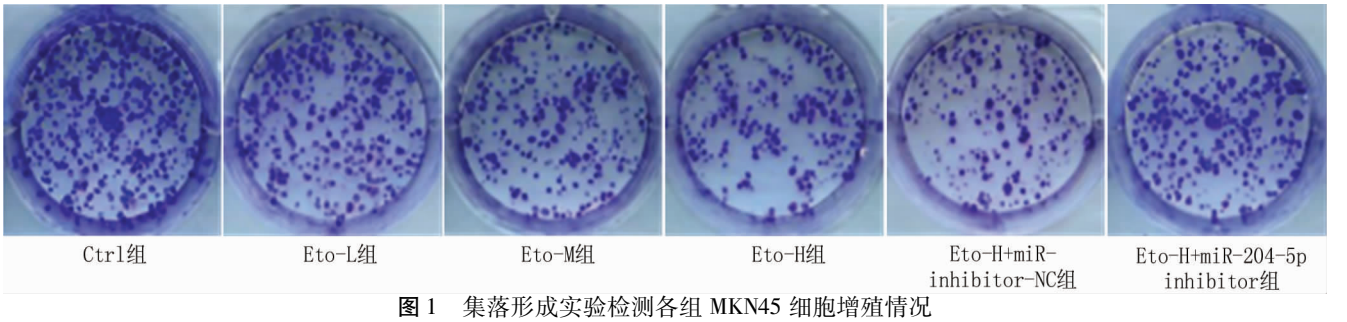


图 1　集落形成实验检测各组 MKN45 细胞增殖情况

Fig. 1　Colony formation experiment detects the proliferation of MKN45 cells in each group

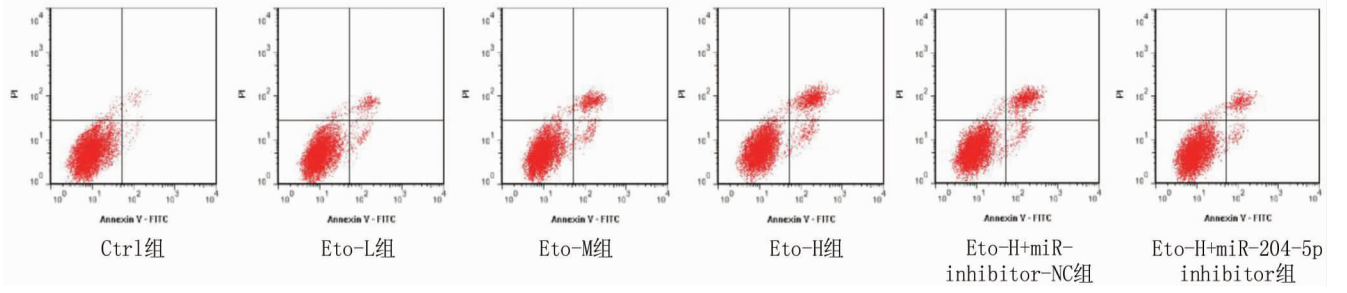


图 2　流式细胞术检测各组 MKN45 细胞凋亡情况

Fig. 2　Flow cytometry detection of apoptosis in MKN45 cells in each group

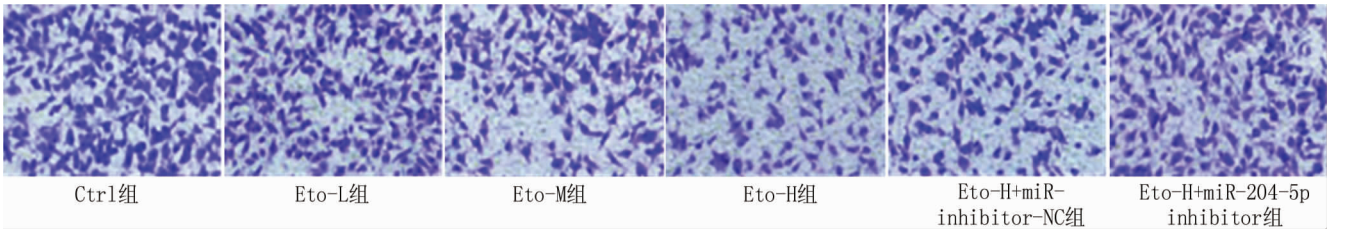


图 3　Transwell 实验检测 MKN45 细胞侵袭情况（×200）

Fig. 3　Transwell experiment detection of MKN45 cell invasion（× 200）

inhibitor 组 MKN45 细胞中 miR-204-5p 水平显著升高（$F/P=22.665/<0.001$），HOXC8 mRNA 水平显著降低（$F/P=45.485/<0.001$）；与 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组比较，Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组 miR-204-5p 水平显著降低（$q/P=8.596/<0.001$），HOXC8 mRNA 水平显著升高（$q/P=11.162/<0.001$），见表 6。

表 5　各组 MKN45 细胞侵入率比较　（$\bar{x}\pm s$，%）

Tab. 5　Comparison of invasion rates of MKN45 cells in different groups

组　别	n	细胞侵入率
Ctrl 组	6	90.34 ± 9.01
Eto-L 组	6	72.19 ± 8.03[a]
Eto-M 组	6	57.54 ± 6.18[ab]
Eto-H 组	6	43.26 ± 5.12[abc]
Eto-H + miR-inhibitor-NC 组	6	42.42 ± 4.97[abc]
Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组	6	63.58 ± 5.69[ad]

注：与 Ctrl 组比较，[a]$P<0.05$；与 Eto-L 组比较，[b]$P<0.05$；与 Eto-M 组比较，[c]$P<0.05$；与 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组比较，[d]$P<0.05$。

表 6　各组 MKN45 细胞 miR-204-5p 和 HOXC8 mRNA 水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

Tab. 6　Comparison of miR-204-5p and HOXC8 mRNA levels in MKN45 cells of various groups

组　别	n	miR-204-5p	HOXC8
Ctrl 组	6	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
Eto-L 组	6	1.14 ± 0.11	0.87 ± 0.11
Eto-M 组	6	1.30 ± 0.14[ab]	0.68 ± 0.07[ab]
Eto-H 组	6	1.61 ± 0.16[abc]	0.51 ± 0.08[abc]
Eto-H + miR-inhibitor-NC 组	6	1.59 ± 0.17[abc]	0.49 ± 0.06[abc]
Eto-H + miR-204-5p inhibitor 组	6	1.13 ± 0.13[ad]	0.83 ± 0.08[ad]

注：与 Ctrl 组比较，[a]$P<0.05$；与 Eto-L 组比较，[b]$P<0.05$；与 Eto-M 组比较，[c]$P<0.05$；与 Eto-H + miR-inhibitor-NC 组比较，[d]$P<0.05$。

2.6　miR-204-5p 与 HOXC8 之间的靶向关系　预测 miR-204-5p 和 HOXC8 3'-UTR 之间的结合位点结果见图 4；与 HOXC8-WT 和 miR-NC 共转染细胞比较，HOXC8-WT 和 miR-204-5p mimic 共转染的 MKN45 细胞中相对荧光酶活性降低（$t/P=5.770/<0.001$），见表 7。

3　讨　论

胃癌是全世界所关心的健康问题，由于诊断出胃癌时患者往往处于晚期，所以胃癌病死率较高[2]。幽门螺杆菌感染是导致胃癌最常见的危险因素，由幽门螺杆菌感染引起的胃癌与细菌的毒力、宿主的基因组和环境有巨大关联[11]，大约 10% 的胃癌病例表现出家族聚集性[12]，大多数感染者无症状。近些年来，胃癌诊断和治疗有较大进展，数字图像分析和液体活检诊断方法是一种趋势，当化疗治疗效果不佳时则需要

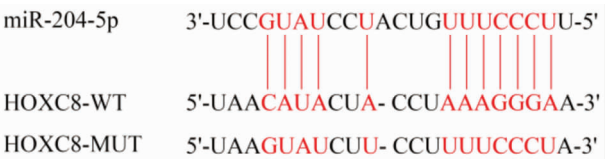


图 4　预测 miR-204-5p 和 HOXC8 3'-UTR 之间的结合位点

Fig. 4　Prediction of binding sites between miR-204-5p and HOXC8 3'-UTR

表 7　MKN45 细胞中相对荧光素酶活性比较　（$\bar{x}\pm s$）

Tab. 7　Comparison of relative luciferase activity in MKN45 cells

MKN45	n	miR-NC	miR-204-5p mimic
HOXC8-WT	6	1.03 ± 0.11	0.53 ± 0.14[a]
HOXC8-MUT	6	1.06 ± 0.12	0.98 ± 0.13

注：与 miR-NC 共转染比较，[a]$P<0.05$。

免疫疗法，寻找对应的免疫治疗靶点[2]。目前有多项胃癌相关基础研究与信号通路相关。比如，肌松酮通过 PI3K/AKT 通路调控 MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达来抑制 SGC-7901 和 MGC-803 细胞的侵袭和迁移[13]；保守序列 FAM117B 通过激活 KEAP1/NRF2 信号通路，促进胃癌细胞的生长并增加癌细胞的化疗耐药性[14]；具有乳酸转移酶活性的 AARS1 可以激活 YAP-TEAD 复合物介导的 Hippo 通路乳酸化，促进胃癌细胞增殖[15]。

Eto 是一种用于麻醉诱导的催眠剂，它通过 γ-氨基丁酸 A 型受体上的正变构调节而产生效果，增强了抑制性神经递质 γ-氨基丁酸的效果，是一种受体激动剂，用于诱导全身麻醉和镇静[16]。Eto 的功效与巴比妥酸酯和异丙酚相似，能迅速产生催眠作用而无镇痛效果，已被用作异丙酚的替代品[17]。Eto 在麻醉诱导期间保持血液动力学稳定性[18]，对全身血压和心率影响较小，所以适用于血流动力不稳定、心脏病，甚至失血性休克患者[19]。同时，Eto 是癌症手术可优先选择的麻醉药物之一。研究发现，Eto 可作为 JAK2 抑制剂，破坏 JAK2/STAT3 信号通路，抑制肝癌细胞的恶性行为[20]；Eto 可通过下调 WWP2 影响 PI3K/AKT 信号通路相关的磷酸化蛋白水平，抑制 A549 非小细胞肺癌细胞增殖并诱导细胞凋亡[21]。此外，国内有研究报道，Eto 可以通过调节 Hippo 信号通路抑制鼻咽癌细胞的侵袭和迁移[22]。由此可见，Eto 可以通过多种信号通路调节癌细胞的恶性生物学行为，增加 Eto 相关信号通路的研究，可以完善 Eto 发挥治疗作用的分子过程，增加对 Eto 的了解。本研究结果表明，Eto 处理胃癌 MKN45 细胞后，细胞存活率、集落形成率、细胞侵入率降低，细胞凋亡率升高，表明 Eto 能通过促进胃癌

细胞凋亡而抑制胃癌细胞的增殖和侵袭能力。

miRNA 是一种小的 RNA 分子,通过与靶 mRNA 结合,在基因转录和蛋白表达的调控中发挥重要作用[23]。miRNA 与靶 mRNA 的 3'-UTR 结合,通过抑制翻译或降解 mRNA 来调节基因表达[7]。越来越多的证据表明,许多生理过程和病理结果(包括癌症)高度依赖于 miRNA。基于过表达或抑制 miRNA 表达的治疗具有巨大潜力,可通过控制 miRNA 基因表达调节一系列生物学功能,包括细胞生长、增殖、迁移、凋亡等细胞生命过程[24]。miR-204-5p 作为 miRNA 家族的成员,可在一些疾病中发挥相关功能,包括肺动脉高压、糖尿病和各种类型的癌症[7]。有研究表明,miR-204 可以与 TPT1 相互作用抑制 KGN 细胞活力并诱导细胞凋亡和细胞周期停滞,是多囊卵巢综合征的潜在靶点[21]。有报道称,miR-204-5p 是神经胶质瘤中的抑癌基因,miR-204-5p 可以调节 Bcl-2,控制神经胶质瘤发展[25];miR-204-5p 也可通过阻止 NF-κB 信号传导抑制前列腺癌细胞的侵袭和迁移[26]。另有研究表明,宫颈癌组织中 miR-204-5p 水平降低,升高 miR-204-5p 水平后,癌细胞的增殖、迁移可受到抑制,并促进了细胞凋亡[27]。此外,HOXC8 在宫颈癌中高表达,miR-23a 可以通过下调 HOXC8 抑制宫颈癌细胞的增殖能力[28]。在本研究结果中,与 Ctrl 组比较,Eto 处理各组 MKN45 细胞中 miR-204-5p 水平显著升高,HOXC8 mRNA 水平显著降低,说明 Eto 可以促进抑癌分子 miR-204-5p 表达,下调癌症中高表达的 HOXC8;随后在 Eto 培养的基础上加入 miR-204-5p 抑制剂发现,Eto 对胃癌细胞恶性生物学行为的抑制作用被逆转,且通过双荧光素酶报告基因实验进一步证实了 miR-204-5p 可以靶向调节 HOXC8。由此提示 Eto 在胃癌细胞中可能通过上调 miR-204-5p 并下调 HOXC8,促进 MKN45 细胞凋亡,进而抑制其增殖和侵袭。

综上所述,Eto 可能通过调控 miR-204-5p/HOXC8 轴抑制胃癌细胞增殖和侵袭能力,促进胃癌细胞凋亡。但本研究仅在细胞水平上验证了 Eto 通过 miR-204-5p 与 HOXC8 相互作用对 MKN45 细胞产生了影响,并未解释清楚该过程中 miR-204-5p/HOXC8 轴所涉及的其他相关通路,后续将会进一步对此进行研究,进而发现其在体内的影响。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘艳:提出研究思路,撰写论文;李俊:可行性分析,实验操作;周民:实验操作、数据收集;夏天:研究指导,论文撰写;夏甘霖:实验操作,统计学处理

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.

[3] Hatakeyama M. Malignant helicobacter pylori-associated diseases: Gastric cancer and MALT lymphoma[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1149: 135-149. DOI: 10.1007/5584_2019_363.

[4] Gao Y, Zhou Y, Wang C, et al. Propofol mediates pancreatic cancer cell activity through the repression of ADAM8 via SP1[J]. Oncol Rep, 2021, 46(6): 249. DOI: 10.3892/or.2021.8200.

[5] Zhao A, Liu Y. Propofol suppresses colorectal cancer development by the circ-PABPN1/miR-638/SRSF1 axis[J]. Anal Biochem, 2021, 631: 114354. DOI: 10.1016/j.ab.2021.114354.

[6] Chu CN, Wu KC, Chung WS, et al. Etomidate suppresses invasion and migration of human A549 lung adenocarcinoma cells[J]. Anticancer Res, 2019, 39(1): 215-223. DOI: 10.21873/anticanres.13100.

[7] Gu Y, Zhang X, Li Y, et al. MiR-204-5p-targeted AP1S2 is necessary for papillary thyroid carcinoma[J]. Mol Cell Endocrinol, 2023, 574: 111993. DOI: 10.1016/j.mce.2023.111993.

[8] Qu L, Li Z, Liu P. mir-204-5p acts as a tumor suppressor by targeting DNM2 in osteosarcoma cells[J]. J Healthc Eng, 2022, 2022: 8944588. DOI: 10.1155/2022/8944588.

[9] Brotto DB, Siena ADD, de Barros II, et al. Contributions of HOX genes to cancer hallmarks: Enrichment pathway analysis and review[J]. Tumour Biol, 2020, 42(5): 1010428320918050. DOI: 10.1177/1010428320918050.

[10] Tsai CY, Liao JB, Lee YC, et al. HOXC8 mediates osteopontin expression in gastric cancer cells[J]. J Cancer, 2023, 14(13): 2552-2561. DOI: 10.7150/jca.84460.

[11] Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, et al. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of helicobacter pylori infection: A large cohort study[J]. Gastroenterology, 2020, 158(3): 527-536.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.019.

[12] Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and helicobacter pylori treatment[J]. N Engl J Med, 2020, 382(5): 427-436. DOI: 10.1056/NEJMoa1909666.

[13] Gao F, Yan S, Sun Z, et al. Muscone suppresses gastric cancer via regulation of miRNA-145[J]. Food Sci Nutr, 2021, 9(9): 4711-4721. DOI: 10.1002/fsn3.2269.

[14] Zhou Y, Chen Y, Shi Y, et al. FAM117B promotes gastric cancer growth and drug resistance by targeting the KEAP1/NRF2 signaling pathway[J]. J Clin Invest, 2023, 133(3): e158705. DOI: 10.1172/JCI158705.

[15] Ju J, Zhang H, Lin M, et al. The alanyl-tRNA synthetase AARS1 moonlights as a lactyltransferase to promote YAP signaling in gastric cancer[J]. J Clin Invest, 2024, 134(10): e174587. DOI: 10.1172/JCI174587.

[16] Valk BI, Struys MMRF. Etomidate and its analogs: A review of pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. Clin Pharmacokinet, 2021,

60(10):1253-1269. DOI:10.1007/s40262-021-01038-6.

[17] Park YJ, Cho E, Kim SH, et al. Determination of etomidate and etomidate acid in hair using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Forensic Sci, 2022, 67(6):2479-2486. DOI:10.1111/1556-4029.15113.

[18] Basciani RM, Rindlisbacher A, Begert E, et al. Anaesthetic induction with etomidate in cardiac surgery: A randomised controlled trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2016, 33(6): 417-424. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000434.

[19] Egan ED, Johnson KB. The influence of hemorrhagic shock on the disposition and effects of intravenous anesthetics: A narrative review[J]. Anesth Analg, 2020, 130(5): 1320-1330. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004654.

[20] Xu J, Zhang L, Li N, et al. Etomidate elicits anti-tumor capacity by disrupting the JAK2/STAT3 signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2023, 552: 215970. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215970.

[21] Li D, Zhang J, Yin L, et al. Etomidate inhibits cell proliferation and induces apoptosis in A549 non-small cell lung cancer cells via downregulating WWP2[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5): 1254. DOI: 10.3892/etm.2021.10689.

[22] 陈明明,李克寒,刘相乐,等. 依托咪酯通过调节 Hippo 信号通路抑制鼻咽癌细胞 CNE-1 和 HNE-1 的侵袭迁移[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(6): 840-846. DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2020081203.

[23] 杨思雨,姜淮芜,姚晖,等. 胃癌患者血清 miR-369、miR-1323 水平及其临床意义[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(5): 474-478, 493. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.006.

[24] Sun X, Su S, Zhang G, et al. MiR-204 suppresses cell proliferation and promotes apoptosis in ovarian granulosa cells via targeting TPT1 in polycystic ovary syndrome[J]. Biochem Cell Biol, 2019, 97(5): 554-562. DOI: 10.1139/bcb-2019-0019.

[25] Shen J, Xiong J, Shao X, et al. Knockdown of the long noncoding RNA XIST suppresses glioma progression by upregulating miR-204-5p[J]. J Cancer, 2020, 11(15): 4550-4559. DOI: 10.7150/jca.45676.

[26] Wa Q, Huang S, Pan J, et al. miR-204-5p represses bone metastasis via inactivating NF-κB signaling in prostate cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 18: 567-579. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.09.008.

[27] 晁亚萍,乔世萌,华金凤. GNAS-AS1 靶向 miR-204-5p 对宫颈癌 SiHa 细胞活性凋亡和迁移的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(9): 1208-1212. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.20211201.010.

[28] 秦智慧,林楠,李绪东,等. MiR-23a 靶向 HOXC8 在黑龙江省宫颈癌人群中发生的作用分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(18): 3466-3469. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.18.014.

(收稿日期:2024-09-19)

作者 · 编者 · 读者

撰写医学论文主体部分的要求

1　前言　概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据、研究方法、预期结果和意义等。仅需提供与研究主题紧密相关的参考文献,切忌写成文献综述。一般以 200~300 个汉字为宜,占全文字数的 5% 左右。

2　资(材)料与方法　实验研究论文常写成"材料与方法",临床研究论文常写成"资料与方法"。

2.1　研究对象:研究对象为人,需注明时间、地点、分组方法、一般情况、选择标准与排除标准等,并说明经所在单位伦理委员会批准,研究对象知情同意。研究对象为实验动物,需注明动物的名称、种系、雌雄、年龄、饲养条件、健康状况及合格证号等。

2.2　药品、试剂及仪器、设备:药品及化学试剂使用通用名称,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位及给药途径。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围,无须描述工作原理。

2.3　观察指标与方法:选用相应观察指标,详述新创的方法及改良方法的改进之处,以备他人重复。采用他人方法,以引用参考文献的方式给出即可。

2.4　统计学方法　说明所使用的统计学软件及版本,明确资料的表达及统计学方法的选择。用 $\bar{x} \pm s$ 表达服从或近似服从正态分布的计量资料,可采用 t 检验、方差分析;用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料,可采用秩和检验,若考虑协变量的影响,可采用协方差分析;用频数或构成比(%)表达计数资料或等级资料,可采用卡方检验或秩和检验。

3　结果　是指与设计的观察指标相对应的实(试)验所得数据、观察记录,经过综合分析和统计学处理的结果,而不是原始数据,更不是原始记录。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述所获得的结果。结果的叙述应实事求是,简洁明了,数据准确,层次清楚,逻辑严谨。以数据反映结果时,应注意不能只描述导数(如百分数),还应同时给出据以计算导数的绝对数。一般应对所得数据进行统计学处理,并给出具体的统计检验值,如:$t = 2.85$, $P < 0.01$。

4　讨论　是对研究结果的科学解释与评价,是研究所形成的科学理论,不必重述结果部分具体数据或资料。着重讨论研究结果的创新之处及从中导出的结论,包括理论意义、实际应用价值、局限性,及其对进一步研究的启示。应将本研究结果与其他有关的研究相比较,并将本研究结论与目的联系起来讨论,同时列出相关参考文献。

5　结论　是对研究结果和论点的提炼与概括,如果推导不出结论,可在讨论中写一结束语。

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 018

荟萃分析

舒肝解郁胶囊治疗女性抑郁症有效性和安全性的 Meta 分析

代宝安，杨丽旋，敖与天，董凯强，郭蓉娟

基金项目：国家自然科学基金（82374412、U21A20401）

作者单位：100029　北京中医药大学（代宝安、敖与天、董凯强）；100076　北京市丰台区中医医院/北京市丰台区南苑医院脑病科（杨丽旋）；100078　北京中医药大学东方医院脑病科（郭蓉娟）

通信作者：郭蓉娟，E-mail：dfguorongjuan@163.com

【摘　要】 **目的**　系统评价舒肝解郁胶囊治疗女性抑郁症的有效性和安全性。**方法**　在 PubMed、Cochrane Library、Embase、APA PsycInfo、中国生物医学文献服务系统、中国知网、维普和万方数据等数据库中，检索建库至 2024 年 3 月 31 日发表的舒肝解郁胶囊治疗女性抑郁症的随机对照试验（RCT），采用 RevMan 5.4 软件对纳入研究进行 Meta 分析。**结果**　共纳入 21 篇 RCTs、1 783 例患者。Meta 分析结果显示，在降低女性汉密尔顿抑郁量表（HAMD）评分方面，舒肝解郁胶囊联合抗抑郁化药优于单用抗抑郁化药［SMD = －0.87，95% *CI*（－1.17，－0.57），*P* < 0.01］，单用舒肝解郁胶囊优于单用抗抑郁化药［SMD = －0.44，95% *CI*（－0.84，－0.04），*P* = 0.03］。对于产后抑郁症（PPD）和围绝经期抑郁症（PMD）患者，在降低 HAMD 评分方面，舒肝解郁胶囊联合抗抑郁化药均优于单用抗抑郁化药［SMD = －0.86，95% *CI*（－1.49，－0.22），*P* = 0.008；SMD = －1.02，95% *CI*（－1.57，－0.47），*P* = 0.000 3］，单用舒肝解郁胶囊与单用抗抑郁化药的疗效差异无统计学意义（*P* > 0.05）。在降低汉密尔顿焦虑量表（HAMA）评分方面，舒肝解郁胶囊联合抗抑郁化药优于单用抗抑郁化药［MD = －1.19，95% *CI*（－2.22，－0.16），*P* = 0.02］，对于 PMD 患者，舒肝解郁胶囊单用优于盐酸舍曲林，与帕罗西汀相当。在不良事件（AEs）方面，舒肝解郁胶囊联合抗抑郁化药不会增加 AEs 的发生率（*P* > 0.05），单用舒肝解郁胶囊的 AEs 发生率低于单用抗抑郁化药［RR = 0.37，95% *CI*（0.27，0.51），*P* < 0.01］。**结论**　舒肝解郁胶囊治疗女性抑郁症具有较好的有效性和安全性，可用于抑郁症女性的特殊时期，如产后和围绝经期，舒肝解郁胶囊与抗抑郁化药联合使用优于单用抗抑郁化药。

【关键词】 女性抑郁症；产后抑郁症；围绝经期抑郁症；舒肝解郁胶囊；疗效；Meta 分析

【中图分类号】 R749.4；R453　　【文献标识码】 A

Meta-analysis of the efficacy and safety of Shugan Jieyu Capsules in the treatment of female depression

Dai Bao'an, Yang Lixuan, Ao Yutian, Dong Kaiqiang, Guo Rongjuan. *Beijing University of the Traditional Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China*

Funding program: *National Natural Science Foundation of China*（82374412, *U*21*A*20401）

Corresponding author: *Guo Rongjuan*, *E-mail*: *dfguorongjuan*@163. *com*

【**Abstract**】 **Objective**　To systematically evaluate the efficacy and safety of Shugan Jieyu Capsules in the treatment of female depression. **Methods**　In PubMed, Cochrane Library, EMBASE, APA PsycInfo, China Biomedical Literature Service System, China Knowledge Network, Wipro and Wanfang databases, randomized controlled trials (RCTs) of Shugan Jieyu Capsules for the treatment of female depression published by March 31, 2024 were searched, and RevMan 5.4 software was used for the included Meta-analysis of the studies was performed. **Results**　21 clinical studies and a total volume of 1783 patients were ultimately included in this study. Analysis results showed that, in terms of reducing HAMD scores on female depression, the administration of Shugan Jieyu Capsules in combination with antidepressant chemical was superior to the administration of antidepressant chemical alone (SMD = －0.87, *95% CI*［－1.17, －0.57］, *P* < 0.01), the administration of Shugan Jieyu Capsules alone was superior to the administration of antidepressant chemical alone for female depression (SMD = －0.44, *95% CI*［－0.84, －0.04］, *P* = 0.03).For postpartum depression (PPD) and perimenopausal depression (PMD) patients, Shugan Jieyu capsule combined with antidepressants was superior to antidepressants alone in reducing HAMD scores（*SMD* = －0.86,*95% CI*［－1.49, －0.22］,*P* = 0.008;*SMD* = －1.02,*95% CI*［－1.57, －0.47］,*P* = 0.000 3). In terms of reducing HAMA scores, the administration of Shugan Jieyu Capsules in combination with antidepressant chemical was superior

to the administration of antidepressant chemical alone (MD = −1.19, 95% CI[−2.22, −0.16], P = 0.02), the administration of Shugan Jieyu Capsules alone was superior to the administration of Sertraline Hydrochloride alone, but comparable to that of Paroxetine. For patients with Postpartum Depression (PPD) or Perimenopausal Depression (PMD), in terms of reducing HAMD scores, the administration of Shugan Jieyu Capsules in combination with antidepressant chemical was superior to the administration of antidepressant chemical alone ($P < 0.01$). There was no statistical significance in the difference of efficacy between the administration of Shugan Jieyu Capsules alone and the administration of antidepressant chemical ($P > 0.05$). In terms of Adverse Events (AEs), the administration of Shugan Jieyu Capsules in combination with antidepressant chemical would not increase the incidence of AEs. The incidence of AEs with the administration of Shugan Jieyu Capsules was lower than that with the administration of antidepressant chemical alone. **Conclusion** The studies demonstrate that Shugan Jieyu Capsules is effective and safe for treating female depression, and can be used in special periods of female depression, such as postpartum and perimenopausal period. The combination of Shugan Jieyu Capsules and antidepressants is superior to antidepressants alone.

【Key words】 Female depression; Postpartum depression; Perimenopausal depression; Shugan Jieyu Capsules; Therapeutic effect; Meta-analysis

抑郁症是目前最常见的精神疾病之一,根据世界卫生组织报道全球约有 3.22 亿人患有抑郁症[1-2]。其中女性抑郁症患病率明显高于男性,约为男性的 2 倍[3]。研究表明,女性由于基因易感性、性激素波动,以及社会经济(包括教育、收入、文化、家庭关系)等因素[4-5],抑郁症患病率显著增加,尤其是在围绝经期及产后等特殊时期。一项纵向研究显示,围绝经期抑郁症的发生率是绝经前的 2.5 倍[6]。而产后抑郁症的患病率为 10% ~20%,因其对母亲和婴儿的情绪、行为和认知发展均会产生不利影响,因此需要格外关注[7]。

目前抑郁症的治疗手段有限,大多数患者在疾病早期存在未诊、误诊、治疗不充分,以及治疗不规范、治疗中断等问题[8-10]。虽然治疗抑郁症的药物种类繁多,但目前仅有约 30% 的患者能够得到有效治疗[11]。中医药作为补充与替代医学的重要组成部分,在抑郁症的治疗上具有独特的临床优势[12]。舒肝解郁胶囊是国内首个获批用于抑郁症治疗的中成药,其由中草药贯叶金丝桃和刺五加组成[13],具有疏肝解郁、健脾安神的功效,可以改善患者抑郁情绪,以及伴发的睡眠障碍、乏力等躯体症状[14]。近年来,舒肝解郁胶囊单用或联合抗抑郁化药治疗抑郁症的临床试验报道较多,但缺乏针对于女性抑郁症的系统评价来评估其临床效果。本研究收集了舒肝解郁胶囊治疗女性抑郁症的随机对照组试验(RCT)进行 Meta 分析,并评估其证据质量,来了解舒肝解郁胶囊治疗女性抑郁症的有效性和安全性,为临床治疗提供参考依据。本研究方案已在 PROSPERO 数据库登记(CRD42021252366),报道如下。

1　资料与方法

1.1　文献检索策略　检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、APA Psyclnfo 等外文数据库及中国生物医学文献服务系统(Sinomed)、中国知网(CNKI)、中国科技期刊数据库(维普数据库)、万方数据知识服务平台(WanFang Data)等中文数据库,时间为建库至 2024 年 3 月 31 日,发表文种为中英文文献。检索词采用主题词与自由词相结合,以“舒肝解郁胶囊”“疏肝解郁胶囊”“女性抑郁”“产后抑郁”“围绝经期抑郁”作为中文检索词;“Shugan Jieyu Capsules”“female depression”“postpartum depression”“perimenopausal depression”作为英文检索词。

1.2　纳入和排除标准　纳入标准:根据 Cochrane 系统评价的 PICOS 原则制定,研究对象为符合公认诊断标准的女性抑郁症、产后抑郁症、围绝经期抑郁症的患者,基线资料可比;试验组接受舒肝解郁胶囊治疗,对照组采用抗抑郁化药、空白或安慰剂治疗;主要结局指标为汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17/24),次要结局指标为汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、不良事件发生率;研究类型为 RCT。排除标准:伴有其他精神疾病者;有自杀倾向、酒精或药物依赖者;研究有明显且无法纠正的错误或剽窃行为。

1.3　文献筛选与资料提取　由 2 名研究者分别进行文献筛选、数据提取,最后进行交叉核对。如有任何分歧,则通过与第 3 位研究者讨论达成一致意见。纳入研究使用微软 Excel 提取数据,提取的数据包括一般资料(第一作者、题目、发表年份、地点、基金支持)、研究对象(研究人群、样本量、年龄、病程)、研究设计、随机方法、干预措施、结局指标、不良反应等。

1.4　文献质量评价　所有纳入文献均由 2 名研究者独立进行评价,偏倚风险评价标准采用 Cochrane 系统评价员手册 5.0 版偏倚风险评价工具进行评价,意见不一致时通过协商讨论后达成一致。具体内容包括:(1)随机分配方法;(2)分配方案隐藏;(3)患者及研究者采用盲法;(4)评价者采用盲法;(5)结果数据的

完整性;(6)选择性报告研究结果;(7)其他偏倚。以低偏倚风险、可能有风险、高偏倚风险对文献质量进行评价。

1.5　统计学方法　应用 RevMan 5.4 统计软件进行 Meta 分析。对连续型变量,如结果在相同尺度上测量则采用均差(MD),如结果在不同尺度上测量则用标准均差(SMD),同时取其 95% 可信区间(confidence interval,CI)。二分类变量采用相对危险度(RR)及其 95% *CI* 进行统计分析。研究的异质性通过 P、I^2 检验,如各研究之间无异质性($P>0.1$, $I^2<50\%$),应用固定效应模型;如各研究之间存在异质性($P\leqslant 0.1$, $I^2\geqslant 50\%$),应用随机效应模型,并进行敏感性分析或者亚组分析,找出异质性来源,详细阅读文献评估其产生异质性的原因。对纳入文献大于 10 篇的结局指标,应用 Stata 16 软件通过漏斗图定性及 Egger's、Begge's 检验定量评估是否存在发表偏倚。

2　结　果

2.1　纳入文献的基本特征及质量评价　初检文献 2 254篇,经 NoteExpress 查重后保留 1 339 篇,通过阅读文献题目及摘要初筛后剩余 333 篇,阅读全文最终纳入 21 篇随机对照临床试验[15-35],共 1 783 例患者,其中试验组 894 例,对照组 889 例,其中 13 篇文献[15-27]研究了舒肝解郁胶囊联合抗抑郁化药治疗女性抑郁症,与单用抗抑郁化药进行对比;8 篇文献[28-35]研究了单用舒肝解郁胶囊对比单用抗抑郁化药治疗女性抑郁症。在纳入的 21 篇文献中,有 8 篇文献[15,19,21,23,27,31,34-35]报道了采用随机数字表法,其余文献只提及"随机"字样。所有文献均未详细说明随机化的隐藏方法及对研究者和受试者实施盲法。有 1 篇文献[20]对结局评估者进行了盲法处理。有 1 篇文献[29]报道了失访病例数,其余文献未报道存在失访、退出病例。1 篇文献[27]未完整报道 HAMD 的结果数据,3 篇文献[23,26,28]未报道安全性结局指标。2 篇文献[21,26]指出研究的资金来源于省级和市级基金项目,其他文献没有提及资助机构,见表 1。

2.2　Meta 分析结果

2.2.1　HAMD-17/24 评分:

2.2.1.1　舒肝解郁胶囊治疗女性抑郁症　共纳入 12 篇文献[15-26]为舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药治疗,其中有 3 篇文献[17,22,26]采用 HAMD-24,其他文献均采用 HAMD-17,研究之间异质性相对较高($P<0.01$, $I^2=81\%$),采用随机效应模型。结果表明,在降低 HAMD 评分方面,舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药优于单用抗抑郁化药治疗,差异有统计学意义[SMD =

表 1　纳入文献的基本特征及质量评价

Tab. 1　Basic characteristics and quality evaluation of included literature

作者	年份	样本量		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		干预措施		疗程(周)	结局指标	质量评价
		T	C	T	C	T	C			
刘新民[15]	2022	45	45	49.25 ± 8.56	50.17 ± 7.86	舒肝解郁胶囊 + 舍曲林	舍曲林	8	①	B
张小彤[16]	2017	30	30	35.81 ± 9.43	36.70 ± 10.38	舒肝解郁胶囊 + 度洛西汀	度洛西汀	6	①③④	C
杜晋峰等[17]	2014	60	60	12.5 ± 9.8		舒肝解郁胶囊 + 文拉法辛	文拉法辛	6	①	C
盛辉等[18]	2017	32	32	34.98 ± 8.94	35.64 ± 9.75	舒肝解郁胶囊 + 帕罗西汀	帕罗西汀	6	①③④	C
肖刚等[19]	2014	30	30	34.5 ± 12.8	35.3 ± 13.6	舒肝解郁胶囊 + 西酞普兰	西酞普兰	6	①③④	B
郝瑞军[20]	2015	28	28	27 ± 9	27 ± 8	舒肝解郁胶囊 + 西酞普兰	西酞普兰	6	①④	C
郭莉等[21]	2019	60	60	48.25 ± 5.83	47.75 ± 6.28	舒肝解郁胶囊 + 黛力新	黛力新	8	①④	C
金小朵等[22]	2013	50	50	26 ± 3	27 ± 2.5	舒肝解郁胶囊 + 帕罗西汀	帕罗西汀	8	②	C
陈丽珍等[23]	2019	30	30	26.89 ± 3.49	27.54 ± 3.28	舒肝解郁胶囊 + 帕罗西汀	帕罗西汀	6	①	B
陈志斌等[24]	2012	33	33	27.0 ± 5.6	26.0 ± 6.1	舒肝解郁胶囊 + 西酞普兰	西酞普兰	6	①④	C
陈曦等[25]	2021	50	50	49.78 ± 5.26	50.64 ± 5.58	舒肝解郁胶囊 + 帕罗西汀	帕罗西汀	8	①	B
高兴等[26]	2019	62	62	44.24 ± 3.98	45.74 ± 4.36	舒肝解郁胶囊 + 文拉法辛	文拉法辛	6	②	B
邱兰等[27]	2017	60	60	31.02 ± 10.11	31.45 ± 10.58	舒肝解郁胶囊 + 西酞普兰	西酞普兰	6	③④	C
吴辉[28]	2015	55	55	48.8 ± 6.3	48.6 ± 6.1	舒肝解郁胶囊	舍曲林	6	①③④	C
孙玲娜[29]	2013	38	33	27.4 ± 5.3		舒肝解郁胶囊	西酞普兰	6	①④	C
张保健等[30]	2014	48	48	27.03 ± 5.12	26.72 ± 4.67	舒肝解郁胶囊	氟西汀	6	①④	B
张晓琴[31]	2015	48	48	26.8 ± 4.3	25.9 ± 4.8	舒肝解郁胶囊	西酞普兰	6	①④	C
梁杰[32]	2012	35	35	44.8 ± 4.0	45.0 ± 4.3	舒肝解郁胶囊	艾司西酞普兰	6	①④	B
贾靖等[33]	2016	33	33	50.02 ± 2.83	50.53 ± 2.77	舒肝解郁胶囊	帕罗西汀	6	②③④	C
钱双凤[34]	2014	39	38	25.7 ± 4.5	25.3 ± 4.4	舒肝解郁胶囊	帕罗西汀	8	①④	C
韩梅等[35]	2016	30	30	50.7 ± 2.5		舒肝解郁胶囊	帕罗西汀	8	②④	C

注:T. 试验组,C. 对照组;①汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD-17),②汉密尔顿抑郁量表 24 项(HAMD-24),③汉密尔顿焦虑量表(HAMA),④不良事件发生率。

−0.87, 95% *CI*(−1.17, −0.57), $P<0.01$]，见图 1。异质性可能是由于对照组的干预措施不同造成的，因此对舒肝解郁胶囊与不同西药联合使用进行亚组分析，提示异质性相对较低，见表 2。敏感性分析显示，依次剔除 12 项研究，结果稳定，未发生显著变化。

将单用舒肝解郁胶囊和单用抗抑郁化药治疗进行比较，共纳入 8 篇文献[28-35]，其中 2 篇[33,35]采用了 HAMD-24，其他文献均采用 HAMD-17，研究之间异质性相对较高($P<0.01$, $I^2=84\%$)，采用随机效应模型。结果表明，在降低 HAMD 评分方面，单用舒肝解郁胶囊优于单用抗抑郁化药，差异有统计学意义[SMD = −0.44, 95% *CI*(−0.84, −0.04), $P=0.03$]，见图 1。异质性可能是由于对照组的干预措施不同造成的，因此将舒肝解郁胶囊对比不同西药进行亚组分析，结果表明该研究存在异质性，见表 2。敏感性分析显示，依次剔除 8 篇文献后，结果均未发生方向性改变。

2.2.1.2　舒肝解郁胶囊治疗产后抑郁症(PPD)　共 4 篇文献[20,22-24]为舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药治疗，其中 1 篇[22]采用 HAMD-24，其他 3 篇[20,23-24]均采用 HAMD-17，研究之间异质性较高($P=0.000\,3$, $I^2=84\%$)，采用随机效应模型。结果表明，在治疗 PPD 降低 HAMD 评分方面，舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药优于单独使用抗抑郁化药，差异有统计学意义[SMD = −0.86, 95% *CI*(−1.49, −0.22), $P=0.008$]，见图 2。研究之间异质性较高，可能与对照组的干预措施不同有关，见表 2。

另有 4 篇文献[29-31,34]将单用舒肝解郁胶囊与单用抗抑郁化药治疗 PPD 进行比较，均采用 HAMD-17，研究之间异质性较高($P=0.000\,2$, $I^2=85\%$)，采用随机效应模型。结果表明，在治疗 PPD 降低 HAMD 评分方面，单用舒肝解郁胶囊与单用抗抑郁化药对比，差异无统计学意义[MD = −1.52, 95% *CI*(−3.38, 0.33), $P=0.11$]，见图 3。研究之间异质性较高，敏感性分析发现，异质性来源于其中 1 篇[34]，剔除后异质性($P=0.86$, $I^2=0\%$)，可能与对照组不同的干预措施及干预疗程有关。

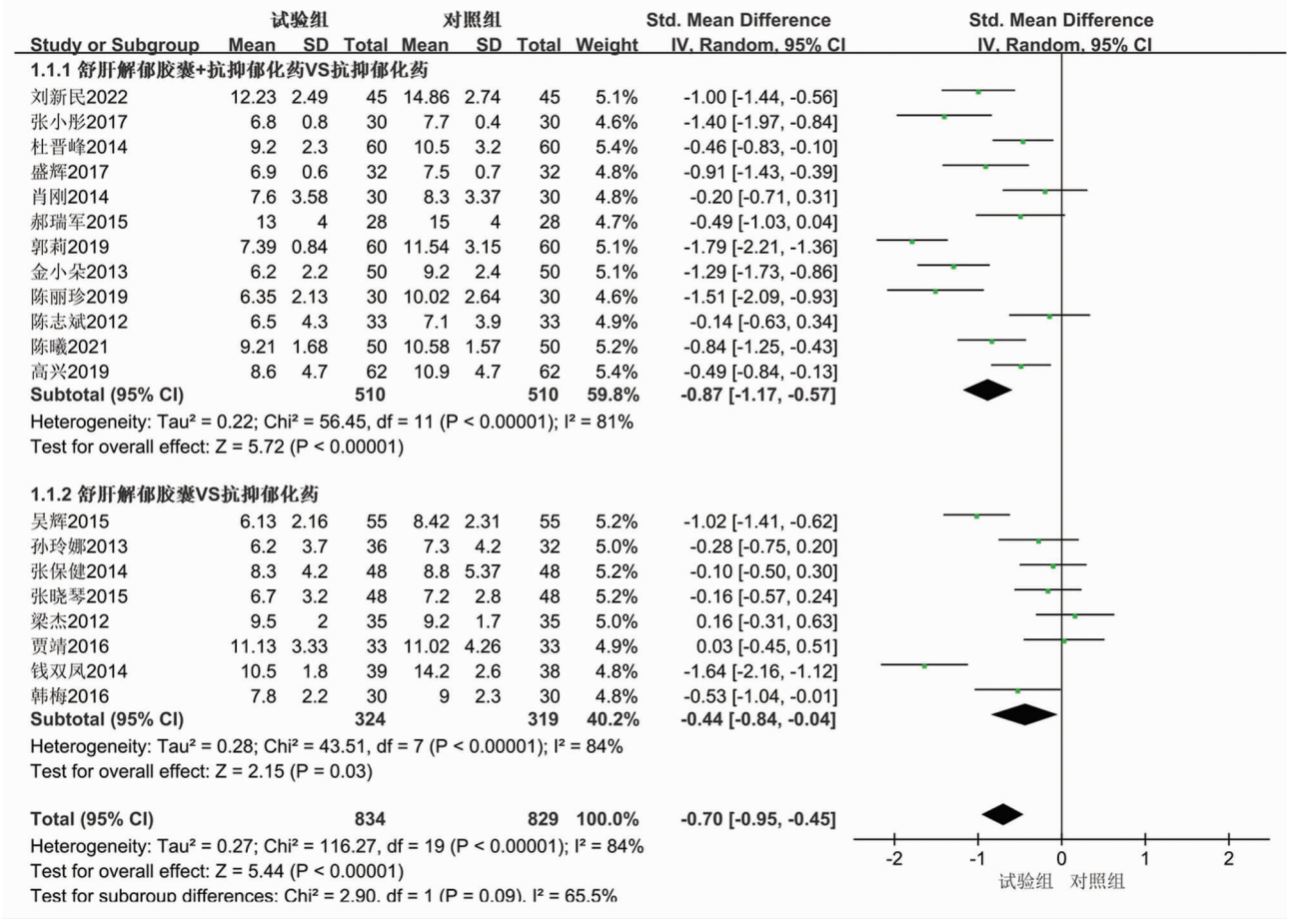


图 1　舒肝解郁胶囊/舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药治疗女性抑郁症 HAMD 评分的 Meta 分析

Fig. 1　Shugan Jieyu Capsules / Shugan Jieyu Capsules + Antidepressants vs Meta analysis of HAMD scores in female depression treated with antidepressants

表 2　亚组 Meta 分析结果汇总表

Tab. 2　Summary of Meta analysis results for subgroups

干预措施		纳入研究	异质性检验		效应模型	Meta 分析结果	
试验组	对照组		*P* 值	I^2(%)		95% *CI*	*P* 值
舒肝解郁胶囊 + 西酞普兰	西酞普兰	3	0.57	0%	固定	MD = −1.04[−2.15, 0.08]	0.07
舒肝解郁胶囊 + 帕罗西汀	帕罗西汀	4	0.19	38%	固定	SMD = −1.10[−1.33, −0.86]	<0.001
舒肝解郁胶囊 + 文拉法辛	文拉法辛	2	0.31	3%	固定	MD = −1.57[−2.42, −0.71]	<0.001
舒肝解郁胶囊	西酞普兰/艾司西酞普兰	3	0.32	13%	固定	MD = −0.11[−0.77, 0.55]	0.74
舒肝解郁胶囊	帕罗西汀	3	<0.001	91%	随机	SMD = −0.71[−1.67, 0.25]	0.15
舒肝解郁胶囊 + 西酞普兰	西酞普兰	2	0.34	0%	固定	MD = −1.26[−2.70, 0.18]	0.09
舒肝解郁胶囊 + 帕罗西汀	帕罗西汀	2	0.56	0%	固定	SMD = −1.37[−1.72, −1.02]	<0.001

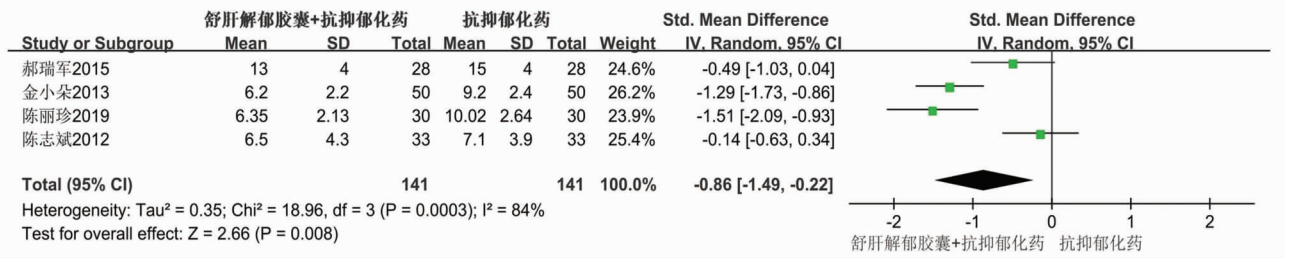


图 2　舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药治疗产后抑郁症患者 HAMD 评分的 Meta 分析

Fig. 2　Shugan Jieyu Capsules + Antidepressants vs Meta analysis of HAMD scores in postpartum depression patients treated with antidepressants

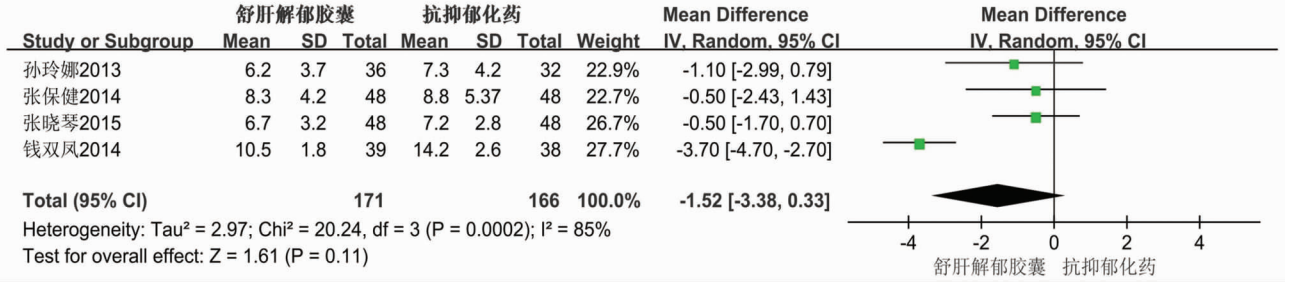


图 3　舒肝解郁胶囊 vs. 抗抑郁化药治疗产后抑郁症患者 HAMD 评分的 Meta 分析

Fig. 3　Shugan Jieyu Capsules vs Meta analysis of HAMD scores in postpartum depression patients treated with antidepressants

2.2.1.3　舒肝解郁胶囊治疗围绝经期抑郁症(PMD)

共 4 篇文献[15,21,25-26]为舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 单用抗抑郁化药治疗,其中 1 篇[26]采用 HAMD-24,其他 3 篇[15,21,25]均采用 HAMD-17,研究之间异质性较高($P<0.01$, $I^2=86\%$),采用随机效应模型。结果表明,在治疗 PMD 降低 HAMD 评分方面,舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药优于单用抗抑郁化药,差异有统计学意义[SMD = −1.02, 95% *CI*(−1.57, −0.47), $P=0.000\ 3$],见图 4。研究之间异质性较高,敏感性分析显示,依次剔除 4 项研究,均对最终合并结果影响较小。

有 3 篇文献[28,32-33]将单用舒肝解郁胶囊与单用抗抑郁化药治疗 PMD 进行比较,其中 1 篇[33]采用 HAMD-24,其他 2 篇[28,32]采用 HAMD-17,研究之间异质性较高($P=0.000\ 1$, $I^2=89\%$),采用随机效应模型。结果表明,在治疗 PMD 降低 HAMD 评分方面,单用舒肝解郁胶囊与单用抗抑郁化药对比,差异无统计学意义[SMD = −0.29, 95% *CI*(−1.06, 0.48), $P=0.47$],见图 4。研究之间异质性很高,敏感性分析发现,异质性来源于其中 1 篇[28],剔除后异质性($P=0.70$, $I^2=0\%$),可能与对照组不同的干预措施或不同的疾病合并症有关。

2.2.2　HAMA 评分:共 6 篇[16,18-19,27-28,33] RCT 报道了 HAMA 评分,包括 480 例患者。其中 4 篇[16,18-19,27]为舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药治疗,研

究之间异质性较高（$P<0.01$，$I^2=93\%$），采用随机效应模型。结果表明，在降低 HAMA 评分方面，舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药优于单用抗抑郁化药治疗，差异有统计学意义［MD = −1.19，95% *CI*（−2.22，−0.16），$P=0.02$］，见图 5。敏感性分析发现，异质性来源于其中 1 篇[27]，剔除后异质性（$P=0.25$，$I^2=27\%$），异质性可能受疾病人群不同的影响。

有 2 篇文献[28,33]将单用舒肝解郁胶囊与单用抗抑郁化药治疗进行比较，研究对象均为 PMD 患者，结果显示，在改善焦虑症状方面，单用舒肝解郁胶囊优于服用舍曲林，但与服用帕罗西汀相当。

2.2.3　不良事件发生率：在舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药治疗女性抑郁症的研究中，共 7 篇文献[16,18,21-24,27]报道了不良反应的症状及病例数。其中试验组的不良反应发生率为 23.44%（64/273），而对照组为 27.47%（75/273），研究之间异质性低（$P=0.52$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型，结果表明，舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药治疗女性抑郁症，其不良事件发生率差异无统计学意义［RR = 0.85，95% *CI*（0.65，1.12），$P=0.26$］。

在单用舒肝解郁胶囊 vs. 抗抑郁化药治疗女性抑郁症的研究中，纳入的 8 篇文献[28-35]均报道了不良反应的症状及病例数。其中试验组的不良反应发生率为 12.58%（41/326），对照组为 27.47%（75/273），研究之间异质性较低（$P=0.28$，$I^2=19\%$），采用固定效应模型，结果表明，单用舒肝解郁胶囊的不良反应发生率明显低于单用抗抑郁化药，差异有统计学意义［RR = 0.37，95% *CI*（0.27，0.51），$P<0.01$］，见图 6。

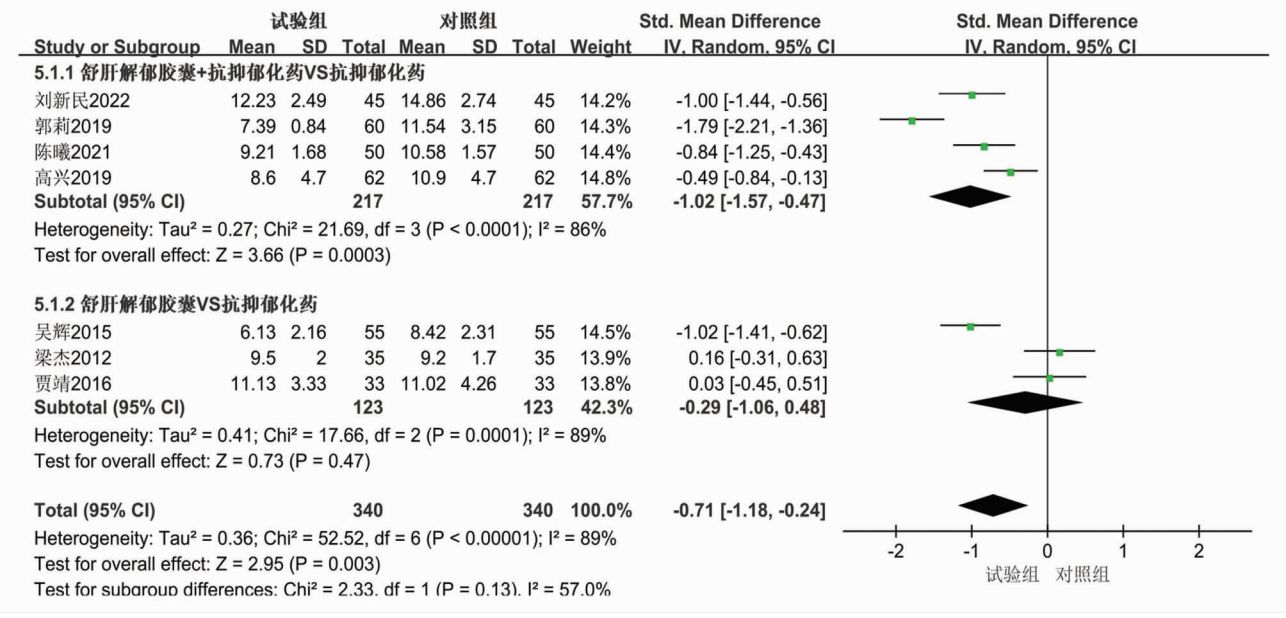


图 4　舒肝解郁胶囊/舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药治疗围绝经期抑郁症患者 HAMD 评分的 Meta 分析

Fig. 4　Shugan Jieyu Capsules / Shugan Jieyu Capsules + Antidepressants vs meta analysis of HAMD scores in patients with perimenopausal depression treated with antidepressants

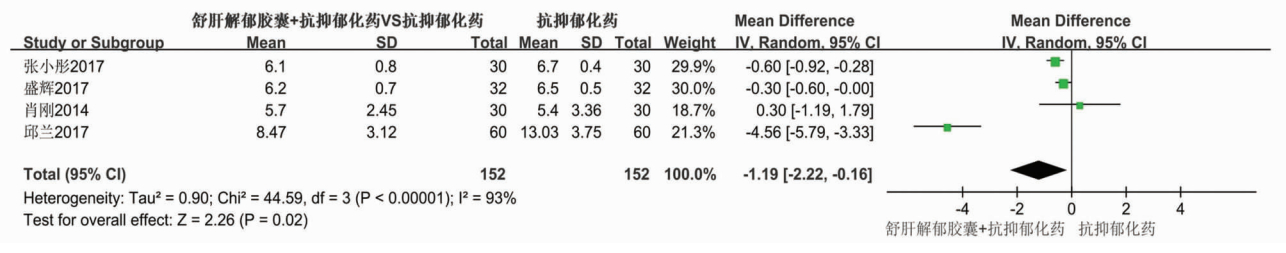


图 5　舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药治疗女性抑郁症 HAMA 评分的 Meta 分析

Fig. 5　Shugan Jieyu Capsules + Antidepressants vs meta analysis of HAMA scores for female depression treated with antidepressants

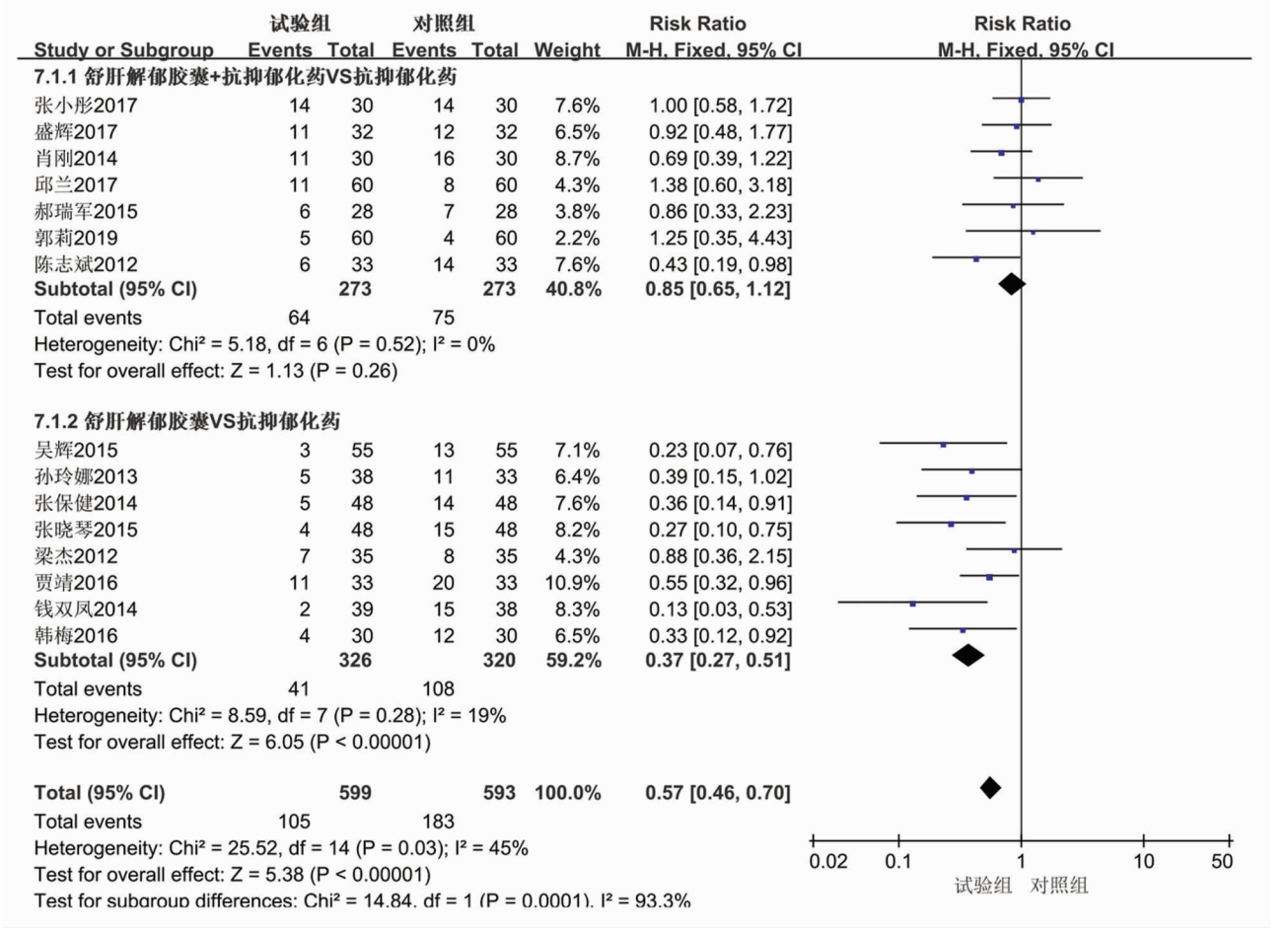


图 6　舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药治疗女性抑郁症不良反应发生率的 Meta 分析

Fig. 6　Shugan Jieyu Capsules + Antidepressants vs meta analysis of the incidence of adverse reactions in female depression treated with antidepressants

2.3　发表偏倚　在改善 HAMD 评分方面，共纳入 12 篇文献[15-26]为舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药治疗女性抑郁症，进行发表偏倚检验，漏斗图定性及 Egger's 检验（$P = 0.473$）、Begg's 检验（$P = 1.000$）定量结果提示，纳入文献几乎不存在发表偏倚，见图 7。

3　讨　论

抑郁症是一种与神经生物医学、心理社会文化、遗传等多因素有关的，由多重机制共同参与形成的复杂病症。现有研究表明，抑郁症的发病机制主要包括单胺类神经递质水平降低、下丘脑—垂体—肾上腺轴功能紊乱、免疫炎性反应、氧化应激、神经可塑性的损伤等[36]。女性由于性激素水平的波动，导致对外界压力、炎性反应具有较高敏感性，使得女性在青春期后患抑郁症的风险明显高于男性[37]。目前临床治疗抑郁症的手段有限，近年来越来越多的人关注到中医在治疗抑郁症方面的进展与成果[38-40]。中医学将抑郁症归于情志疾病中郁证的范畴，对于抑郁症具有较为系统的理论认识和丰富的治疗经验。中医学认为肝郁脾

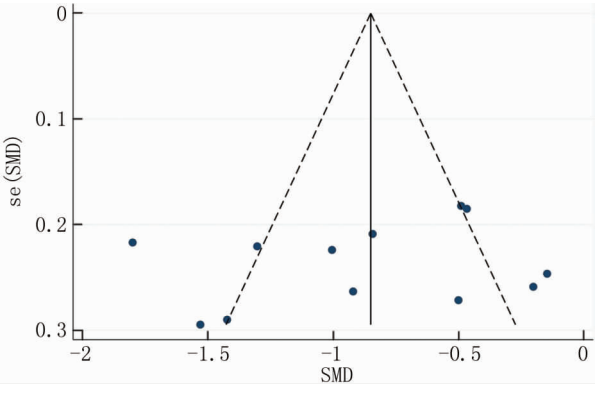


图 7　舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药 vs. 抗抑郁化药改善女性抑郁症 HAMD 评分的漏斗图

Fig. 7　Shugan Jieyu Capsules + Antidepressants vs funnel plot of antidepressant drugs improving HAMD scores in women with depression

虚证是抑郁症的最常见证型之一[41-42]，舒肝解郁胶囊由贯叶金丝桃和刺五加两味中药组成，分别具有疏肝解郁和健脾安神的功效。现代药理学研究发现，贯叶金丝桃可调节抑郁相关通路蛋白、改善脑神经元以及影响神经递质的活性等[43]，刺五加可提高单胺类递质水平、调节脑内神经营养因子、修复受损神经元、清除自由基、抗氧化等[44]，两者均具有良好的抗抑郁功效。

本研究共纳入 21 篇文献、1 783 例患者，Meta 分析结果显示，在降低女性抑郁症患者 HAMD 评分方面，舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药优于单用抗抑郁化药，单用舒肝解郁胶囊优于单用抗抑郁化药。对于 PPD 和 PMD 患者，在降低 HAMD 评分方面，舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药优于单用抗抑郁化药，单用舒肝解郁胶囊与单用抗抑郁化药的疗效差异无统计学意义。在降低女性抑郁症患者 HAMA 评分方面，舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药优于单用抗抑郁化药，舒肝解郁胶囊单用优于盐酸舍曲林，但与帕罗西汀相当。安全性方面，舒肝解郁胶囊 + 抗抑郁化药不会增加不良事件的发生率，单用舒肝解郁胶囊的不良事件发生率明显低于单用抗抑郁化药。敏感性分析显示，合并或剔除任何一项研究均对最终合并结果影响较小，证明研究中大部分数据的分析结果是稳定的。

本研究仍有局限性：(1) 在进行 Meta 分析时，发现多个结局指标的结果存在较高异质性，因此本研究采用了随机效应模型和亚组分析，以探索异质性的来源，避免影响本次系统评价的证据水平。分析认为，对于女性抑郁症所涉及的不同疾病类型和使用不同抗抑郁药物治疗，可能是引起结局指标异质性的原因，因此需要今后在特定领域开展更多研究，以全面评估这些因素如何在异质性中发挥作用。(2) 纳入研究的方法学质量普遍偏低，偏倚风险相对较高，因此建议研究人员在进行临床随机对照试验时使用 CONSORT 作为报道指南[45]，以提高研究质量。(3) 纳入的研究多数未提及药物对女性抑郁症患者激素水平的影响，尤其是在 PPD 和 PMD 期间。

4　结　论

舒肝解郁胶囊治疗女性抑郁症具有较好的有效性和安全性，且可用于女性抑郁症的特殊时期，如 PPD 和 PMD。舒肝解郁胶囊可与抗抑郁化药联合使用，疗效优于单独使用抗抑郁化药。单用舒肝解郁胶囊是治疗女性抑郁症的安全选择，其与服用抗抑郁化药疗效相当，不会增加不良反应的发生率。以上结论可供临床医师参考，也将为今后出版和更新使用舒肝解郁胶囊治疗抑郁症的临床指南提供证据。

参考文献

[1] Malhi GS, Mann JJ. Depression[J]. Lancet, 2018, 392(10161): 2299-2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.

[2] Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world[J]. JAMA, 2017, 317(15): 1517. DOI: 10.1001/jama.2017.3826.

[3] Baxter AJ, Scott KM, Ferrari AJ, et al. Challenging the myth of an "epidemic" of common mental disorders: Trends in the global prevalence of anxiety and depression between 1990 and 2010[J]. Depress Anxiety, 2014, 31(6): 506-516. DOI: 10.1002/da.22230.

[4] Sassarini DJ. Depression in midlife women[J]. Maturitas, 2016, 94: 149-154. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.09.004.

[5] Albert PR. Why is depression more prevalent in women[J]. J Psychiatry Neurosci, 2015, 40(4): 219-221. DOI: 10.1503/jpn.150205.

[6] Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(4): 375-382. DOI: 10.1001/archpsyc.63.4.375.

[7] Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression[J]. Front Neuroendocrinol, 2019, 52: 165-180. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.12.001.

[8] Kale MS, Korenstein D. Overdiagnosis in primary care: Framing the problem and finding solutions[J]. BMJ, 2018, 362: k2820. DOI: 10.1136/bmj.k2820.

[9] Thombs BD, Ziegelstein RC. Does depression screening improve depression outcomes in primary care[J]. BMJ, 2014, 348: g1253. DOI: 10.1136/bmj.g1253.

[10] Ferenchick EK, Ramanuj P, Pincus HA. Depression in primary care: Part 1-screening and diagnosis[J]. BMJ, 2019, 365: l794. DOI: 10.1136/bmj.l794.

[11] Moncrieff J. What does the latest meta-analysis really tell us about antidepressants[J]. Epidemiol Psychiatr Sci, 2018, 27(5): 430-432. DOI: 10.1017/S2045796018000240.

[12] Yu Y, Zhang G, Han T, et al. Efficacy and safety of oral traditional Chinese patent medicine in treatment of liver stagnation and spleen deficiency of depression: A protocol for systematic review[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(7): e19142. DOI: 10.1097/MD.0000000000019142.

[13] 孙新宇，陈爱琴，许秀峰，等. 舒肝解郁胶囊治疗轻中度抑郁症的随机双盲安慰剂对照研究[J]. 中国新药杂志，2009，18(5)：413-416 + 457. DOI：10.3321/j.issn：1003-3734.2009.05.012.

[14] Fan M, Guo D, Tian Y, et al. Efficacy and safety of Shugan Jieyu capsule in the treatment of essential hypertension with insomnia, anxiety or depression: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(8): e24856. DOI: 10.1097/MD.0000000000024856.

[15] 刘新民. 舒肝解郁胶囊联合盐酸舍曲林对围绝经期抑郁症患者卵巢功能及肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1β、脑源性神经营养因子水平的影响[J]. 中医临床研究，2022，14(8)：108-111. DOI：10.3969/j.issn.1674-7860.2022.08.036.

[16] 张小彤. 度洛西汀联合疏肝解郁胶囊治疗女性抑郁症伴头痛焦

虑症状 30 例[J]. 中国卫生标准管理,2017,8(17):85-87. DOI:10.3969/j.issn.1674-9316.2017.17.046.

[17] 杜晋峰,江华,张华庆. 疏肝解郁胶囊联合文拉法辛缓释片治疗女性抑郁症的临床分析[J]. 中国社区医师,2014,30(36):121-122,124. DOI:10.3969/j.issn.1007-614x.2014.36.71.

[18] 盛辉,颜金标. 帕罗西汀联合疏肝解郁胶囊对女性抑郁症伴焦虑症状疗效观察[J]. 海峡药学,2017,29(9):75-77. DOI:10.3969/j.issn.1006-3765.2017.09.029.

[19] 肖刚,陆德青,姜宝顺,等. 舒肝解郁胶囊与西酞普兰治疗女性首发轻、中度抑郁症患者的对照研究[J]. 中国健康心理学杂志,2014,22(7):977-978. DOI:10.13342/j.cnki.cjhp.2014.07.007.

[20] 郝瑞军. 舒肝解郁胶囊联合西酞普兰治疗产后抑郁的对照研究[J]. 中国药物与临床,2015,15(9):1315-1317. DOI:10.11655/zgywylc2015.09.038.

[21] 郭莉,王静. 舒肝解郁胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛治疗围绝经期抑郁症的临床研究[J]. 中国妇幼保健,2019,34(8):1796-1799. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.08.35.

[22] 金小朵,应震红. 舒肝解郁胶囊合帕罗西汀治疗产后抑郁症的疗效观察[J]. 中国药物与临床,2013,13(6):798-799. DOI:10.11655/zgywylc2013.04.056.

[23] 陈丽珍,徐晓英,忽平. 帕罗西汀联合舒肝解郁胶囊治疗产后抑郁临床研究[J]. 临床心身疾病杂志,2019,25(2):96-98,109. DOI:10.3969/j.issn.1672-187X.2019.02.024.

[24] 陈志斌,叶庆红,唐锴. 舒肝解郁胶囊与西酞普兰治疗产后抑郁症对照分析[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(26):2911-2912. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2012.26.029.

[25] 陈曦,李良松,彭静. 疏肝解郁胶囊联合盐酸帕罗西汀对围绝经期抑郁症患者性激素、神经营养因子及炎症因子的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(24):2644-2648. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2021.24.020.

[26] 高兴,刘海燕,陈丽萍,等. 疏肝解郁胶囊联合西药对围绝经期女性 2 型糖尿病共病抑郁临床效果及对卵巢功能的影响[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(10):140-141,144. DOI:10.13704/j.cnki.jyyx.2019.10.075.

[27] 邱兰,刘岚,孙金娥,等. 舒肝解郁胶囊联合西酞普兰治疗对剖宫产后抑郁症患者焦虑情绪和社会功能的影响[J]. 国际精神病学杂志,2017,44(3):525-527. DOI:10.13479/j.cnki.jip.2017.03.044.

[28] 吴辉. 舒肝解郁胶囊与舍曲林治疗围绝经期焦虑抑郁障碍疗效对比[J]. 现代养生 B,2015(5):95. DOI:10.3969/j.issn.1671-0223.2015.05.089.

[29] 孙玲娜. 不同药物治疗产后抑郁症临床效果观察[J]. 中国保健营养,2013,23(1):313. DOI:10.3969/j.issn.1004-7484.2013.01.380.

[30] 张保健,马元业,王华永,等. 疏肝解郁胶囊与氟西汀治疗产后抑郁症的效果对比[J]. 中国当代医药,2014,21(23):134-135,138.

[31] 张晓琴. 西酞普兰与舒肝解郁胶囊治疗产后抑郁症的临床疗效比较[J]. 医学信息,2015(z3):331-332. DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2015.z3.489.

[32] 梁杰. 舒肝解郁胶囊治疗围绝经期女性的抑郁症的研究[J]. 中国药物滥用防治杂志,2012,18(6):336-337. DOI:10.15900/j.cnki.zylf1995.2012.06.014.

[33] 贾靖,张黎明,荆环荣. 舒肝解郁胶囊治疗女性更年期抑郁症的对照研究[J]. 医药前沿,2016,6(1):96-98. DOI:10.3969/j.issn.2095-1752.2016.01.081.

[34] 钱双凤. 舒肝解郁胶囊治疗产后抑郁症临床观察[J]. 新中医,2014,46(12):84-85. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2014.12.040.

[35] 韩梅,杨绍雄. 疏肝解郁胶囊治疗女性轻中度抑郁症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志,2016,22(6):47-49. DOI:10.3969/j.issn.1672-187X.2016.06.015-0047-03.

[36] 过伟峰,曹晓岚,盛蕾,等. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(2):141-148. DOI:10.7661/j.cjim.20191222.421.

[37] 高贵元,黄捷,刘丹,等. 抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展[J]. 中国医药导报,2021,18(1):52-55,70.

[38] 康延海,李佳,董洁,等. 氟西汀联合认知行为治疗对急性期非典型特征抑郁症疗效及负性自动思维和自杀意念的影响[J]. 疑难病杂志,2022,21(2):182-187. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.015.

[39] Slavich GM, Sacher J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending social signal transduction theory of depression to account for sex differences in mood disorders[J]. Psychopharmacology (Berl), 2019, 236: 3063-3079. DOI: 10.1007/s00213-019-05326-9.

[40] 古智文,黄雄,张春平,等. 氯胺酮联合异丙酚麻醉对无抽搐电休克治疗难治性抑郁症的疗效及认知功能的影响[J]. 疑难病杂志,2021,20(1):47-52. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.01.010.

[41] 唐启盛. 抑郁症中医证候诊断标准及治疗方案[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(12):810-811.

[42] 王春华,朱人杰,董君伟. 鹿角龟芍汤联合盐酸帕罗西汀治疗围绝经期抑郁症的效果及对神经递质、生殖内分泌激素的影响[J]. 临床误诊误治,2022,35(11):41-46. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2022.11.010.

[43] 高正涛,林萍燕,周美,等. 中医情志病抑郁障碍的发病机制及贯叶连翘在抗抑郁领域中的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2024,45(16):1583-1586. DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2024.16.015.

[44] 任丹丹,李炜弘,王昕,等. 补益药抗抑郁作用研究进展[J]. 中药与临床,2023,14(4):96-104. DOI:10.3969/j.issn.1674-926X.2023.04.019.

[45] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. BMJ, 2010, 340: c869. DOI: 10.1136/bmj.c869.

(收稿日期:2024-07-18)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 019

罕少见病例

原发性成人肋骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症 3 例报道及文献复习

倪广生，明润宇，欧雅煊，杨进

基金项目：湖南省自然科学基金——医卫行业联合基金（2024JJ9431）
作者单位：410007　长沙，湖南中医药大学第一附属医院胸心大血管外科（倪广生、明润宇、杨进），病理科（欧雅煊）
通信作者：杨进，E-mail：253867418@ qq. com

【摘　要】 报道 3 例原发性肋骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症（RLCH）患者的临床资料，并进行文献复习。
【关键词】 原发性肋骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症；临床特征；病理学分析；病例报道
【中图分类号】 R738. 1　　【文献标识码】 B

Primary adult rib Langerhans cell histiocytosis: Report of 3 cases and literature review

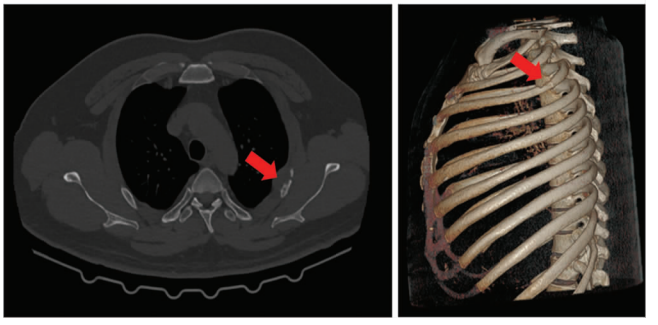
Ni Guangsheng, Ming Runyu, Ou Yaxuan, Yang Jin. * Department of Thoracic Aortic Surgery, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha* 410007, *China*
Funding program: Hunan Provincial Natural Science Foundation-Medical and Health Industry Joint Fund (2024*JJ*9431)
Corresponding author: Yang Jin, E-mail: 253867418@ qq. com

【Abstract】 The clinical data of 3 patients with primary rib Langerhans cell histiocytosis (RLCH) were reported and the literature was reviewed.
【Key words】 Primary rib Langerhans cell histiocytosis; Clinical features; Pathological analysis; Case report

病例 1. 男，32 岁，主因“左侧肩背部胀痛 1 周”于 2024 年 8 月 10 日由门诊以“肋骨肿物”收住入院。入院时诉偶有左侧肩背部胀痛，疼痛程度可耐受，深吸气疼痛未见明显加重，双上肢活动尚可，未诉恶寒、发热，无胸闷、气促等不适。既往患者体健，无高血压、冠心病、糖尿病等慢性病史，吸烟 10 余年，每日约 20 支，未戒烟；偶有饮酒。否认家族性肿瘤病史。查体见左侧肩胛骨内侧可触及质韧肿物，固定，直径 2 ~ 3 cm，无明显压痛，余正常。外院全身骨扫描：（1）左侧第 3 后肋骨质代谢明显增高区，性质待定；（2）上下颌骨、双肩关节、双膝关节代谢增高区，良性改变。入院后完善相关检查：血常规、尿便常规、肝肾功能、电解质、心肌酶、凝血功能、D-二聚体等血液检查均正常；12 导联心电图正常。消化系统 + 泌尿系统 + 下肢静脉彩色超声：肝大，脂肪肝；胆囊壁稍毛糙；双侧下肢静脉通畅。胸部 + 肋骨 CT 三维成像显示：左侧第 3 后肋处胸膜占位，伴左肋第 3 后肋骨质破坏（图 1），胸膜间皮瘤？双肺散在炎性反应；胸部磁共振平扫 + 增强：左侧胸膜增厚，左侧第 3 后肋见肿块灶，大小 29 mm × 25 mm，T1WI 呈等信号、T2WI 呈高信号，增强扫描呈不均匀强化，邻近肋骨形态欠规整（图 2）。左侧第 3 后肋处胸膜占位伴邻近肋骨骨质破坏，考虑恶性肿瘤可能性大，胸膜恶性间皮瘤？处理：行胸腔镜辅助下胸壁病损切除 + 肋骨部分切除术。术中冰冻快速病理回报：冰冻切片（部分第 3 肋及胸壁肿瘤组织）考虑恶性肿瘤，病理组织标本镜下可见朗格汉斯细胞呈片状分布，并大量嗜酸性粒细胞浸润。骨组织及周围纤维组织破坏。免疫组化结果示 CD163（ + ）、S-100（ + ）、CD1a（ + ），Langerin（ + ），BRAFV600E（-），Ki-67（8% + ）（图 3）。诊断：朗格汉斯细胞组织细胞增生症。患者术后继续随访，目前生活状态尚可。

病例 2. 男，42 岁，主因“左侧胸胁肋部疼痛 20 余天”于 2022 年 9 月 23 日由门诊以“肋骨肿物”收住入院。入院时诉左侧胸胁肋部疼痛，疼痛程度可耐受，但咳嗽、改变体位时可加重。父亲有肺恶性肿瘤病史。查体：左侧腋中线第 9 肋可触及质韧包块，固定，局部触诊有轻压痛，余未异常。外院肋骨 CT 三维成像示左侧第 9 肋骨质破坏。本院胸部 CT 成像示：左侧第 9 肋见骨质破坏，骨皮质变薄。胸部磁共振平扫 + 增强示：左侧第 9 肋见骨质破坏，T1W1 低信号、T2WI 抑脂高信号改变，增强扫描可见强化；余胸部未见明显异常信号及强化灶。处理：予患者行肋骨病损切除术。病理组织标本镜下可见反应性骨质增生，并见多灶性组织细胞样细胞，少量多核巨细胞反应伴嗜酸性粒细胞及淋巴细胞浸润，结合免疫组化结果，诊断：骨嗜酸性肉芽肿（朗格汉斯细胞组织细胞增生症）。免疫组化结果示 S100（组织细胞样细胞 + ）、CD1a（部分 + ）、Langerin（部分 + ），BRAFV600E（ + ），Ki67（约 5 + ）。患者术后继续随访，目前生活状态尚可。

病例 3. 男，44 岁，主因“右侧胸胁肋部疼痛半月余”于 2016 年 6 月 7 日由门诊以“肋骨肿物”收住入院。入院时诉右侧胸胁肋部疼痛，疼痛程度可耐受，咳嗽及右上肢抬举时疼痛可加重。查体见右侧胸胁肋部可触及质韧包块、固定，余未见异常。肋骨 + 全腹部 CT 示：右侧第 7 前肋腋段稍膨大，并周围软组织影；右侧第 6、7 后肋骨质破坏，胸膜增厚；左肾结石，余腹部未见异常。颅脑 + 胸部磁共振（平扫 + 增强）：颅脑 MR 平扫 + 增



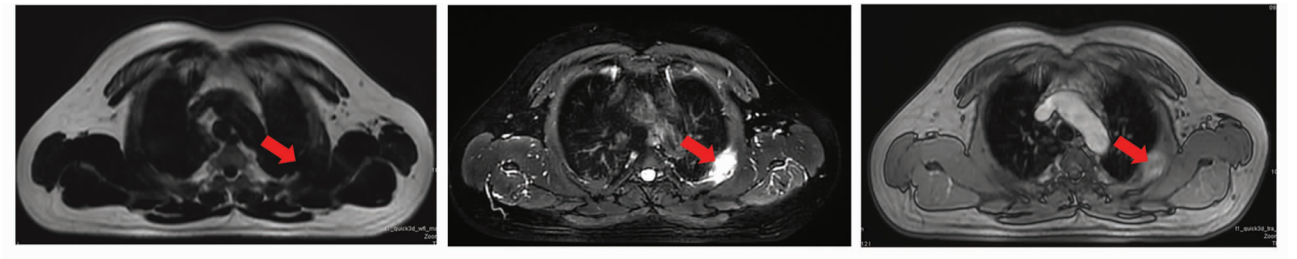
注：A. 胸部 CT 平扫见第 3 后肋胸膜占位及局限性骨质破坏；B. 肋骨三维成像见局限性骨质破坏及缺失

图 1　例 1 胸部 CT 平扫与肋骨三维成像

强脑实质未见明显异常信号。右侧第 7 前肋腋段不规则稍长 T1、T2 信号灶，T2WI 呈混杂高信号影，范围 22 mm × 14 mm；右侧第 6、7 后肋分别见 25 mm × 16 mm、18 mm × 12 mm 病灶，T1WI 呈等信号，T2WI 呈高信号，增强均可见明显强化。右侧第 7 前肋及右侧第 6、7 后肋处肋骨肿物，考虑恶性肿瘤？转移？全身骨扫描：右侧第 7 前肋及右侧第 6、7 后肋肿物并骨质代谢异常增高。处理：予患者行肋骨病损扩大切除术。病理组织标本镜下可见嗜酸性粒细胞及淋巴细胞浸润，诊断：朗格汉斯细胞组织细胞增生症。免疫组化结果示 S100（+）、CD1a（+）、Langerin（+），BRAFV600E（+），Ki67（约 10 +）。该患者术后予以甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷（MA）方案行辅助化疗 6 周期后继续随访，目前生存状态良好。

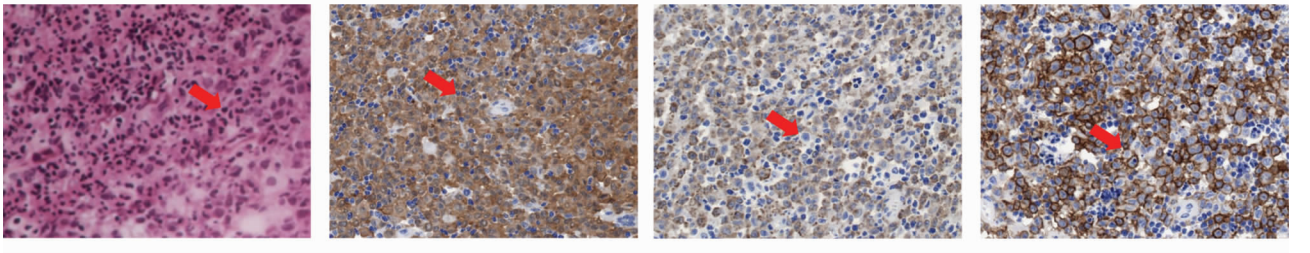
讨　论　朗格汉斯细胞组织细胞增生症（Langerhans cell histiocytosis，LCH）是一种罕见的组织细胞肿瘤，以朗格汉斯细胞异常增生为特征，可在全身各器官、组织中浸润，从而产生一系列脏器损害。LCH 具体病因不明，可发生在任何年龄阶段，但以儿童多见，发病率为 1/100 万 ~ 2/100 万[1-2]。临床根据 LCH 的病变受累器官及部位的数量，将 LCH 分为单系统性 LCH（single-system LCH，SS-LCH）和多系统性 LCH（multisystem LCH，MS-LCH）、单系统单灶型（single-system single site，SS-s LCH）及单系统多灶型（single-system multisites，SS-m LCH）[3]。SS-s LCH 较 SS-m LCH 更为常见。LCH 全身各器官及系统均可受累，常见受累部位依次为骨骼（80%）、皮肤（33%）、垂体（25%）、肝脏（15%）、肺（15%）等[4]。LCH 的发病机制尚不明确，有研究认为其发病与病毒感染、免疫失调、外伤、代谢异常以及遗传因素相关[7]。因其发病率低、较为罕见，可侵犯多脏器及系统，所以临床表现复杂多变、诊断较为困难，常常容易出现误诊、漏诊[5]。

传统的 LCH 分型，根据患者临床表现及严重程度将其分为 3 种临床类型：勒—雪综合征、韩—薛—柯综合征及骨嗜酸性肉芽肿。其中勒—雪综合征以内脏及皮肤病变为主，临床表现最严重，预后最差；韩—薛—柯综合征则以骨损害病变为主，病情迁延、病变新旧交替，多数患者可恢复；而骨嗜酸性肉芽肿为单纯骨损害型，是 LCH 预后最好的一种类型，具有自限性倾向，三者之间并无明确分界[6]。LCH 的确诊依赖病理学诊断，其病理组织形态学表现主要包括病灶内浸润的淋巴细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、典型的朗格汉斯细胞以及肉芽肿形成。临床以骨骼为受累器官的 LCH 病例中，病理多可见朗格汉斯细胞片状分布及嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、组织细胞浸润并伴有骨皮质破坏，病程较长的病例可见广泛的纤维化组织形



注：A. T1WI 呈等信号；B. T2WI 呈高信号；C. 增强扫描呈不均匀强化，邻近肋骨形态欠规整

图 2　例 1 胸部 MR 表现



注：A. 常规镜检，嗜酸性粒细胞、朗格汉斯细胞成片增生（HE，×100）；B. 免疫组化 S-100 阳性（EnVision 法，×40）；C. 免疫组化 Langerin 阳性（EnVision 法，×40）；D. 免疫组化 CD1a 阳性（EnVision 法，×60）

图 3　例 1 患者病理组织学镜检及免疫组化检查结果

成。免疫组化 CD1a、Langerin、S-100 蛋白免疫组化染色阳性是诊断 LCH 的金标准。其中 CD1a 和 Langerin 的灵敏度及特异度均较高[8-9]。随着现代分子生物学检测方法及基因测序技术的发展,目前认为 MAPK 信号传导通路是 LCH 细胞内最重要的信号通路之一,该通路通过 RAS、RAF、有丝分裂原活化蛋白激酶(MRK)及细胞外信号调节激酶(ERK)的特征性级联磷酸化将信号由细胞外传入细胞核内。而 BRAF 基因是 MAPK 途径重要的组成部分,参与并调节细胞生长、分化、衰老及凋亡过程[10]。目前,BRAF 突变是 LCH 诊断与预后的重要指标之一,同时也是 BRAF V600E 特异性抑制剂靶向治疗的重要依据。对病理组织进行 BRAF V600E 测定即二代测序检测则有助于对 LCH 进行诊断与鉴别诊断,并对单系统多病灶或多系统病变患者行靶向治疗有指导意义[11]。

肋骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症(RLCH)是 LCH 的一个亚型,在所有 LCH 病变中相对多见,临床表现多样,通常无症状或仅有轻微症状,其最常见的症状是骨痛,并以胀痛为主,或出现皮肤瘙痒及出现受累淋巴结肿大等症状。RLCH 并无特征性影像学表现,导致其通过影像诊断变得较为困难,结合已有文献报道及本研究总结发现,原发性 RLCH-CT 多表现为局限性骨质破坏,并伴有周围组织影。而 RLCH-MRI 则可更清晰地评估病灶范围大小及周围软组织受侵情况,在指导手术局部切除方面具有一定的优势。RLCH 在影像学诊断过程中需要与骨转移瘤、原发性骨恶性肿瘤及骨髓瘤等疾病相鉴别。本文报道 3 例患者行影像学评估均为原发性肋骨受累,并依据术后病理学检查诊断为 RLCH,其中例 1 和例 2 为单系统单病灶(SS-s RLCH)骨质破坏,例 3 为单系统多病灶(SS-m RLCH)骨质破坏。3 例 RLCH 患者入院时均出现不同程度受累肋骨区域疼痛,伴或不伴有胸膜刺激。RLCH-CT 影像学表现以局部占位及骨质破坏为主,伴或不伴有周围软组织侵犯。RLCH-MRI 在 T1WI 上呈等信号,T2WI 上呈高信号,增强扫描时均可见不同程度明显强化,其在区分与鉴别病灶范围大小及病灶是否侵犯周围软组织具有较大意义。3 例 RLCH 患者所获取的病理组织标本镜下均可见嗜酸性粒细胞浸润及朗格汉斯细胞成片增生。骨组织及周围纤维组织破坏。免疫组化结果,CD1a、Langerin、S-100 免疫组织化学染色均呈阳性。3 例 RLCH 患者中,2 例检出 BRAF V600E 基因突变。其中 Ki-67 百分数均小于 10%,总体预后尚可。

目前,LCH 尚无大宗病例报道,但近几年临床个案报道及基础研究逐渐增多,其与当前病理诊断以及分子检测技术的提高有着密切的关系。相信随着对该病临床特点、影像学表现及病理学特征认识的日臻完善,LCH 的误诊、误治现象将得到改善。

参考文献

[1] 黄巧娜,吴永和,王贻军,等. 肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志,2023,30(10):965-968. DOI:10.3969/j.issn.1007-8096.2023.10.008.

[2] Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell histiocytosis[J]. N Engl Med, 2018, 379 (9): 856-868. DOI: 10.1056/NEJMra1607548.

[3] 黄娟,付雨菲. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症的分型及影像学表现[J]. 临床放射学杂志,2022,41(10):1977-1981. DOI:10.13437/j.cnki.jcr.2022.10.019.

[4] Papo M, Cohen-Aubart F, Trefond L, et al. Systemic histiocytosis (Langerhans cell histiocytosisi, Erdheim-Chester disease, Destombes-Rosai-Dorfman disease): From oncogenic mutations to inflammatory disorders[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(7): 62. DOI: 10.1007/s11912-019-0810-6.

[5] 许霞,聂秀. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症发病机制的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志,2015,31(12):1392-1395. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2015.12.017.

[6] Kwon SH, Choi JW, Kim HJ, et al. Langerhans cell histiocytosis: A retrospective analysis in a Korean tertiary hospital from 2003 to 2012[J]. J Dermatol, 2013, 40(10): 824-828. DOI: 10.1111/1346-8138.12232.

[7] 王涛,苏蓓蓓,韩大伟,等. 122 例朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床分析[J]. 中国医学科学院学报,2017,39(2):206-210. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2017.02.007.

[8] 王翠玲,李开智,崔文,等. CD68、S100、CD1α 和 Langerin 在成人骨受累朗格汉斯细胞组织细胞增生症中的表达及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(15):1612-1617. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2018.15.014.

[9] 叶承祖,陆敏,胡君程. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床病理分析并文献复习[J]. 诊断病理学杂志,2022, 29(8):737-740. DOI:10.3969/j.issn.1007-8096.2022.08.014.

[10] 朱丽华,金皎,高勤,等. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床特点及其 BRAF V600E 基因突变与预后的相关性[J]. 贵州医科大学学报,2024,49(2):255-260. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2024.02.014.

[11] Bubolz AM, Weissinger SE, Stenzxinger A, et al. Potential clinical implications of braf mutations in histiocytic proliferations[J]. Oncotarget, 2014, 5: 4060-4070. DOI: 10.18632/oncotarget.2061.

(收稿日期:2024-10-29)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 020

罕少见病例

急性髓系白血病伴吉兰—巴雷综合征 1 例

黄迷迷，佟长青

作者单位：075000　河北张家口，河北北方学院（黄迷迷）；河北北方学院附属第一医院血液科（佟长青）
通信作者：佟长青，E-mail：tcq666@ aliyun. com

【摘　要】 报道 1 例急性髓系白血病合并吉兰—巴雷综合征患者的临床资料并进行文献复习，探讨两疾病之间潜在关联。

【关键词】 急性髓系白血病；吉兰—巴雷综合征；周围神经病；诊断；治疗
【中图分类号】 R733.71；R745　　【文献标识码】 B

Acute myeloid leukemia and Guillain-Barré syndrome: A case report

*Huang Mimi**, *Tong Changqing*. **Hebei North University*, *Hebei*, *Zhangjiakou* 075000, *China*
Corresponding author: *Tong Changqing*, *E-mail*: *tcq666@ aliyun. com*

【Abstract】 This paper reports the clinical data of a case of acute myeloid leukemia complicated with Guillain-Barré syndrome and reviews the literature to explore the potential relationship between the two diseases.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; Guillain-Barré syndrome; Peripheral neuropathy; Diagnosis; Treatment

患者，女，65 岁，主因“确诊急性髓系白血病 4 个月余，四肢麻木无力、疼痛 3 d”于 2024 年 10 月 14 日入院。2024 年 6 月患者因颈部、双腋下淋巴结肿大就诊，查血常规：WBC 1.51×10^9/L，中性粒细胞百分比 23.1%，淋巴细胞百分比 70.2%，单核细胞百分比 5.3%，Hb 111 g/L，PLT 83×10^9/L。外周血涂片未见异常细胞。骨髓象：原始细胞 61%。免疫分型：强表达 CD56、HLA-DR、CD33、CD64，表达 CD117、CD85k、CD36、CD166、CD15。骨髓病理：骨髓增生大致正常（约 50%），髓系幼稚阶段细胞增多，粒系各阶段细胞可见，以中幼及以下阶段细胞为主。染色体核型：t(9;11)，+8。明确诊断急性髓系白血病（AML），7 月 3 日行 IA 方案（伊达比星 + 阿糖胞苷）化疗 1 个疗程，复查外周血：WBC 12.01×10^9/L，N 8.75×10^9/L，Hb 54 g/L，PLT 298×10^9/L，骨髓原始细胞 2.5%，疗效评估完全缓解伴部分血液学恢复（CRh）。于 8 月 18 日行 IA 方案巩固治疗 1 疗程。患者 3 d前无明显诱因出现四肢肌力下降、四肢乏力，伴有麻木、疼痛，遂入院就诊。既往 2 型糖尿病病史 1 个月，高血压病史 10 年。个人史及家族史无特殊。

入院查体：神志清晰，言清语利，无贫血貌，心、肺、腹查体无异常。双上肢肌力 4 级，右下肢肌力 4 级，左下肢肌力 4^+ 级，膝腱反射阴性，桡骨膜反射阳性，Babinski 征阴性。血常规：WBC 6.10×10^9/L，Hb 148 g/L，PLT 179×10^9/L。肝肾功能正常，血糖 8.94 mmol/L，血钠、血钾正常。骨髓象：AML 完全缓解。体液免疫：IgA 4.24 g/L，IgG 44.90 g/L，IgE1 1 430.00 IU/ml，κ 轻链 10.90 g/L，λ 轻链 4.82 g/L，IgG3 0.95g/L。抗核抗体阳性（1∶100），抗 SSA 抗体阳性（+），抗 Ro-52 抗体阳性（++++），抗着丝点蛋白 B 抗体阳性（+），抗线粒体 M2 型抗体阳性（+）。头颅 MR：脑内多发缺血灶及脱髓鞘变性灶。肌电图：左右尺神经、左胫神经 F 波传导速度减慢。抗神经节苷脂抗体检测阴性。腰椎穿刺：脑脊液清，脑脊液压力 160 mmH_2O，葡萄糖 6.42 mmol/L（2.5 ~ 4.4 mmol/L），蛋白 973 mg/L（80 ~ 430 mg/L），IgA 15.40 mg/L（0 ~ 5 mg/L），IgM 1.55 mg/L（0 ~ 1.3 mg/L），IgG 212.00 mg/L（0 ~ 34 mg/L），脑脊液常规正常，涂片未见白血病细胞，墨汁染色检测、细菌培养阴性。确诊为：（1）急性髓系白血病；（2）吉兰—巴雷综合征。给予甲泼尼龙、免疫球蛋白静脉滴注，辅以维生素 B_1、维生素 B_{12} 神经营养修复治疗。但患者病情进展迅速，四肢肌力进行性下降，入院第 8 天四肢肌力 0 级，呈弛缓性瘫痪，出现言语困难，不能进食，自动出院，于出院后第 10 d 死亡。

讨　论　吉兰—巴雷综合征（Guillain-Barré syndrome，GBS）是免疫介导的急性炎性周围神经病，分为经典型、变异型两大类，是导致四肢急性弛缓性瘫痪最常见的病因，20% ~ 30% 的患者在病程中会出现呼吸肌麻痹引起呼吸衰竭，因此早期识别并进行相应治疗对于 GBS 患者至关重要[1]。约 2/3 的 GBS 患者在发病前 3 ~ 6 周有前驱事件发生，以上呼吸道感染、胃肠炎多见，且前驱事件与患者的预后无相关性[2]。目前关于 GBS 发病机制尚不明确，普遍认为该病的发生可能与感染、手术史、免疫抑制剂、化疗药物等导致免疫系统紊乱有关[3-4]。有报道 GBS 与各类型肿瘤伴发，如非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、胃癌、弥漫大 B 细胞淋巴瘤等[5]，但 AML 继发 GBS 罕见。本例患者 AML 缓解期出现 GBS 考虑可能与以下因素有关：（1）AML 患者本身免疫功能紊乱；（2）化疗导致免疫功能紊乱；（3）化疗药物不良反应。Harvey 等[6]首次报道了骨髓增生

异常综合征患者行阿糖胞苷治疗后发生 GBS 的案例,构建了阿糖胞苷与 GBS 之间的潜在关联。石亚军等[7]认为在异基因造血干细胞移植前行大剂量阿糖胞苷预处理,会增加患 GBS 的风险。故本例患者亦不除外与使用阿糖胞苷有关。

GBS 的诊断标准包括必需条件和支持条件两方面[1],必需条件:(1)起病急,病情进展快,一般不超过 4 周;(2)出现双下肢、双上肢或四肢肌无力,甚至呼吸肌无力的典型 GBS 临床表现或眼肌麻痹、共济失调的变异型 GBS 临床表现。支持条件:(1)脑脊液有蛋白—细胞分离现象;(2)神经电生理检查证实有周围神经病变;(3)神经节苷脂抗体检测阳性;(4)发病前 6 周有前驱事件发生。本例 AML 患者短期内出现肌无力、周围神经病变症状,脑脊液存在蛋白—细胞分离现象,神经电生理检查存在周围神经病变,符合 GBS 的诊断,但需警惕 AML 中枢神经侵犯。目前中枢神经系统白血病(CNSL)的诊断仍以脑脊液细胞学检查、影像学检查为主,脑脊液细胞形态学是 CNSL 诊断的金标准,但流式细胞术免疫学检测的敏感度、特异度更高[8]。本例患者脑 CT 无 CNSL 影像学特征,脑脊液涂片无白血病细胞,可排除 AML 中枢神经侵犯导致的周围神经病变。

GBS 的治疗主要包括血浆置换(PE)、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、激素及其他相应的辅助对症治疗,危重患者需行机械通气、气管插管,但仍有 5% 左右患者对上述治疗无效。本例患者确诊 GBS 后随即给予激素联合免疫球蛋白静脉滴注,B 族维生素辅助治疗,但病情仍进展迅速,考虑可能与患者本身 AML、脑脊液高蛋白、肌电图异常、年龄等有关[9]。

总之,AML 患者合并 GBS 情况罕见。当 AML 患者出现周围神经病变,在警惕中枢神经系统侵犯的同时,还需考虑到 GBS 的发生,以便早期识别疾病,早诊断、早治疗降低死亡率。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会周围神经病协作组. 中国吉兰—巴雷综合征诊治指南 2024[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57 (9): 936-944. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113694-20240220-00099.

[2] 彭丽梅. 吉兰—巴雷综合征影响预后的因素以及抗神经节苷脂抗体与临床症状及预后的关系研究[D]. 南宁:广西医科大学,2022.

[3] Finsterer J, Scorza FA. Guillain-Barre syndrome in 220 patients with COVID-19[J]. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg, 2021, 57(1): 55. DOI: 10. 1186/s41983-021-00310-7.

[4] Han C, Ma JA, Zhang Y, et al. Guillain-Barre syndrome induced by pembrolizumab and sunitinib: A case report[J]. Mol Clin Oncol, 2020, 13(1): 38-42. DOI: 10. 3892/mco. 2020. 2042.

[5] 欧阳桂梅,赵跃群,罗安强,等. 原发睾丸弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并吉兰—巴雷综合征一例[J/OL]. 中国临床案例成果数据库, 2022, 4(1): E00630. DOI: 10. 3760/cma. j. cmcr. 2022. e00630.

[6] Harvey P, Nierodzik M, Wu J. Guillain-Barre syndrome following azacitidine for treatment of Myelodysplastic syndrome[J]. Blood, 2009, 114 (22): 4861-4861. DOI: 10. 1182/blood. v114. 22. 4861. 4861.

[7] 石亚军,汉英,王莹,等. 异基因造血干细胞移植后合并吉兰—巴雷综合征 1 例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45 (5): 509-511. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121090-20231020-00222.

[8] 张亚亚,郑波. 中枢神经系统白血病的发病机制及诊疗现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(9): 581-586. DOI: 10. 16073/j. cnki. cjcpt. 2024. 09. 10.

[9] 朱婷鸽,陈芬英,孙世辉,等. 重症吉兰—巴雷综合征电生理特征以及预后不良相关因素分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40 (4): 310-316. DOI: 10. 19845/j. cnki. zfysjjbzz. 2023. 0076.

(收稿日期:2024 - 12 - 06)

作者 · 编者 · 读者

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

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

电话: 0311 - 85901735

E-mail: ynbzz@ 163. com

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

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 021

综　述

垂头综合征临床研究进展

张子愚综述　龚利审校

基金项目：上海市临床重点专科建设项目——推拿科（xhslczdzk04001）；上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项（23Y11921700）；上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项（20234Y0077）

作者单位：200437　上海，上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院推拿科（张子愚、龚利）；201203　上海，上海中医药大学（张子愚）
通信作者：龚利，E-mail：drgongli@126.com

【摘　要】 垂头综合征（DHS）是一种年龄相关性罕见疾病，其具有独特的症状及病史，主要表现为自然位几分钟后出现颈椎屈曲、下颌—胸部的畸形，严重影响患者外观及生活质量。但由于对该种疾病的认识有限，未能明确其病因以及其完整的发病机制，临床也尚未发现针对该疾病的特异性治疗方法。文章对垂头综合征病因、分类及其目前已知的诊断方案和治疗方法进行综述，以期为 DHS 的防治提供一定的参考。

【关键词】 垂头综合征；病因；诊断；临床治疗
【中图分类号】 R746；R685　　【文献标识码】 A

Progress in the dropped head syndrome

*Zhang Ziyu**, *Gong Li*. **Yueyang Integrative Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine*, *Shanghai* 200437, *China*

Funding program: *Shanghai Clinical Key Specialty Construction Project - Tuina Department* (*xhslczdzk*04001); *Shanghai* “*Science and Technology Innovation Action Plan*” *Medical Innovation Research* (23*Y*11921700); *Shanghai Health Commission Health Industry Clinical Research Project* (20234*Y*0077)

Corresponding author: *Gong Li*, *E-mail*: *drgongli*@126.*com*

【**Abstract**】 Dropped head syndrome(DHS), an age-related rare disease with unique symptoms and medical history, mainly manifested by cervical flexion and chin-chest distortion after a few minutes in the natural position, which seriously affects the patient's appearance and quality of life. However, due to the limited understanding of this disease, the etiology and its complete pathogenesis have not been defined, and no specific treatment method for this disease has appeared in clinical practice. This paper summarizes the etiology, classification and current diagnostic diagnosis and treatment methods in order to provide some reference for the prevention and treatment of DHS.

【**Key words**】 Dropped head syndrome (DHS); Pathology; Diagnosis; Clinical treatment

垂头综合征（dropped head syndrome，DHS）是一种罕见疾病，临床表现为自然位几分钟后出现颈椎屈曲、下颌—胸部的畸形而影响患者进食及水平凝视功能[1]，该屈曲与畸形能够通过被动伸展得以短暂矫正[2]。该病目前大规模的流行病学研究较少，Endo 等[3]观察到 DHS 的发病高峰为 75 ~ 79 岁女性，男女发病比例接近 2∶3。小于 50 岁的 DHS 患者也有报道[1-2]。目前 DHS 的病因、具体发病机制均尚不明确，药物及保守治疗疗效好坏参半，手术治疗矫正效果虽好，但失败率高同时并发症较多。因此给临床上预防、诊断、治疗该类疾病带来了极大的挑战。文章对近年来部分 DHS 相关文献进行综述，旨在从病因、诊断及治疗方面较深入地认识 DHS，为临床防治提供一定的理论依据。

1　DHS 的病因及发病机制

自 1986 年起，医学界首次对 DHS 的症状进行了详尽的描述[1]，经过几年的深入研究，到 1992 年，DHS 被正式定义为一种以颈伸肌无力为主要特征的神经肌肉综合疾病[4]。

鉴于 DHS 的罕见性，其确切的病因尚未得到详尽的探究，因此，多数情况下难以明确导致头部下垂症状的主要因素。对于 DHS 的发病机制，学界存在 2 种主要观点：一是颈前肌张力的过度亢进可能克服颈椎后伸肌的力量，导致颈椎屈曲，进而引发 DHS[5]；二是颈伸肌的原发性萎缩或无力直接导致了 DHS 的发生[4]。Endo 等[6]研究了 34 例 DHS 患者的颈伸肌 MR，发现所有的患者均有头夹肌的增强。然而，目前最为学术界所接受的假说是脊柱旁肌肉系统的损伤和疲劳，以及继发性后凸姿势的改变和组织弹性随年龄增长而丧失。这种年龄相关性体现在，随着年龄的增长，颈椎后凸和头部重量的增加，导致身体重心前移，进而引起颈伸肌的过度伸展和疲劳[7]。许多老年人表现出自然的后凸畸形，这会导致头部在颈椎上的重量每向前

移动 1 英寸(2.54 cm)就增加约 10 磅(约 4.5 kg)。此外,部分学者坚持 DHS 的病因与肌肉炎性反应相关[8]。Drain 等[1]对 1976—2018 年间治疗 DHS 的文献进行了全面的回顾和筛选,最终从 235 项研究中挑选出 74 项研究,涵盖了共计 129 例患者。结果发现,孤立性伸颈肌病(INEM)是 DHS 最常见的病因,占比高达 31.8%,其次是帕金森病,占比 20.2%,随后是重症肌无力和肌萎缩侧索硬化症,分别占比 12.4% 和 7.0%。从病理学角度出发,Endo 等[9]的研究试图分析 DHS 的潜在病因及其可能存在的病理学表现,结果显示,多数 DHS 患者伴有骨骼肌坏死、微血管增生和萎缩的病理特征,以及慢性而非急性或亚急性期的韧带变性和微血管增生,这些发现可能表明,颈椎旁区域的持续性骨骼肌损伤是 DHS 后续发展的关键因素。

2　DHS 的分类

根据疾病是否影响到神经和肌肉,DHS 主要分为神经系统原因、肌肉疾病原因、神经肌肉接头疾病引起等 3 种类型。神经系统原因包括帕金森病、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、颈椎病等;肌肉疾病包括炎性、非炎性肌病,原发性、继发性肌病,慢性炎性脱髓鞘多神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)或其他原因引起的肌病(如放疗后遗症)等;神经肌肉接头疾病包括重症肌无力(myasthenia gravis, MG)、Lambert-Eaton 肌无力综合征等[10]。

2.1　神经系统原因

2.1.1　帕金森病:目前尚未有基础研究探索帕金森病与 DHS 之间如何建立联系,但在报道的病例中提到患者同时存在帕金森病症状及头部下垂症状。Kashihara 等[11]研究发现在 DHS 合并帕金森病时,通过服用左旋多巴可以明显改善帕金森病的症状及头部下垂症状,最终确诊的 15 例 DHS 合并帕金森病的患者中有 11 例疗效显著。通过口服帕金森病治疗药物能够有效缓解帕金森病症状且同时改善头下垂症状,由此可以推测帕金森病可能是引起 DHS 发生的原因之一。

2.1.2　ALS:头部下垂可作为 ALS 早期的罕见症状。Gourie-Devi 等[12]研究了 1981—2000 年间 683 例 ALS 患者,有 9 例在早期表现出了颈伸肌无力的症状,其发生率约为 1.3%,与此同时,其中 5 例患者颈伸肌严重无力的同时还表现出轻度颈屈肌无力。虽然头部下垂症状作为 ALS 的罕见症状出现,但考虑到患者不仅仅表现出头部下垂的症状,其颈伸肌的病变使 ALS 仍不能被完全排除由 DHS 引起。Urata 等[13]报道了 1 例患有 DHS 的 75 岁男性 ALS 患者,经过 2 周的短期强化康复(short and intensive rehabilitation, SHAiR),患者头部下垂症状较前明显好转。此外,部分研究表明颈椎病、脊髓灰质炎等神经系统疾病也可能引起 DHS 的发生[14]。

2.2　肌肉疾病原因

DHS 在多种肌肉疾病中都有可能出现,包括原发性炎性肌病,如多发性肌炎、硬化性肌炎、局灶性肌炎等[15-17],以及原发性非炎性肌病,如免疫介导坏死性肌病、肌源性萎缩等[18-19]。

2.2.1　原发性炎性肌病:原发性炎性肌病可以导致 DHS 的发生,Garcin 等[16]同样报道了 1 例 53 岁的女性患者在 2 个月内出现了进行性的头部下垂,实验室检查包括肌酸激酶均正常,神经功能未受损,抗乙酰胆碱受体抗体阴性,左三角肌肌肉活检提示轻度弥漫性坏死及炎性反应,最终被诊断为硬化性肌炎,在泼尼松治疗 2 周后症状得到明显改善,并在坚持治疗 1 年后彻底恢复。Kastrup 等[15]报道了 1 例因局灶性肌炎导致头部下垂的 74 岁男性患者,该患者颈伸肌、斜方肌萎缩,颈伸肌严重无力,除肌酸激酶升高外其余检查均正常,MR 提示颈伸肌弥漫性肌肉水肿,左侧斜方肌肌肉活检提示局灶性炎性反应,诊断为局灶性肌炎,先后予甲泼尼龙、泼尼松龙联合硫唑嘌呤,同时期理疗治疗,4 个月内肌酸激酶恢复正常,但在持续 2 年治疗后,头部下垂症状未见明显改善。Ivanovski 等[20]报道了 1 例因多发性肌炎导致头部下垂的 71 岁女性,MR 仅提示轻度脊柱炎改变,血清学检查除血清肌酸激酶水平增高(1 609 U/L)外均正常,肌电图未见明显异常,最后通过肱二头肌肌肉组织活检诊断为多发性肌炎,予类固醇、麦考酚酯钠治疗 6 个月后患者头下垂症状明显好转,3 年内病情保持稳定。另外,如面肩胛臂肌营养不良症[21-22]、抗谷氨酸脱羧酶相关的炎性肌病、成人发病的线状肌病[23]、淀粉样变性[24-25]等炎性肌病都能够引起头部下垂症状的出现,虽然在这些肌病中 DHS 都属于罕见症状表现,但仍然不可否认其是能够引起 DHS 的病因之一。

2.2.2　原发性非炎性肌病:原发性非炎性肌病同样可以导致 DHS 的发生。Zenmyo 等[18]报道 1 例 69 岁男性患者,在 2 年内头部下垂症状进行性加重,无神经异常,X 线提示颈椎退行性病变合并前纵韧带骨化,实验室检查包括肌酸激酶正常,未见明显炎性病症,诊断为颈伸肌肌源性萎缩,未行治疗。在 Ueno 等[19]的病例报道中,1 例 60 岁女性患者,神经系统检查显示近端优势肢体和躯干无力,颈伸肌远弱于颈屈肌,肌酸激酶、抗信号识别颗粒抗体升高,二头肌可见纤维化、坏死、变性,病理学符合免疫介导坏死性肌病,该患者在甲泼尼龙脉冲治疗,泼尼松龙联合他克莫司治疗一段时间后,头部下垂症状明显改善。

2.2.3　INEM:1996 年,Katz 等[26]进一步揭示了头部下垂既可以作为疾病症状的一部分出现,也可单独作为一种临床表现,即当仅表现为颈伸肌无力、头部下垂,而神经系统及实验室检查均正常时,该症状被界定为 INEM。INEM 通常仅表现出严重的颈伸肌无力的症状,无颈部疼痛感,具有非特异性肌病特征,同时无明显炎性反应表现。此类患者一般神经检查、其他系统检查、实验室检查均无明显异常,颈椎旁肌肉组织活检通常不能发现炎性反应,红细胞沉降率、C-反应蛋白、肌酸激酶未见明显异常(该检查在炎性肌病中常有异常);Tensilon 检查阴性、乙酰胆碱受体抗体(AchR-Ab)阴性(该检查阳性常见于重症肌无力)。在 Suarez 等[4]和 Katz 等[26]的病例报道中提及患者经泼尼松治疗后未见明显好转。但这并不绝对,Larsen 等[27]报道 1 例患者 X 线、MR 提及脊柱退行性病变,肌酸激酶正常,神经学检查示颈伸肌麻痹,肌电图提示患者有颈伸肌局灶性肌病,这种肌炎几乎很少会出现在 INEM 中,并且患者在服用泼尼松龙(6 个月为 1 周期)3 周期后,颈伸肌恢复正常且在 9 个月随访期间内未复发。Muppidi 等[28]的研究发现,免疫抑制剂似乎能

够提高 INEM 患者的颈部力量,同时还发现肌电图可能存在漏诊局灶性肌炎的可能。Chu 等[29]报道了 1 例 72 岁男性患者,该患者在 2 年内出现进行性抬头困难,无颅脑、神经、自身免疫性疾病,左侧斜方肌显示非特异性肌病,X 线提示颈椎矢状面不平衡,肌电图示颈伸肌肌病改变,患者在口服非甾体类抗炎药、颈托辅助治疗、运动康复治疗 1 年无效后,通过脊椎按摩治疗 6 个月后,几乎纠正了抬头困难并在 6 个月随访期间均保持正常。

2.3　神经肌肉接头疾病　神经肌肉接头疾病中主要包括了重症肌无力、Lambert-Eaton 肌无力综合征以及周围神经病,其中,头部下垂症状作为罕见表现出现在 Lambert-Eaton 肌无力综合征以及周围神经病合并 DHS 的患者中并且激素类药物治疗无效[30]。有关重症肌无力的研究及病例报道较多,Sih 等[31]的研究发现,头部下垂为重症肌无力患者的常见表现,甚至可以是唯一症状,多数患者乙酰胆碱受体结合抗体呈阳性。

2.4　其他疾病　除上述疾病外,部分疾病也能够引起 DHS,例如肉碱缺乏症、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、甘草引起的低血钾症、低钾性肌病、系统性硬化症等疾病[32-38],凡是符合 DHS 症状描述的都能将其归为 DHS。

鉴于 DHS 的病因及机制复杂,不论是神经系统疾病、原发性/继发性炎性肌病或非炎性肌病、神经肌肉接头疾病,不论是早期、晚期、常见、罕见症状,凡是能够影响到患者颈椎曲度发生变化使颈伸肌出现无力迫使头部下垂,均可能导致 DHS[39]。目前对于 DHS 的分类较为局限,更多文献将 DHS 按照合并的疾病进行分类,这有很明显的弊端,合并的疾病多会导致 DHS 的分类变的混乱无序,有些合并疾病或许只有个案报道且诊断未必确切。正因 DHS 病因及其分类尚不准确,有关于这方面的文献研究较为孱弱,对于 DHS 病因及分类的研究仍需深入,随着更多病例的报道和研究的发展,简单将病例汇总在一起形成 DHS 的分类将被优化。

3　DHS 的诊断与治疗

3.1　诊断　对于 DHS 的诊断,目前尚无明确的指南或标准,多数根据临床症状结合相关检查排除后进行诊断。Sano 等[40]研究发现了一种叫做俯卧位颈椎伸展试验(prone position cervical extension test)的新型诊断 DHS 方式,其敏感度和特异度达 91% 和 100%,但该试验仍缺乏一定数据支持,需进一步观察。笔者通过对诸多病例报道文献的总结,结合 Drain 等[1]和 Sharan 等[7]的研究,得出一套较为完整的诊断流程,见图 1。

3.2　治疗　目前针对于 DHS 的治疗不少病理报道及文献中都有提及,主要通过药物治疗、物理治疗(针灸、推拿、康复治疗等)、手术治疗,但是尚未有明确系统的治疗方案报道。

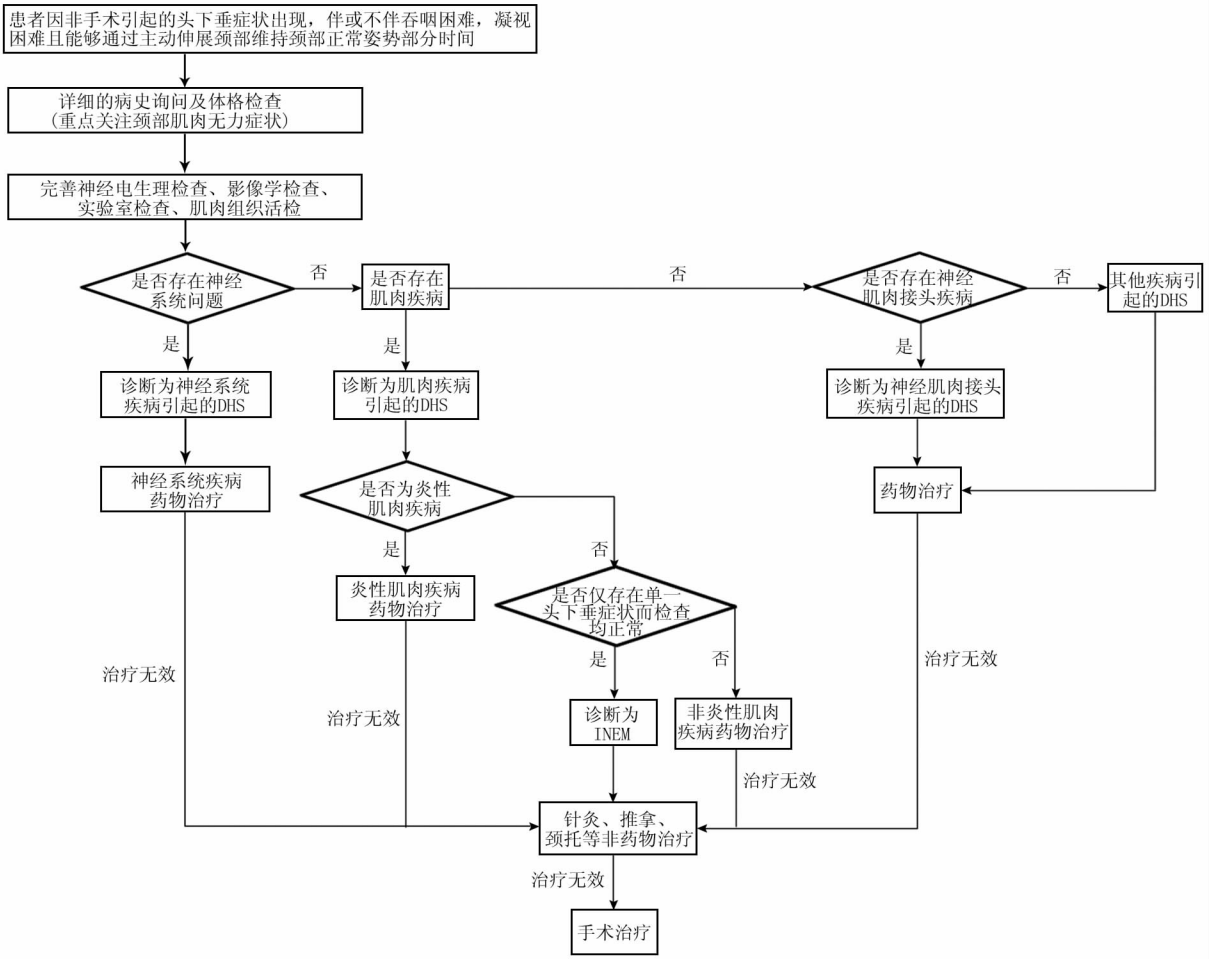


图 1　垂头综合征(DHS)诊断流程图

DHS 首选非手术治疗,非手术治疗包括药物治疗和物理治疗。有研究发现通过服用激素类药物,例如甲泼尼龙、泼尼松龙能够有效缓解甚至治愈 DHS[26-27],另外有研究发现免疫球蛋白也能改善 DHS 的头部下垂症状[15]。Funao 等[41]报道 1 例通过度洛西汀有效改善 DHS 患者颈部疼痛、凝视困难、步态障碍等问题的案例。药物类型的选择主要考虑并遵循 DHS 合并的疾病的用药方法,如 DHS 合并肌炎类肌病主要通过激素类药物治疗,进而改善局部炎性反应缓解 DHS 的症状;若患者合并帕金森病,则选择口服左旋多巴,以缓解帕金森病的症状及头部下垂的症状。虽然部分情况下 DHS 能够通过药物治疗得到缓解和控制甚至治愈,但仍有不少研究发现药物治疗对 DHS 没有任何疗效[4]。单纯通过物理治疗 DHS 的成功案例极少,Chu 等[29]通过脊椎按摩使 DHS 患者头部下垂症状得到改善,Mori 等[42]报道了 1 例基于运动康复理念对患者行运动康复物理治疗后患者颈部不适及前倾症状较前改善。Isogai 等[43]研究了 SHAiR 治疗 DHS 患者的水平凝视功能障碍,结果发现 SHAiR 的有效率达 73%,说明其作为非手术治疗的一种手段,有进一步研究的意义和价值。其余文献中关于使用颈托辅助、针灸、按摩治疗 DHS 并未获得令人满意的疗效[44]。

当非手术治疗效果不佳时,通常选择进行手术治疗,手术治疗 DHS 是目前矫正效果最好、综合疗效最佳的治疗方法[10,45-46],常通过颈椎融合术或颈胸椎融合术或者前后路固定[47-48],改善患者颈部颈椎屈曲角度,使患者能够抬头并且改善部分生活能力,Li 等[49]通过胸锁乳突肌松解术和环向颈椎融合术治疗了 1 例 64 岁患有 DHS 的 PD 患者。除此之外,Farshad 等[50]发明了一种新的手术方案——枕骨固定术(occipitopexy),这种手术方式将枕骨固定至上胸椎以此来改善患者的水平凝视能力。研究表明单纯的颈椎融合术失败率高达 71%[45],另外手术治疗容易引起诸多并发症,例如术后感染、吞咽困难[51]、肺炎、呼吸窘迫综合征、败血症、声带麻痹[52]等,且术后复发率较高。尽管如此,手术治疗作为 DHS 的最后矫正手段,仍有其重要意义且仍旧是临床治疗效果最佳的治疗手段。

4　小结与展望

垂头综合征是一种罕见疾病,虽然目前有一定数量关于本疾病的文献,但还没有系统化的指南或临床随机试验来指导该疾病的标准化治疗。垂头综合征的病因复杂,尚未有研究能够明确该病的病因及发病机制,多数文献通过列举病例进行病因总结分析和讨论。复杂的病因使该疾病在临床中难以及时诊断,无法鉴别垂头综合征与其他系统疾病,甚至可能出现因实验室检查或专科检查无明显异常而误诊、漏诊,导致病情的延误。

病因及发病机制不确切给垂头综合征治疗带来了巨大的困难,非手术治疗包括药物治疗及物理疗法(针灸、推拿、手法治疗、颈托等辅助治疗)作为治疗垂头综合征的首选方案,并未取得突破性的进展,非手术治疗的治疗效果好坏参半,并不如意。手术作为治疗垂头综合征的最后手段,通常只在非手术治疗完全无效且病情加重时才推荐,虽然其矫正效果突出,但是其手术失败率极高及诸多术后并发症,因此并不推荐手术治疗作为垂头综合征的首要治疗手段。垂头综合征目前被认定为是一种年龄相关性疾病,随着我国人口老龄化,该疾病在未来或许会有更多的报道,我国对于该疾病的关注度较低,认知亦不足,在临床上是一个亟待解决的棘手问题,垂头综合征的诊断条件需进一步完善,其病因及发病机制仍需深入研究,其治疗方法仍需进一步探索。

参考文献

[1] Drain JP, Virk SS, Jain N, et al. Dropped head syndrome: A systematic review[J]. Clin Spine Surg, 2019, 32(10): 423-429. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000811.

[2] Endo K, Sawaji Y, Aihara T, et al. Eight cases of sudden-onset dropped head syndrome: Patient series[J]. J Neurosurg Case Lessons, 2021, 2(22): CASE21177. DOI: 10.3171/CASE21177.

[3] Endo K, Kudo Y, Suzuki H, et al. Overview of dropped head syndrome (Combined survey report of three facilities)[J]. J Orthop Sci, 2019, 24(6): 1033-1036. DOI: 10.1016/j.jos.2019.07.009.

[4] Suarez GA, Kelly Jr. The dropped head syndrome[J]. Neurology, 1992, 42(8): 1625-1627. DOI: 10.1212/wnl.42.8.1625.

[5] Quinn N. Disproportionate antecollis in multiple system atrophy[J]. Lancet, 1989, 1(8642): 844.

[6] Endo K, Nishimura H, Sawaji Y, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with dropped head syndrome[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2024, 49(6): 385-389. DOI: 10.1097/BRS.0000000000004841.

[7] Sharan AD, Kaye D, Charles WM, et al. Dropped head syndrome: etiology and management[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2012, 20(12): 766-774. DOI: 10.5435/JAAOS-20-12-766.

[8] Jaster JH, Bertorini TE, Swims MP, et al. Dropped head syndrome[J]. Neurology, 1997, 48(2): 551-552.

[9] Endo K, Matsubayashi J, Sawaji Y, et al. Histopathological characteristics of cervical extensor tissue in patients with dropped head syndrome[J]. Eur J Med Res, 2021, 26(1): 135. DOI: 10.1186/s40001-021-00605-8.

[10] Brodell JD, Sulovari A, Bernstein DN, et al. Dropped head syndrome: An update on etiology and surgical management[J]. JBJS Rev, 2020, 8(1): e0068. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.19.00068.

[11] Kashihara K, Ohno M, Tomita S. Dropped head syndrome in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2006, 21(8): 1213-1216. DOI: 10.1002/mds.20948.

[12] Gourie-Devi M, Nalini A, Sandhya S. Early or late appearance of "dropped head syndrome" in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(5): 683-686. DOI: 10.1136/jnnp.74.5.683.

[13] Urata R, Igawa T, Suzuki A, et al. The short and intensive rehabilitation (SHAiR) program improves dropped head syndrome caused by amyotrophic lateral sclerosis: A case report[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(3): 452. DOI: 10.3390/medicina58030452.

[14] Nakanishi K, Taneda M, Sumii T, et al. Cervical myelopathy caused by dropped head syndrome. Case report and review of the literature[J]. J Neurosurg Spine, 2007, 6(2): 165-168. DOI: 10.3171/spi.2007.6.2.165.

[15] Kastrup A, Gdynia HJ, Nagele T, et al. Dropped head syndrome due to steroid responsive focal myositis: A case report and review of the literature[J]. J Neurol Sci, 2008, 267(1-2): 162-165. DOI: 10.1016/j.jns.2007.09.042.

[16] Garcin B, Lenglet T, Dubourg O, et al. Dropped head syndrome as a presenting sign of scleromyositis[J]. J Neurol Sci, 2010, 292(1-2): 101-103. DOI: 10.1016/j.jns.2010.02.015.

[17] Akiyama M, Kaneko Y, Saito S, et al. A case of dropped head syndrome due to focal myositis that worsened with cellulitis and improved only by treatment of cellulitis[J]. Mod Rheumatol Case Rep, 2021, 5(2): 431-436. DOI: 10.1080/24725625.2021.1899381.

[18] Zenmyo M, Abematsu M, Yamamoto T, et al. Dropped head syndrome due to myogenic atrophy: A case report of surgical treatment[J]. Diagn Pathol, 2011, 6: 9. DOI: 10.1186/1746-1596-6-9.

[19] Ueno T, Suzuki C, Nishino I, et al. Dropped head syndrome caused by immune-mediated necrotizing myopathy[J]. Intern Me, 2019, 58(22): 3343-3344. DOI: 10.2169/internalmedicine.2930-19.

[20] Ivanovski T, Davila GP, Olive PM, et al. Dropped head syndrome as initial and predominant manifestation of inflammatory myopathy[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(6): e233385. DOI: 10.1136/bcr-2019-233385.

[21] Kazakov VM, Bogorodinsky DK, Znoyko ZV, et al. The facio-scapulo-limb (or the facioscapulohumeral) type of muscular dystrophy. Clinical and genetic study of 200 cases[J]. Eur Neurol, 1974, 11(4): 236-260. DOI: 10.1159/000114323.

[22] Ichikawa Y, Yamada H, Motoyoshi Y, et al. Abnormal head drooping in facioscapulohumeral muscular dystrophy[J]. Rinsho Shinkeigaku, 1996, 36(3): 503-506.

[23] Lomen HC, Simmons ML, Dearmond SJ, et al. Adult-onset nemaline myopathy: Another cause of dropped head[J]. Muscle Nerve, 1999, 22(8): 1146-1150.

[24] Chuquilin M, Al LM. Primary amyloidosis presenting as "dropped head syndrome"[J]. Muscle Nerve, 2011, 43(6): 905-909. DOI: 10.1002/mus.22049.

[25] Laurent C, Aouizerate J, Hourdille A, et al. Dropped head syndrome with proximal myopathy revealing AL amyloidosis[J]. Joint Bone Spine, 2018, 85(6): 779-781. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.03.011.

[26] Katz JS, Wolfe GI, Burns DK, et al. Isolated neck extensor myopathy: A common cause of dropped head syndrome[J]. Neurology, 1996, 46(4): 917-921. DOI: 10.1212/wnl.46.4.917.

[27] Larsen H, Bogaard PW, Oppel L. A case of isolated neck extensor myopathy responding favorably to immunotherapy[J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2013, 15(2): 73-76. DOI: 10.1097/CND.0000000000000015.

[28] Muppidi S, Saperstein DS, Shaibani A, et al. Isolated neck extensor myopathy: Is it responsive to immunotherapy[J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2010, 12(1): 26-29. DOI: 10.1097/CND.0b013e3181d4a515.

[29] Chu EC, Wong AY, Lin AF. Isolated neck extensor myopathy associated with cervical spondylosis: A case report and brief review[J]. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, 2020, 13: 1179544120977844. DOI: 10.1177/1179544120977844.

[30] Rácz A, Giede JA, Schramm A, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting with a "dropped head syndrome" and associated with antibodies against N-type calcium channels[J]. Neurol Sci, 2013, 34(7): 1253-1254. DOI: 10.1007/s10072-012-1206-7.

[31] Sih M, Soliven B, Mathenia N, et al. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis[J]. Muscle Nerve, 2017, 56(3): 441-444. DOI: 10.1002/mus.25526.

[32] Vengalil S, Preethish-Kumar V, Polavarapu K, et al. Fatty acid oxidation defects presenting as primary myopathy and prominent dropped head syndrome[J]. Neuromuscul Disord, 2017, 27(11): 986-996. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.08.004.

[33] Askmark H, Olsson Y, Rossitti S. Treatable dropped head syndrome in hypothyroidism[J]. Neurology, 2000, 55(6): 896-897. DOI: 10.1212/wnl.55.6.896-a.

[34] Rymanowski JV, Twydell PT. Treatable dropped head syndrome in hyperparathyroidism[J]. Muscle Nerve, 2009, 39(3): 409-410. DOI: 10.1002/mus.21092.

[35] Ota K, Koseki S, Ikegami K, et al. Dropped head syndrome as first manifestation of primary hyperparathyroid myopathy[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2018, 58(3): 193-197. DOI: 10.5692/clinicalneurol.cn-001125.

[36] Yoshida S, Takayama Y. Licorice-induced hypokalemia as a treatable cause of dropped head syndrome[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2003, 105(4): 286-287. DOI: 10.1016/s0303-8467(03)00042-8.

[37] Taniguchi K, Okino I, Yamamoto N, et al. Two cases with dropped head syndrome caused by hypokalemic myopathy[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2011, 51(2): 110-113. DOI: 10.5692/clinicalneurol.51.110.

[38] Shimada T, Higashida KM, Akiyama M, et al. Dropped head in systemic sclerosis: A case based review[J]. Rheumatol Int, 2022, 42(8): 1483-1489. DOI: 10.1007/s00296-021-04942-z.

[39] Liao JP, Waclawik AJ, Lotz BP, et al. Myopathic dropped head syndrome: An expanding clinicopathological spectrum[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2007, 86(12): 970-976. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181588331.

[40] Sano H, Endo K, Sawaji Y, et al. A novel diagnostic examination for dropped head syndrome (DHS) (Prone position cervical extension test; DHS test)[J]. J Orthop Sci, 2024, 29(5): 1179-1182. DOI: 10.1016/j.jos.2023.09.003.

[41] Funao H, Isogai N, Ishii K. The potential efficacy of serotonin noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine in dropped head syndrome: A case report and review of the literature[J]. Heliyon, 2020, 6(8): e04774. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04774.

[42] Mori T, Mataki K, Shimizu Y, et al. Dropped head syndrome treated with physical therapy based on the concept of athletic rehabilitation[J]. Case Rep Orthop, 2020, 2020: 8811148. DOI: 10.1155/2020/8811148.

[43] Isogai N, Ishii K, Igawa T, et al. Radiographic outcomes of the short and intensive rehabilitation (SHAiR) program in patients with dropped head syndrome[J]. JB JS Open Access, 2023, 8(3): e23.00016. DOI: 10.2106/JBJS.OA.23.00016.

(下转 116 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 022

综　述

核因子 E2 相关因子 2 介导铁死亡在新生儿缺氧缺血性脑病中的研究进展

唐佳欣,方成志综述　张丙宏审校

基金项目: 湖北省自然科学基金(WJ2019M184)
作者单位: 430060　武汉大学人民医院新生儿科
通信作者: 张丙宏, E-mail: zbhong6288@ whu. edu. cn

【摘　要】 新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是一种新生儿常见疾病,其致残率和致死率极高,且缺乏特异的治疗方法。HIE 的重要机制是活性氧(ROS)大量生成与抗氧化能力缺失所致的氧化应激。铁死亡作为一种由铁依赖性脂质过氧化和 ROS 积累引起的程序性细胞死亡,在 HIE 的发生发展中发挥重要作用。核因子 E2 相关因子 2(NRF2)是人体氧化应激反应的主要调控因子,大量研究表明 NRF2 调控多种与脑铁代谢和铁死亡相关的基因,提示 NRF2 可能抑制 HIE 中铁死亡。因此,文章通过铁死亡、HIE 和 NRF2 三者之间的联系就 NRF2 在 HIE 中的保护作用进行综述。

【关键词】 新生儿缺氧缺血性脑病;铁死亡;核因子 E2 相关因子 2;脂质过氧化物
【中图分类号】 R722.1　　【文献标识码】 A

Research progress on NRF2-mediated ferroptosis in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Tang Jiaxin, Fang Chengzhi, Zhang Binghong. Departments of Neonatology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, *China*

Funding program: Hubei Provincial Natural Science Foundation (WJ2019M184)

Corresponding author: Zhang Binghong, E-mail: zbhong6288@ whu. edu. cn.

【**Abstract**】 Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a common neonatal disease with high rates of disability and mortality, lacking specific therapeutic approaches. The critical mechanism of HIE involves oxidative stress induced by the excessive generation of reactive oxygen species (ROS) and diminished antioxidant capacity. Ferroptosis, a form of programmed cell death triggered by iron-dependent lipid peroxidation and ROS accumulation, plays a significant role in the development of HIE. Nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2) is the main regulator of oxidative stress response in humans, and extensive studies have shown that NRF2 regulates a variety of genes related to brain iron metabolism and ferroptosis, suggesting its potential to inhibit iron-induced cell death in HIE. Therefore, this review focuses on the protective role of NRF2 in HIE by elucidating the interplay among ferroptosis, HIE, and NRF2.

【**Key words**】 Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; Ferroptosis; Nuclear factor E2-related factor 2; Lipid peroxide

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是因围产期血氧供应不足导致的新生儿缺氧缺血性脑损伤,是造成新生儿致残、致死的主要原因之一[1]。发达国家 HIE的发病率为 1‰ ~ 8‰,而在发展中国家可高达 26‰[2]。约 25% 的 HIE 患儿会遗留长期神经发育后遗症,如智力低下、癫痫、脑瘫和学习障碍等,给家庭带来了巨大的经济和心理负担[1]。研究表明,缺氧导致的氧化应激在 HIE 发生发展中起重要作用[3]。氧化应激引发的脂质过氧化、线粒体功能障碍、神经炎性反应和细胞死亡是导致脑损伤的重要因素。因此,减轻氧化应激引起的神经损伤对防治 HIE 具有重要意义。

铁死亡是一种程序性细胞死亡,其特征是铁依赖性脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)过量积累[4]。铁死亡作为一种独特的细胞死亡途径,与氧化应激有共同的分子机制[5]。但铁死亡中的氧化应激过程很复杂,受多种因素的调节[6]。其中核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, NRF2)是参与调节人体抗氧化应激防御系统的主要转录因子,并且通过调控多种与铁代谢和铁死亡相关的基因抑制铁死亡[7]。因此,NRF2 可能通过调控铁死亡发挥抗氧化作用来减轻 HIE 的神经损伤。文章就铁死亡与 HIE 之间关系、铁死亡在 HIE 中的作用机制进行综述,并深入探讨 NRF2 在 HIE 发生发展中的分子机制及其靶向治疗效果,为 HIE 的防治提供新的思路。

1　铁死亡与 HIE

铁死亡由 Dixon 等[8]于 2012 年提出，是一种由脂质过氧化驱动的铁依赖性细胞死亡，其在形态、生化和基因等方面与凋亡、坏死、自噬和焦亡等细胞死亡方式均有所不同。在形态学上，线粒体体积明显变小，双层膜密度增加，内膜形成的嵴减少或消失，以及线粒体外膜破裂[5, 9]；在生化水平上，细胞内铁积累，谷胱甘肽（glutathione，GSH）被耗尽和谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）活性下降或失活[10]；从基因层面来看，铁死亡受到多种基因调控，包括铁代谢紊乱、氧化应激、脂质代谢等，这些都会导致 LPO 堆积，扰乱机体的氧化还原平衡，引发铁死亡[7]。

铁在神经系统的发育中至关重要，但过量的铁会导致细胞发生损伤[11]。非转铁蛋白结合铁（non-transferrin bound iron，NTBI）作为以非转铁蛋白形式存在的游离铁，可通过芬顿（Fenton）反应产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），在细胞内引起氧化损伤，诱导铁死亡[4]。在非铁超载条件下，健康个体的血液很少发现 NTBI[12]。一项临床研究发现，HIE 患儿脑脊液及血液中存在大量 NTBI[13]。同时，在 HIE 动物模型中观察到与铁死亡相一致的形态学证据，即线粒体萎缩和膜密度增加，而给予铁死亡抑制剂褪黑素后可以减少细胞死亡[14]。研究发现缺氧缺血（hypoxia ischemic，HI）可显著上调高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box 1 protein，HMGB1），诱导线粒体损伤和神经炎性反应，进而导致神经元死亡，抑制 HMGB1 能够通过减轻氧化应激和线粒体损伤，减少 HI 大鼠神经元铁死亡和皮质神经元损伤[15]。此外，脂质运载蛋白 2（LCN2）被鉴定为与 HIE 相关的关键基因，并通过激活 NF-κB/STAT3 通路促进 HI 后新生大鼠铁死亡[16]。以上证据提示在 HIE 脑损伤过程中存在铁死亡的发生。

2　HIE 中铁死亡的发生机制

HIE 引起铁死亡的发生机制主要涉及以下几个方面：铁代谢紊乱、脂质代谢异常以及 GSH 耗竭和 GPX4 失活，见图 1。

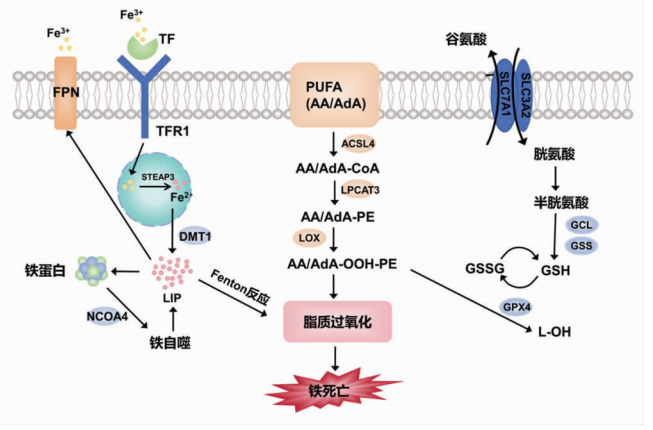


图 1　铁死亡的主要机制示意图

2.1　铁代谢紊乱　铁是体内重要的微量元素。食物中的铁以 Fe^{3+} 形式为主，但人体只能吸收利用 Fe^{2+}[10]。转铁蛋白（transferrin，TF）作为胞外游离铁的搬运者，捕获胞外游离的 Fe^{3+} 后，与细胞膜上的转铁蛋白受体（transferrin receptor，TFR）结合进入细胞，在细胞内前列腺六跨膜上皮抗原 3（six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3，STEAP3）的作用下被还原为 Fe^{2+}。部分 Fe^{2+} 被二价金属转运蛋白 1（divalent metal transporter 1，DMT1）转移至细胞质中的不稳定铁池（labile iron pool，LIP）内储存，余下的 Fe^{2+} 被膜铁转运蛋白（ferroportin，FPN）氧化成 Fe^{3+} 转出细胞，继续参与体内铁的再循环[6]。在生理状态下，LIP 可以保持动态平衡。

核受体共激活因子 4（nuclear receptor coactivator 4，NCOA4）可特异性结合铁蛋白重链 1（ferritin heavy chain 1，FTH1），将铁结合的铁蛋白传递给自噬体中进行降解并释放游离铁[17]。脑出血后，通过上调 NCOA4 来促进铁蛋白自噬，过度的自噬会增加溶酶体中 FTH1 的破坏，在 Fenton 反应过程中释放 Fe^{2+}，最终导致铁死亡[18]。最新研究发现，在缺氧联合异丙酚诱导的生后第 7 天大鼠中，观测到 NCOA4 表达增加[19]。HI 后，脑组织中的酸性环境可以抑制铁与转铁蛋白的结合，导致铁从结合蛋白中释放出来，造成铁超载引发铁死亡[20]。研究表明，HI 后新生大鼠的血清、大脑皮质和海马中均可观察到铁的快速积累[11, 21]。此外，在 HIE 动物模型中，TFR 等铁代谢相关蛋白的表达显著增强[11, 22-23]，导致脑细胞对铁的输入和储存障碍，进而导致脑组织游离 Fe^{2+} 的增加和铁超载。

2.2　脂质代谢异常　LPO 堆积被认为是铁死亡的标志性事件之一[24]。大脑中富含多不饱和脂肪酸（poly-unsaturated fatty acid，PUFA），而与饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸相比，PUFA 更易被过氧化形成 LPO。PUFA 主要是花生四烯酸（arachidonic acid，AA）和肾上腺酸（adrenoic acid，AdA），可在长链脂酰辅酶 A 合成酶 4（acyl-CoA synthetase long chain family member 4，ACSL4）的作用下催化乙酰辅酶 A 形成 AA/AdA-CoA 衍生物，再经过溶血卵磷脂酰基转移酶 3（lysophosp-hatidylcholine acyltransferase 3，LPCAT3）的催化与磷脂酰乙醇胺反应，生成产物 AA/AdA-PE[20]。该反应产物通过脂氧合酶（lipoxygenase，LOX）作用方式形成过氧化物 AA/AdA-OOH-PE 等。AA/AdA-OOH-PE 是诱导铁死亡的关键磷脂，当其水平超过还原系统的极限时，会诱导铁死亡[5]。

与成年人大脑相比，新生儿大脑具有高耗氧率、高浓度的 PUFA和低浓度的抗氧化剂，使其对氧化损伤特别敏感[25]。事实上，HI 后大脑中产生大量的 ROS 攻击 PUFA 并导致 LPO 堆积。与存活婴儿比较，死亡的窒息婴儿中 LPO 浓度更高，且 LPO 升高诊断 HIE 的敏感度为 89%，特异度为 96%[26]。研究发现，出生后第 7 天大鼠在 HI 后 72 h 的 ROS 表达显著增加，而连续腹腔注射铁死亡抑制剂 3 d 后，ROS 表达显著降低[23]。MDA 作为脂质过氧化的最终产物能反映组织过氧化程度。围产期窒息婴儿的脐带血和出生后 48 h 血液中 MDA 水平显著升高，且 MDA 浓度与脑损伤程度呈正相关[27]，提示新生儿 HIE 与脂质过氧化有关。此外，研究表明 ACSL4 作为启动和执行铁

死亡的重要组成部分,其敲低可发挥抗铁死亡的保护作用[28]。研究发现,在 HIE 动物模型中,MDA 和 ACSL4 表达明显升高[29]。

2.3　System Xc-GSH-GPX4 氧化还原失衡　胱氨酸/谷氨酸反向转运体(System Xc)是细胞内重要的抗氧化体系,是溶质载体家族 3 成员 2(solute carrier family 3 member 2,SLC3A2)和溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11,SLC7A11)二聚体组成的跨膜氨基酸转运体,以 1∶1的比例将细胞外胱氨酸和细胞内谷氨酸互换[20]。胱氨酸被摄取后经胱氨酸还原酶还原为半胱氨酸,在谷氨酸—半胱氨酸连接酶(gluta-mate-cysteine ligase,GCL)的催化作用下生成 γ-谷氨酰半胱氨酸,再在谷胱甘肽合成酶(glutathione synthase,GSS)的催化作用下与甘氨酸结合生成 GSH[24]。GPX4 以 GSH 为辅助因子,能够催化有毒的脂质氢过氧化物(L-OOH)还原为无毒的脂质醇(L-OH)排出体外,保护细胞免受氧化应激的伤害,进而阻止脂质过氧化的连锁反应[5]。

细胞外谷氨酸水平异常增加和抑制 SLC7A11 表达水平均可导致 System Xc 功能无法正常发挥,抑制胱氨酸的摄取,降低细胞内 GSH 水平和 GPX4 活性,进一步导致 LPO 过量蓄积,促发铁死亡[20]。谷氨酸毒性在 HIE 的神经细胞死亡中起着重要作用[30]。在脑 I/R 模型中,脑损伤后大鼠脑细胞外谷氨酸浓度显著升高。同时,在中重度 HIE 新生儿脑脊液、基底节和丘脑等部位中检测到高水平的谷氨酸[31]。此外,大量研究证明,在体内和体外 HIE 模型中,GSH、SLC7A11 和 GPX4 的水平显著降低[22-23]。而使用铁抑制剂 Liproxstatin-1 可以有效提高 HIE 模型大鼠脑组织中 System Xc 的活性[23, 32],抑制脂质过氧化水平和铁死亡,改善缺氧缺血性脑损伤。

3　靶向 NRF2 治疗 HIE

3.1　NRF2 对抗 HIE 神经损伤的分子机制　NRF2 是体内抗氧化反应的主要转录因子,属于碱性亮氨酸拉链家族[7]。正常生理条件下,NRF2 与胞质 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(kelch-1ike ECH-associated protein 1,Keap1)结合,通过泛素—蛋白酶体途径被降解。当细胞受到氧化应激刺激时,NRF2 与 Keap1 解离并转移到细胞核中,与小肌腱膜纤维肉瘤蛋白形成异源二聚体,并识别结合抗氧化反应元件,激活醌氧化还原酶 1(quinone oxi-doreductase 1,NQO1)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)等的转录,以维持机体氧化还原平衡[10]。体内和体外研究表明,在 HI 诱导损伤的急性期,NRF2 的核转位被促进,NRF2、HO-1 和 NQO1 的蛋白表达上调[33]。

研究发现,NRF2 敲除加剧了新生小鼠 HI 损伤诱导的脑梗死、脑细胞凋亡、大脑炎性反应和脑氧化应激[34]。在 HIE 动物模型中,发现脑组织中 NRF2、抗凋亡因子 BCL-2 表达水平降低,促凋亡因子 Caspase-3 和 BAX 表达升高,给予 NRF2 抑制剂 ML385 后,上述结果逆转,提示激活 NRF2 信号通路可缓解细胞凋亡,在 HI 后新生大鼠脑组织中发挥神经保护作用[35]。NF-κB是细胞中重要的核转录因子,NF-κB 激活导致更多炎性因子的释放,包括 IL-6、IL-1β、TNF-α[36]。研究发现,HIE 新生儿出生后 24 h 内血浆中 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平升高与 MR 显示的脑损伤恶化有关[37]。染料木黄酮可通过激活 NRF2 抑制 NF-κB 的核转位,使 NF-κB 水平下降,IL-6、IL-1β、TNF-α 的表达下调,减弱氧化应激和神经炎性反应,在 HIE 中发挥神经保护作用[38]。绿原酸作为一种酚类抗氧剂,通过激活 Sirt1 调节 NRF2,降低核内 NF-κB 水平,减少炎性反应和氧化应激,改善 HI 后新生大鼠的长期学习和认知功能[36]。此外,NRF2 的表达水平与铁死亡的敏感性直接相关,上调 NRF2 能够抑制铁死亡[10]。在铁死亡途径中级联或相互作用的大多数酶和蛋白质,如铁代谢相关蛋白 TFR1、FPN、FTH1 和氨基酸代谢相关蛋白 SLC7A11、GCL、GSS、GPX4、GSH-Px 等都是由 NRF2 的抗氧化反应元件调节[7]。研究发现,HI 后新生大鼠 NRF2 表达在使用铁死亡抑制剂后显著增加,提示 NRF2 可能在 HI 后新生大鼠的铁死亡过程中发挥重要调节作用[23]。

3.2　激活 NRF2 抑制铁死亡治疗 HIE　靶向 NRF2 代表了减轻铁死亡敏感性的可行策略。维生素 D 能有效改善 HI 后的脑损伤和线粒体损伤,增加 NRF2 和 HO-1 表达,导致 GPX4、SOD、GSH 水平升高,MDA 和 ROS 含量降低,表明维生素 D 可能通过激活 NRF2/HO-1 信号通路抑制铁死亡,对 HI 后新生大鼠产生神经保护作用[39]。白藜芦醇是一种非类黄酮多酚化合物,能减轻 HI 后的脑萎缩、记忆损伤和认知障碍,上调 NRF2 和 GPX4 的表达,并降低铁含量和 MDA 浓度,通过 SIRT1/NRF2/GPX4 信号通路抑制 ROS 诱导的铁死亡,对 HI 后新生大鼠产生神经保护作用[40]。杜鹃素(Farrerol,FA)是杜鹃花的一种有效活性成分,具有广泛的药理作用,FA 能够改善 HI 后脑功能缺损,降低脑水肿和梗死体积,减少 Fe^{2+}、MDA 和 ROS 含量,同时增加 GSH-Px、SOD 含量以及 NRF2、HO-1、SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达,而 NRF2 抑制剂 ML385 可逆转以上结果并逆转 FA 的神经保护作用,表明 FA 通过激活 NRF2/HO-1 信号通路来抑制氧化应激和铁死亡,对 HI 后新生大鼠产生神经保护作用[41]。梓醇(Catalpol)是地黄的主要活性成分之一,具有抗氧化和神经保护作用,Catalpol 能减轻 HI 后的脑损伤,激活 NRF2 并抑制铁死亡相关蛋白 TFRC 和 GLS2,抑制 GSH 稳态相关的 GPX4、SLC7A11、SLC3A2、GCL 和 GSS 蛋白水平,并下调 MDA 水平,上调 GSH、SOD 水平,而铁死亡激活剂 Erastin 能逆转以上结果,表明 Catalpol 可能通过激活 NRF2 信号通路来减轻氧化应激和铁死亡,对 HI 后新生大鼠产生神经保护作用[42]。红花黄色素(Carthamin yellow)是从红花中提取的化合物,具有抗氧化和抗炎作用,可减少 Fe^{2+} 和 MDA 水平以及 PTGS2 和 ACSL4 表达,增加 SOD 和 GSH 水平以及 GPX4 和 FTH1 表达,通过抑制 NRF2/Keap-1 信号通路来减弱海马神经元铁死亡,对 HI 后新生大鼠产生神经保护作用[29]。同时,铁死亡抑制剂褪黑素能改善 HI 后的记忆和长期学习能力,增加 GSH 表达水平,通过 AKT/NRF2/GPX4 信号通路改善 HI 后新生大鼠的神经元铁死亡[14]。

综上所述,在 HIE 体内外模型中,通过激活 NRF2 信号通路来减轻神经元损伤和铁死亡,可达到治疗 HIE 脑损伤的作用。

4　小结与展望

NRF2 介导的铁死亡在 HIE 中扮演着重要角色。经上述诸多研究发现,激活 NRF2 可以控制铁代谢、调节脂质过氧化并直接调控抗氧化酶 GPX4,有效抑制铁死亡,减轻 HIE 脑损伤,为 HIE 的治疗提供了新的策略。然而,目前关于 NRF2 作用于 HIE 的具体靶点大多局限于动物实验及细胞层面,未来需要开展更多关于 HIE 患者的多中心、前瞻性的临床研究,积极探索 NRF2 是否可以成为抑制 HIE 中铁死亡的突破点,为后期研发抗 HIE 的新药提供新的线索。

参考文献

[1] AfifiI J, Shivanand S, Wintermark P, et al. Quality improvement and outcomes for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: obstetrics and neonatal perspectives [J]. Semin Perinatol, 2024, 48(3): 151904. DOI:10.1053/j.semperi.2024.151904.

[2] You Q, Lan XB, Liu N, et al. Neuroprotective strategies for neonatal hypoxic-ischemic brain damage: Current status and challenges [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 957: 176003. DOI:10.1016/j.ejphar.2023.176003.

[3] Baldari B, De Simone S, Cipolloni L, et al. Oxidative stress markers in human brain and placenta may reveal the timing of hypoxic-ischemic injury: Evidence from an immunohistochemical study [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15):12221. DOI:10.3390/ijms241512221.

[4] Imoto S, Sawamura T, Shibuya Y, et al. Labile iron, ROS, and cell death are prominently induced by haemin, but not by non-transferrin-bound iron [J]. Transfus Apher Sci, 2022, 61(2): 103319. DOI:10.1016/j.transci.2021.103319.

[5] Sun Y, Xia X, Basnet D, et al. Mechanisms of ferroptosis and emerging links to the pathology of neurodegenerative diseases[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:904152. DOI:10.3389/fnagi.2022.904152.

[6] Li J, Jia BW, Cheng Y, et al. Targeting molecular mediators of ferroptosis and oxidative stress for neurological disorders [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:3999083. DOI:10.1155/2022/3999083.

[7] Yan R, Lin B, Jin W, et al. NRF2, a superstar of ferroptosis [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(9): 1739. DOI:10.3390/antiox12091739.

[8] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072. DOI:10.1016/j.cell.2012.03.042.

[9] Ren S, Chen Y, Wang L, et al. Neuronal ferroptosis after intracerebral hemorrhage [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 966478. DOI:10.3389/fmolb.2022.966478.

[10] Gao X, Hu W, Qian D, et al. The mechanisms of ferroptosis under hypoxia [J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(7): 3329-3341. DOI:10.1007/s10571-023-01388-8.

[11] Tan XY, Zhang T, Ding XJ, et al. Iron overload facilitates neonatal hypoxic-ischemic brain damage via SLC7A11-mediated ferroptosis [J]. J Neurosci Res, 2023, 101(7): 1107-1124. DOI:10.1002/jnr.25184.

[12] Grange C, Lux F, Brichart T, et al. Iron as an emerging therapeutic target in critically ill patients [J]. Crit Care, 2023, 27(1): 475. DOI:10.1186/s13054-023-04759-1.

[13] Shouman BO, Mesbah A, Aly H. Iron metabolism and lipid peroxidation products in infants with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. J Perinatol, 2008, 28(7): 487-491. DOI:10.1038/jp.2008.22.

[14] Gou ZX, Su XJ, Hu X, et al. Melatonin improves hypoxic-ischemic brain damage through the Akt/Nrf2/Gpx4 signaling pathway [J]. Brain Res Bull, 2020, 163: 40-48. DOI:10.1016/j.brainresbull.2020.07.011.

[15] Zhu KY, Zhu X, Liu SQ, et al. Glycyrrhizin attenuates hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting ferroptosis and neuroinflammation in neonatal rats via the HMGB1/GPX4 Pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:8438528. DOI:10.1155/2022/8438528.

[16] Luo LX, Deng LY, Chen YT, et al. Identification of lipocalin 2 as a ferroptosis-related key gene associated with hypoxic-ischemic brain damage via STAT3/NF-κB signaling pathway [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(1): 186. DOI:10.3390/antiox12010186.

[17] Wu H, Liu Q, Shan X, et al. ATM orchestrates ferritinophagy and ferroptosis by phosphorylating NCOA4 [J]. Autophagy, 2023, 19(7): 2062-2077. DOI:10.1080/15548627.2023.2170960.

[18] Li F, Wang F, Wang L, et al. M6A reader YTHDC2 mediates NCOA4 mRNA stability affecting ferritinophagy to alleviate secondary injury after intracerebral haemorrhage [J]. Epigenetics, 2024, 19(1): 2326868. DOI:10.1080/15592294.2024.2326868.

[19] Liu L, Gao W, Yang S, et al. Ferritinophagy-mediated hippocampus ferroptosis is involved in cognitive impairment in immature rats induced by hypoxia combined with propofol [J]. Neurochem Res, 2024, 49(7): 1703-1719. DOI:10.1007/s11064-024-04128-6.

[20] Wu Y, Song J, Wang Y, et al. The potential role of ferroptosis in neonatal brain injury [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 115. DOI:10.3389/fnins.2019.00115.

[21] 张新月, 刘晨萌, 马瑜徽, 等. TXNIP/Trx-1/GPX4 通路促进新生大鼠缺氧缺血后海马神经元铁死亡的作用机制 [J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(9): 1053-1060. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2205149.

[22] Lin W, Zhang TL, Zheng JY, et al. Ferroptosis is involved in hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats [J]. Neuroscience, 2022, 487(4): 131-142. DOI:10.1016/j.neuroscience.2022.02.013.

[23] Zheng JY, Fang Y, Zhang M, et al. Mechanisms of ferroptosis in hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats [J]. Exp Neurol, 2024, 372: 114641. DOI:10.1016/j.expneurol.2023.114641.

[24] Zhang L, Luo YL, Xiang Y, et al. Ferroptosis inhibitors: Past, present and future [J]. Frontiers in Pharmacology, 2024, 15: 1407335. DOI:10.3389/fphar.2024.1407335.

[25] Wu LZ, Chang EQ, Zhao HL, et al. Regulated cell death in hypoxic-ischaemic encephalopathy: Recent development and mechanistic overview [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 277. DOI:10.1038/s41420-024-02014-2.

[26] Huo L, Fu J, Wang S, et al. Emerging ferroptosis inhibitors as a novel therapeutic strategy for the treatment of neonatal hypoxic-ischemic

encephalopathy [J]. Eur J Med Chem, 2024, 271: 116453. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116453.

[27] El Bana SM, Maher SE, Gaber AF, et al. Serum and urinary malondialdehyde (MDA), uric acid, and protein as markers of perinatal asphyxia [J]. Electronic Physician, 2016, 8(7): 2614-2619. DOI: 10.19082/2614.

[28] Kannan M, Sil S, Oladapo A, et al. HIV-1 tat-mediated microglial ferroptosis involves the miR-204-ACSL4 signaling axis[J]. Redox Biology, 2023, 62: 102689. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102689.

[29] Zhou YY, Wang YB, Wu XQ, et al. Carthamin yellow attenuates brain injury in a neonatal rat model of ischemic-hypoxic encephalopathy by inhibiting neuronal ferroptosis in the hippocampus[J]. Transl Neurosci, 2023, 14(1): 20220331. DOI: 10.1515/tnsci-2022-0331.

[30] Chen Y, Li X, Xiong Q, et al. Inhibiting NLRP3 inflammasome signaling pathway promotes neurological recovery following hypoxic-ischemic brain damage by increasing p97-mediated surface GluA1-containing AMPA receptors [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 567. DOI: 10.1186/s12967-023-04452-5.

[31] Pu Y, Garg A, Corby R, et al. A positive correlation between alpha-glutamate and glutamine on brain 1H-MR spectroscopy and neonatal seizures in moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(2): 216. DOI: 10.3174/ajnr.A0798.

[32] Zhang M, Lin W, Tao XY, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits ferroptosis to ameliorate hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 121: 110503. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110503.

[33] Li Y, Chen L, Zheng D, et al. Echinocystic acid alleviated hypoxic-ischemic brain damage in neonatal mice by activating the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1103265. DOI: 10.3389/fphar.2023.1103265.

[34] Zhang W, Dong XJ, Dou SM, et al. Neuroprotective role of Nrf2 on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal mice [J]. Synapse, 2020, 74(11): e22174. DOI: 10.1002/syn.22174.

[35] Chen T, Hu Y, Lu L, et al. Myricetin attenuates hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats via NRF2 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1134464. DOI: 10.3389/fphar.2023.1134464.

[36] Zheng Y, Li L, Chen B, et al. Chlorogenic acid exerts neuroprotective effect against hypoxia-ischemia brain injury in neonatal rats by activating Sirt1 to regulate the Nrf2-NF-κB signaling pathway [J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 84. DOI: 10.1186/s12964-022-00860-0.

[37] Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. J Pediatr, 2018, 194: 67-75.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060.

[38] Li Y, Zhang JJ, Chen RJ, et al. Genistein mitigates oxidative stress and inflammation by regulating Nrf2/HO-1 and NF-κB signaling pathways in hypoxic-ischemic brain damage in neonatal mice [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(2): 32. DOI: 10.21037/atm-21-4958.

[39] Cai YJ, Wang P, Zhao XP, et al. Vitamin D suppresses ferroptosis and protects against neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy by activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. Transl Pediatr, 2022, 11(10): 1633-1644. DOI: 10.21037/tp-22-397.

[40] Li C, Wu Z, Xue H, et al. Ferroptosis contributes to hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats: Role of the SIRT1/Nrf2/GPx4 signaling pathway[J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(12): 2268-2280. DOI: 10.1111/cns.13973.

[41] Li YF, Wang T, Sun P, et al. Farrerol alleviates hypoxic-ischemic encephalopathy by inhibiting ferroptosis in neonatal rats via the Nrf2 Pathway[J]. Physiol Res, 2023, 72(4): 511-520. DOI: 10.33549/physiolres.935040.

[42] Lin J, Deng L, Qi A, et al. Catalpol alleviates hypoxia ischemia-induced brain damage by inhibiting ferroptosis through the PI3K/NRF2/system Xc-/GPX4 axis in neonatal rats[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 968: 176406. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176406.

(收稿日期:2024－06－20)

(上接 111 页)

[44] Miyamoto H, Ikeda T, Akagi M. Conservative treatment for dropped head syndrome[J]. Eur Spine J, 2023, 32(10): 3505-3510. DOI: 10.1007/s00586-023-07890-3.

[45] Cavagnaro MJ, Orenday JM, Hussein A, et al. Surgical management of dropped head syndrome: A systematic review[J]. Surg Neurol Int, 2022, 13: 255. DOI: 10.25259/SNI_456_2022.

[46] Miyamoto H, Ikeda T, Aoyama S, et al. Dropped head syndrome: A treatment strategy and surgical intervention[J]. Eur Spine J, 2023, 32(4): 1275-1281. DOI: 10.1007/s00586-023-07563-1.

[47] Verla T, Vedantam A, North RY, et al. Surgical management of post-radiation, dropped head spinal deformity in patients with head and neck cancer[J]. World Neurosurg, 2021, 156: e1-e8. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.07.001.

[48] Tkakyama M, Maki Y. Management of two patients with dropped head syndrome utilizing anterior-posterior cervical surgery[J]. Surg Neurol Int, 2022, 13: 56. DOI: 10.25259/SNI_1228_2021.

[49] Li Y, Basil G, Vanni S. Dropped head syndrome in a patient with Parkinson's disease and inflammatory myopathy, treated with sternocleidomastoid release and circumferential cervical fusion[J]. Br J Neurosurg, 2022. DOI: 10.1080/02688697.2022.2123892.

[50] Farshad M, Burkhard MD, Spirig JM. Occipitopexy as a fusionless solution for dropped head syndrome: A case report[J]. JBJS Case Connect, 2021, 11(3): e21.00049. DOI: 10.2106/JBJS.CC.21.00049.

[51] Miyamoto H. Occurrence of dysphagia after correction surgery in the cervical spine for dropped head syndrome[J]. Cureus, 2024, 16(2): e55067. DOI: 10.7759/cureus.55067.

[52] Thormdosson HS, Ntouniadakis E, Holy M, et al. Acute postoperative bilateral vocal fold paralysis after posterior spinal correction for dropped head syndrome[J]. World Neurosurg, 2020, 143: 360-364. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.08.026.

(收稿日期:2024－07－15)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 023

综　述

细胞焦亡在神经病理性疼痛中的分子机制研究进展

梁雪,赵辉,王玲综述　杨少杰,丰晖审校

基金项目: 甘肃省自然科学基金(22JR5RA737)
作者单位: 730000　兰州,甘肃省第二人民医院麻醉科(梁雪、赵辉、杨少杰、丰晖);兰州大学第一医院心外科麻醉室(王玲)
通信作者: 丰晖,E-mail:53479081@ qq. com

【摘　要】 神经病理性疼痛是一种由于神经系统损伤或功能障碍引起的疼痛。尽管目前对神经病理性疼痛的研究已取得一定进展,但仍有诸多问题有待进一步研究。近年新发现的细胞焦亡是一种伴随炎性反应的程序性细胞死亡方式,其在神经病理性疼痛的发生发展中发挥了重要作用。文章针对神经病理性疼痛中细胞焦亡的作用及机制进行综述,为神经病理性疼痛的治疗提供新策略和新思路。

【关键词】 神经病理性疼痛;细胞焦亡;分子机制
【中图分类号】 R741.02　　【文献标识码】 A

Molecular mechanism of pyroptosis in neuropathic pain

*Liang Xue**, *Zhao Hui*, *Wang Ling*, *Yang Shaojie*, *Feng Hui*.
* *Department of Anesthesiology, the Second People's Hospital of Gansu Province, Gansu, Lanzhou* 730000, *China*
Funding program: Natural Science Foundationn of Gansu Province (22*JR*5*RA*737)
Corresponding author: Feng Hui, E-mail: 53479081@ *qq. com*

【**Abstract**】 Neuropathic pain is a type of pain caused by damage or dysfunction of the nervous system. Although the research on neuropathic pain has made some progress, there are still many problems to be further studied. Pyroptosis is a newly discovered programmed cell death mode accompanied by inflammatory response, and recent studies have shown that it plays an important role in the occurrence and development of neuropathic pain. This article reviews the role and mechanism of pyroptosis in neuropathic pain, and provides new strategies and ideas for the treatment of neuropathic pain.

【**Key words**】 Neuropathic pain; Pyroptosis; Molecular mechanism

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是一种由于神经系统损伤或功能障碍引起的疼痛,临床中以各种类型的疼痛为主要症状,表现为痛觉过敏、异常疼痛、自发性疼痛,病情严重者多伴随焦虑、失眠、抑郁等精神症状。其致病因素包括病毒感染、神经创伤、代谢性疾病、离子通道病、自身免疫性疾病及癌症化疗等。NP 的发病率为 3.3% ~8.9%[1]。由于其发病机制复杂、临床疗效欠佳,是目前疼痛研究领域的一大难点和热点。近年新发现的细胞焦亡是一种伴随炎性反应的程序性细胞死亡方式,其在神经病理性疼痛的发生发展中发挥了重要作用。文章针对神经病理性疼痛中细胞焦亡的作用及机制进行综述,为神经病理性疼痛的治疗提供新策略和新思路。

1　细胞焦亡概述

1.1　细胞焦亡的概念　细胞焦亡的发现充满了曲折,对焦亡的定义也经历了不断地理解和发展。1986 年,Friedlander[2] 发现暴露于炭疽致命毒素的小鼠巨噬细胞有一种特殊的死亡模式。1989 年首次报道了 Caspase-1 切割白介素-1β (interleukin-1β,IL-1β)前体调节细胞的特殊死亡方式[3]。1992 年,Zychlinsky 等[4]在感染了福氏志贺菌的巨噬细胞中发现了一种特殊的、形态学上类似于凋亡的裂解性死亡。2000 年,首次鉴定出此种细胞死亡的执行者——消皮素(gasdermin)[5]。2001 年,Cookson 等[6]发现这种细胞死亡形式仅仅依赖于 Caspase-1 的活性,于是将其定义为依赖 Caspase-1 的细胞死亡。2015 年,国内邵峰研究团队发现这种死亡形式除了依赖于 Caspase-1 的活性,还可由细胞内的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活 Caspase-4/5/11 所产生。Caspase-4/5/11 通过切割消皮素 D (gasdermin D,GSDMD)蛋白,释放出具有成孔活性的 N 端结构域,导致细胞渗透压发生变化而膨胀直至细胞膜破裂,同时释放出大量促炎因子,如 IL-1β 和 IL-18,诱发更强烈的炎性反应进而导致细胞死亡[7]。后续研究发现,消皮素 E(gasdermin E, GSDME)也可以被 Caspase-3 激活导致焦亡[8]。2018 年,这种独特的细胞死亡方式被美国细胞死亡命名委员会(Nomenclature Committee on Cell Death,NCCD)正式定义为细胞焦亡[9]。

1.2　细胞焦亡和凋亡的区别　细胞死亡在多细胞生物的生长、发育和维持内环境稳态中发挥着重要作用,其方式主要分为两类,即非程序性死亡(accidental cell death,ACD)和程序性死亡(programmed cell death,PCD)[10]。细胞焦亡和凋亡同属于炎性反应形式的 PCD,二者的相似性在于都存在 DNA 损伤、染色质凝结、并依赖于 Caspase 活性。其区别在于形态学特征:

(1)就产生 DNA 片段而言,焦亡细胞是随机的,损伤程度较轻,细胞核保持完整;而细胞凋亡的 DNA 片段是有序的,细胞核裂解成碎片[11]。(2)细胞焦亡期间形成质膜孔,可以透过某些低分子量的物质,如 7- 氨基放射线霉素(7-AAD)、碘化丙啶(PI)和溴化乙锭(EtBr);而凋亡细胞由于保持了细胞膜的完整性,因此无法透过该类物质[12]。(3)介导细胞焦亡和凋亡的 Caspase 不同,细胞焦亡由 Caspase 1/4/5/11 介导,而凋亡主要由 Caspase 3/6/7/8/9 介导[13]。

1.3　细胞焦亡的分子特征

1.3.1　Gasdermin 家族:目前的研究揭示 Gasdermin 蛋白家族是细胞焦亡过程中的执行分子,与许多炎性疾病的发生发展密切相关。Gasdermin 蛋白家族中包含 6 种同源蛋白,分别为 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 DFNB59(pejvakin,PJVK)。除 DFNB59 外,其余 5 种家族成员均由具有细胞毒性的 N-末端和具有抑制作用的 C-末端两部分连接而成。正常情况下 N-末端与 C-末端结合,而受到炎性小体刺激后,被激活的 Caspase 可裂解 N-末端与 C-末端之间的连接,释放 N-末端特异性结合细胞膜,形成跨膜孔[14],允许释放生物活性 IL-1β、IL-18 以及其他细胞内容物,从而触发细胞焦亡。是否有 Gasdermin 家族蛋白参与是判定细胞发生焦亡的重要标准,同时也是和其他细胞程序性死亡形式进行区分的重要判定标准。目前多集中于家族成员中的 GSDMB、GSDMD、GSDME 和细胞焦亡的关系展开研究[15-16]。

1.3.2　炎性小体:焦亡的触发过程需要炎性小体的参与。炎性小体在细胞质中以多蛋白复合物状态存在,由信号特异性传感器蛋白、适配器蛋白和效应蛋白构成[17]。信号特异性传感器蛋白主要包括富含中央核苷酸结合域(nucleotide binding domain,NBD)和亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)的 NOD-like receptor, HIN-200 蛋白家族(hematopoietic IFN-inducible nuclear antigen with 200 amino acid repeats),以及 NLR 蛋白家族(NLRP1、NLRC4、NLRP3、NAIP2/5)。适配器蛋白是含有 Caspase 激活募集域(caspase activation and recruitment domain, CARD)的凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC),效应蛋白是 Caspase 蛋白家族[18-19]。

1.3.3　Caspase 家族:Caspase(cysteinyl aspartate specific proteinase)是生物体的重要基因家族,通过调节细胞死亡和炎性反应来维持稳态,是含有半胱氨酸的内源性天门冬氨酸蛋白水解酶[20]。根据作用性质的不同,Caspase 分为凋亡性和炎性 2 大类别,其中哺乳动物 Caspase-3/6/7/8/9 介导凋亡,而人类 Caspase-1/4/5/12 和小鼠 Caspase-1/11/129 介导炎性反应[21]。

1.4　细胞焦亡的分子机制　细胞焦亡的发生分为经典途径和非经典途径 2 种方式。经典途径又称为 Caspase-1 依赖途径;非经典途径由 Caspase-4/5(人)或 Caspase-11(小鼠)诱导。2 种途径的细胞焦亡的形态学特征相似,都引起 IL-1β 和 IL-18 的释放。但是两者之间又存在显著的不同。细胞焦亡经典途径主要由炎性小体介导。NLRP3 是目前研究最深入的炎性小体,属于 NLRs 家族成员,也是免疫调节机制激活的关键介质[22]。NLRP3 炎性小体通过募集 Caspase-1 前体(procaspase-1)形成蛋白复合物,将 pro-IL-1β 与 pro-IL-18 转化为活化的炎性因子 IL-lβ 和 IL-18,分泌到细胞外引起炎性反应[23]。NLRP3 炎性小体引发的炎性反应可由机体多种疾病引发,包括海马内细胞焦亡和炎性反应以及心肌病变[24]。非经典途径中没有模式识别受体和适配器蛋白,通过 Caspase-4/5/11 招募结构域特异性地识别胞质中的脂多糖,并切割下游效应蛋白 GSDMD,从而导致细胞焦亡。但 Caspase-4/5/11 不能直接切割 pro-IL-1β 和 pro-IL-18,而是通过 NLRP3/Caspase-1 途径介导 IL-1β 和 IL-18 的成熟和分泌[25]。其机制可能为 GSDMD N-末端形成的质膜孔直接诱导 K^+ 外排,或激活的 Caspase-11 特异性切割和修饰 Pannexin-1,引起细胞三磷酸腺苷的释放,进一步激活细胞膜上的 P2X7 受体并诱导钾离子外排,最终激活 NLRP3 炎性小体,引起炎性因子释放[26],见图 1。

2　细胞焦亡与神经病理性疼痛的关系

在神经病理性疼痛中,细胞焦亡与神经元的死亡和炎性反应有关,是神经退行性疾病中常见的病理过程之一。在许多神经退行性疾病中,包括阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症、亨延顿病、多发性硬化、脑卒中和创伤性脑损伤,都有细胞焦亡(伴有炎性小体激活和 IL-1β、IL-18 升高)的证据报道。现有研究表明,炎性反应在 NP 的发生发展中起着至关重要的作用。在神经损伤的早期阶段,炎性反应在促进再生和愈合方面是必不可少的。然而,如果炎性反应消退的过程被破坏,它将会发展成为慢性疼痛[27]。而焦亡正是炎性小体激活介导的炎性细胞死亡[28]。NLRP3 炎性小体是与 NP 联系最紧密的炎性小体。

研究表明,NLRP3 炎性小体在神经组织的多种炎性反应中起作用[29]。在坐骨神经损伤的小鼠模型中,NLRP3 炎性小体的激活显著增强,与炎性小体相关蛋白如 IL-1β、IL-18、ASC、Caspase-1 和 NLRP3 水平升高有关。此外,对 NLRP3 基因敲除小鼠检查坐骨神经功能指数,发现其炎性反应减少,运动功能恢复改善[30]。在糖尿病神经疼痛中,红草苷可降低 NLRP3 炎性小体的激活,减轻原发性背根神经节的神经性疼痛[31]。Wu 等[32]发现,在慢性缩窄性损伤(CCI)大鼠模型中,抑制含有 7A 的 C 型凝集素结构域可通过调节 NLRP3 炎性小体来减轻疼痛。另有研究表明,NLRP3 炎性小体的激活会促进神经性疼痛、共存的焦虑和抑郁样行为,并发现芍药内酯苷可通过促进 Nrf2 核易位和阻断 NF-κB 核易位来降低 NLRP3 的表达和激活,从而减轻神经病理性疼痛和情绪障碍[33]。梁英业等[34]报道脊神经损伤大鼠模型的脊髓部位 Caspase-1、血清 IL-18 及细胞焦亡标志物 LDH 表达升高,从而推测脊髓损伤后通过诱导细胞焦亡产生神经病理性疼痛。曾文玉等[35]研究发现,在紫杉醇诱导神经病理性疼痛大鼠模型中,agomiR-99b-5p 通过下调 NLRP3 表达,进而抑制 IL-lβ 和 IL-18 的表达,减轻机体的炎性反应,从而推测背根神经节焦亡细胞可能也受到抑制。Hua 等[36]证实,人类脐带间充质干细胞(Huc-MSCs)外泌体通过 miR-146a-5p/TRAF6 途径增强自噬水平来抑制脊髓背角 NLRP3 炎性小体的激活,进而抑制小胶质细胞(BV2)焦亡,从而减轻炎性疼痛的发生。

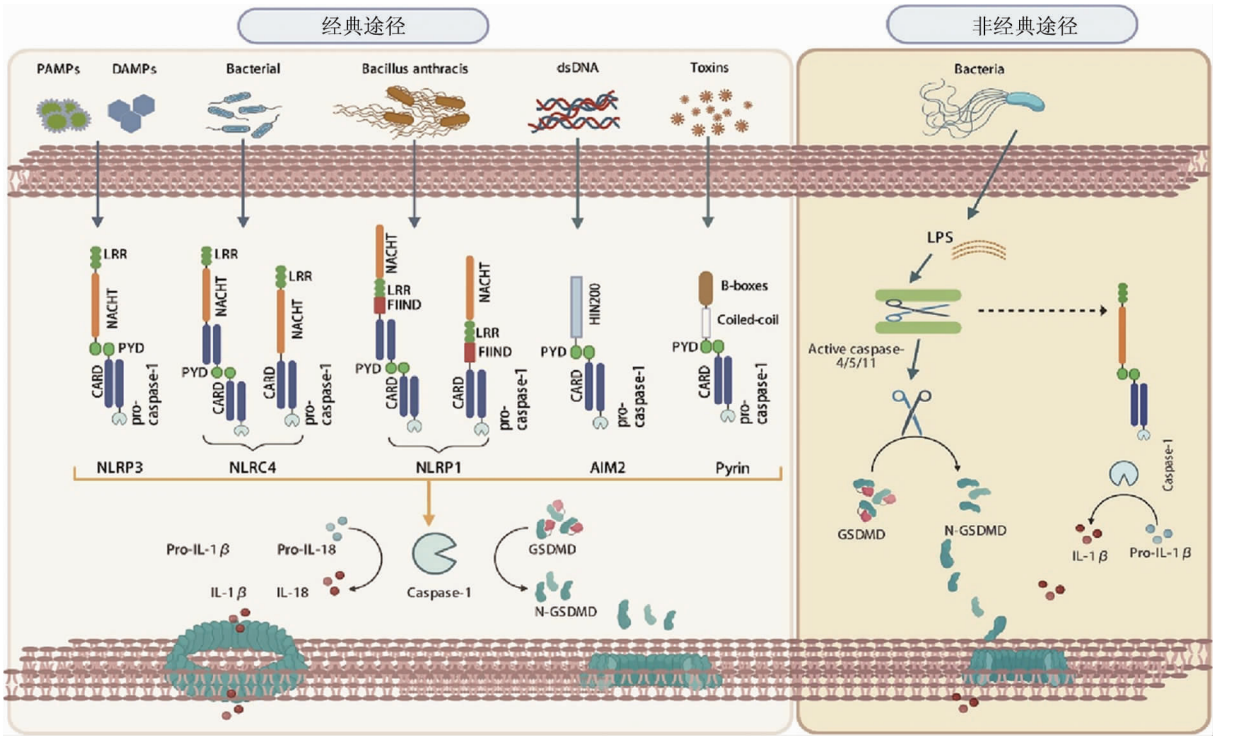


图 1　细胞焦亡的经典途径和非经典途径

近期,研究人员对 NLRP3 介导的焦亡在糖尿病神经病变中的作用越来越重视。在高脂饮食诱导的糖尿病前期神经病变小鼠中,以及用棕榈酸盐处理的背根神经节神经元中,均观察到 NLRP3 的激活,并在背根神经节中产生 IL-1β[37]。Cheng 等[38]在 2 型糖尿病小鼠和疼痛性神经病变大鼠的背根神经节神经元中发现较高水平的 NLRP3,与前期研究结果一致。Sun 等[39]注意到背根神经节组织中 IL-1β 的表达和 GSDMD 的释放,并发现金脉通可降低 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 mRNA 和蛋白水平升高。Chao 等[40]在大鼠疱疹后神经痛模型中发现 Caspase-1、NLRP3、IL-1β 和 IL-18 的表达升高,表现为焦亡增强。

此外,据报道 NP 可由内质网应激诱导并维持[41]。未折叠蛋白反应、钙或脂质代谢以及活性氧的产生都可能通过内质网应激影响 NLRP3 炎性小体激活[42]。有研究认为内质网应激参与了 P2X7 介导的细胞死亡[43]。带状疱疹后神经痛(PHN)大鼠 P2X7 表达上调,内质网应激触发,焦亡增强。在 PHN 大鼠中,P2X7 受体拮抗剂 BBG 可提高疼痛阈值,防止焦亡和内质网应激[44],可能以 P2X7 受体为靶点,可减少内质网应激,避免焦亡。

大量研究表明,免疫介导的炎性疾病与 NP 有因果关系。Wang 等[45]发现褪黑素抑制 NF-κB/NLRP3 依赖性信号通路,控制焦亡,从而达到治疗 NP 的目的。为了研究褪黑素与焦亡之间的可能联系,构建了大鼠脊髓神经结扎(SNL)模型,行为实验表明,SNL 会导致严重的疼痛异常。其机制可能是 SNL 通过 NLRP3 和 NF-κB 信号显著上调炎性细胞因子。药物抑制 NLRP3具有良好的镇痛和抗炎作用。

3　神经病理性疼痛中针对焦亡的治疗策略

目前研究初步揭示,细胞焦亡的经典和非经典途径与许多炎性疾病的发生发展密切相关。因此,阻止炎性小体的激活和组装可能提供了一个防止焦亡和由此产生的细胞功能障碍的屏障。NF-κB 通路是 NLRP3 炎性小体启动所必需的[46],阻止 NF-κB 通路的激活来抑制焦亡是首选的方法。天然或合成的褪黑素,可以通过抑制 NF-κB 通路进而抑制细胞焦亡的启动阶段[47]。Sun 等[39]证实金脉通通过减少 NLRP3 炎性小体和焦亡减轻神经病理性疼痛的行为和形态损伤。这些天然药物已被证明通过抑制 NLRP3 对周围神经疼痛有缓解作用。鉴于 NLRP3在焦亡中的重要性,潜在的 NLRP3 抑制剂是一个值得进一步深入探索的领域。

Caspase-1 在激活 GSDMD、IL-1β 和 IL-18 的途径中至关重要。因此针对 Caspase-1 的抑制剂开发新的治疗靶点也是一种策略。目前对 3 种 Caspase-1 的抑制剂进行了研究:Emricasan、VX-740 (Pralnacasan) 和 VX-765[48]。Wang 等[45]观察到给予 VX-765 可有效缓解 SNL 动物模型的神经病理性疼痛。Western blot 分析显示,VX-765 与褪黑素一样,抑制了 SNL 模型中 Caspase-1、NLRP3、ASC 和 GSDMD 的过表达。该结果为使用 Caspase-1 抑制剂治疗神经病理性疼痛提供了证据。

GSDMD 是细胞焦亡过程中的执行分子,整合来自炎性小体的多种内源性和外源性信号[49]。理论上,阻止 GSDMD 引发的焦亡,可间接抑制随后的炎性级联反应,从而使焦亡停止。目前针对 GSDMD 的抑制技术可分为两类:(1)减少促炎 Caspase 切割 GSDMD 的数量;(2)阻断 GSDMD 的寡聚和/或膜插入[50]。Yang 等[51]确定了 GSDMD 与 Caspase-1/4/5/11 相互

作用的切割位点,然后合成了 GSDMD 衍生的抑制剂(Ac-FLTD-CMK),该药可以与 Caspases 结合,阻止了对 GSDMD 的切割[52]。但是,还需要进一步的研究来确定这些药物是否可以有效治疗神经病理性疼痛。

神经病理性疼痛的潜在治疗靶点是 IL-1β 和 IL-18,因为它们在焦亡中起重要作用。尽管已经证明通过抑制 IL-1β 和 IL-18 信号传导对心血管疾病具有治疗作用,但靶向该途径的药物用于神经病理性疼痛的治疗仍需验证[53]。

4　小结与展望

神经病理性疼痛在本质上受焦亡的影响,抑制焦亡可能是治疗神经病理性疼痛的有效方法。虽然已经对焦亡进行了深入研究,但仍需要进一步的研究来充分了解其机制,以及它与其他形式细胞死亡的关系,各种形式的细胞死亡可能协同工作,加速神经病理性疼痛的发展。这也是神经病理性疼痛治疗远不能令人满意的原因之一。因此,迫切需要研究不同类型细胞死亡之间的相关性,并确定能够同时调节多个靶点的多组分药物。这不仅对理解焦亡在不同疾病场景中的作用有重要意义,而且还将为神经病理性疼痛的发病机制和治疗提供了新的思路和方向。未来,随着研究的深入,有望为神经病理性疼痛患者提供更加有效的治疗方法。

参考文献

[1] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2.

[2] Friedlander AM. Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process[J]. J Biol Chem, 1986, 261(16): 7123-7126.

[3] Nancy AT, Herbert GB, Jimmy RC, et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes[J]. Nature, 1992, 356(6372): 768-774. DOI: 10.1038/356768a0.

[4] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. Nature, 1992, 358(6382): 167-169. DOI: 10.1038/358167a0.

[5] Saeki N, Kuwahara Y, Sasaki H, et al. Gasdermin (Gsdm) localizing to mouse chromosome 11 is predominantly expressed in upper gastrointestinal tract but significantly suppressed in human gastric cancer cells[J]. Mamm Genome, 2000, 11(9): 718-724. DOI: 10.1007/s003350010138.

[6] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. Trends Microbiol, 2001, 9(3): 113-114.

[7] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for noncanonical inflammasome signaling[J]. Nature, 2015, 526(7575): 666-671. DOI: 10.1038/nature15541.

[8] Wang YP, Gao WQ, Shi XY, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. Nature, 2017, 547(7661): 99-103. DOI: 10.1038/nature22393.

[9] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(3): 486-541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4.

[10] Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al. Cell death[J]. N Engl J Med, 2009, 361(16): 1570-1583. DOI: 10.1056/nejmra0901217.

[11] Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens[J]. Immunol Rev, 2015, 265(1): 130-142. DOI: 10.1111/imr.12287.

[12] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 128. DOI: 10.1038/s41392-021-00507-5.

[13] Shi JJ, Zhao Y, Wang YP, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS[J]. Nature, 2014, 514(7521): 187-192. DOI: 10.1038/nature13683.

[14] Broz P, Pelegrin P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(3): 143-157. DOI: 10.1038/s41577-019-0228-2.

[15] Liu YY, Fang YL, Chen XF, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome[J]. Sci Immunol, 2020, 5(43): eaax7969. DOI: 10.1126/sciimmunol.aax7969.

[16] Zhou ZW, He HB, Wang K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. Science, 2020, 368(6494): eaaz7548. DOI: 10.1126/science.aaz7548.

[17] De Miguel C, Pelegrin P, Baroja-Mazo A, et al. Emerging role of the inflammasome and pyroptosis in hypertension[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1064. DOI: 10.3390/ijms22031064.

[18] Ruan JW, Wang SJ, Wang JB. Mechanism and regulation of pyroptosis-mediated in cancer cell death[J]. Chem Biol Interact, 2020, 32(3): 109052. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109052.

[19] Li MY, Zhu XL, Zhao BX, et al. Adrenomedullin alleviates the pyroptosis of Leydig cells by promoting autophagy via the ROS-AMPK-mTOR axis[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 489. DOI: 10.1038/s41419-019-1728-5.

[20] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases[J]. Cell Death Differ, 2015, 22(4): 526-539. DOI: 10.1038/cdd.2014.216.

[21] Shi JJ, Zhao Y, Wang YP, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS[J]. Nature, 2014, 514(7521): 187-192. DOI: 10.1038/nature13683.

[22] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. Nature, 2010, 464(7293): 1357-1361. DOI: 10.1038/nature08938.

[23] Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance[J]. Nat Med, 2011, 17(2): 179-188. DOI: 10.1038/nm.2279.

[24] 姬瑞方,卞学鹏,刘蓓蓓,等. 抗阻运动对胰岛素抵抗小鼠海马内焦亡相关蛋白的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(5): 456-461. DOI: 10.12047/j.cjap.5969.2020.097.

[25] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. Immunol Rev, 2017, 277(1): 61-75. DOI: 10.1111/imr.12534.

[26] Rühl S, Broz P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K(+) efflux[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(10): 2927-2936. DOI: 10.1002/eji.201545772.

[27] Xu QH, Yaksh TL. A brief comparison of the pathophysiology of in-

flammatory versus neuropathic pain[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2011, 24 (4): 400-407. DOI: 10.1097/aco.0b013e32834871df.

[28] Tsuchiya K. Inflammasome-associated cell death: Pyroptosis, apoptosis, and physiological implications[J]. Microbiol Immunol, 2020, 64 (4): 252-269. DOI: 10.1111/1348-0421.12771.

[29] Davies AJ, Kim HW, Gonzalez-Cano R, et al. Natural killer cells degenerate intact sensory afferents following nerve injury[J]. Cell, 2019, 176(4): 716-728. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.022.

[30] Cui ML, Liang J, Xu D, et al. NLRP3 inflammasome is involved in nerve recovery after sciatic nerve injury[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106492. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106492.

[31] Zheng T, Wang Q, Bian F, et al. Salidroside alleviates diabetic neuropathic pain through regulation of the AMPK-NLRP3 inflammasome axis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 416: 115468. DOI: 10.1016/j.taap.2021.115468.

[32] Wu D, Zhang Y, Zhao C, et al. Disruption of C/EBPβ-Clec7a axis exacerbates neuroinflammatory injury via NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in experimental neuropathic pain[J]. Transl Med, 2022, 20(1): 583. DOI: 10.1186/s12967-022-03779-9.

[33] Liu P, Chen JJ, Ma S, et al. Albiflorin attenuates mood disorders under neuropathic pain state by suppressing the hippocampal NLRP3 inflammasome activation during chronic constriction injury[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2021, 24(1): 64-76. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa076.

[34] 梁英业，王天翊，卢栋明，等. 壮医经筋推拿对神经病理性疼痛大鼠的镇痛机制研究[J]. 中国临床新医学，2023，16(10): 1053-1058. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2023.10.14.

[35] 曾文玉，辜文艳，徐力，等. miR-99b -5p 对紫杉醇致大鼠神经病理性疼痛的缓解作用及对神经细胞焦亡和凋亡的影响[J]. 中国应用生理学杂志，2022，38(5): 438-442. DOI: 10.12047/j.cjap.6289.2022.082.

[36] Hua T, Yang M, Song HH. et al. Huc-MSCs-derived exosomes attenuate inflammatory pain by regulating microglia pyroptosis and autophagy via the miR-146a-5p/TRAF6 axis[J]. Nanobiotechnol, 2022, 20 (1): 324. DOI: 10.1186/s12951-022-01522-6.

[37] Xu LL, Lin XP, Guan MP, et al. Verapamil attenuated prediabetic neuropathy in High-fat Diet-fed mice through inhibiting TXNIP-mediated apoptosis and inflammation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 1896041. DOI: 10.1155/2019/1896041.

[38] Cheng YC, Chu LW, Chen JY, et al. Loganin attenuates high glucose-induced Schwann cells pyroptosis by inhibiting ROS generation and NLRP3 inflammasome activation[J]. Cells, 2020, 9(9): 1948. DOI: 10.3390/cells9091948.

[39] Sun Q, Zhang R, Xue XW, et al. Jinmaitong alleviates diabetic neuropathic pain through modulation of NLRP3 inflammasome and Gasdermin D in dorsal root ganglia of diabetic rats[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 679188. DOI: 10.3389/fphar.2021.679188.

[40] Chao CC, Huang CC, Lu DY, et al. Ca^{2+} store depletion and endoplasmic reticulum stress are involved in P2X7 receptor-mediated neurotoxicity in differentiated NG108-15 cells[J]. Cell Biochem, 2012, 113(4): 1377-1385. DOI: 10.1002/jcb.24010.

[41] Zhang EJ, Yi MH, Shin NR, et al. Endoplasmic reticulum stress impairment in the spinal dorsal horn of a neuropathic pain model[J]. Sci Rep, 2015, 5: 11555. DOI: 10.1038/srep11555.

[42] Zhou Y, Tong ZZ, Jiang SH, et al. The roles of endoplasmic reticulum in NLRP3 inflammasome activation[J]. Cells, 2020, 9(5): 1219. DOI: 10.3390/cells9051219.

[43] Khangura RK, Sharma J, Bali A, et al. An integrated review on new targets in the treatment of neuropathic pain[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2019, 23(1): 1-20. DOI: 10.4196/kjpp.2019.23.1.1.

[44] Zhu YY, Zhang SP, Wu YB, et al. P2X7 receptor antagonist BBG inhibits endoplasmic reticulum stress and pyroptosis to alleviate postherpetic neuralgia[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(9): 3461-3468. DOI: 10.1007/s11010-021-04169-3.

[45] Wang YH, Gao X, Tang YR, et al. The role of NF-κB/NLRP3 inflammasome signaling pathway in attenuating pyroptosis by melatonin upon spinal nerve ligation models[J]. Neurochem Res, 2022, 47(2): 335-346. DOI: 10.1007/s11064-021-03450-7.

[46] Afonina IS, Zhong ZY, Karin M, et al. Limiting inflammation-the negative regulation of NF-kB and the NLRP3 inflammasome[J]. Nat Immunol, 2017, 18(8): 861-869. DOI: 10.1038/ni.3772.

[47] Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1223. DOI: 10.3390/ijms20051223.

[48] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(8): 588-606. DOI: 10.1038/nrd.2018.149.

[49] Xu S, Wang J, Zhong JJ, et al. CD73 alleviates GSDMD-mediated microglia pyroptosis in spinal cord injury through PI3K/AKT/Foxo1 signaling[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(1): e269. DOI: 10.1002/ctm2.269.

[50] Xia SY, Hollingsworth LR, Wu H. Mechanism and regulation of Gasdermin-mediated cell death[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2020, 12(3): a036400. DOI: 10.1101/cshperspect.a036400.

[51] Yang J, Liu Z, Wang C, et al. Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor[J]. Proc Natl Acad, 2018, 115(26): 6792-6797.

[52] Xiao TS, Yang J, Liu ZH, et al. Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor[J]. Proc Natl Acad, 2018, 115(26): 6792-6797. DOI: 10.1107/s0108767318095296.

[53] Guo Y, Du JY, Xiao CC, et al. Inhibition of ferroptosis-like cell death attenuates neuropathic pain reactions induced by peripheral nerve injury in rats[J]. Eur J Pain, 2021, 25(6): 1227-1240. DOI: 10.1002/ejp.1737.

（收稿日期：2024－06－11）

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 024

综　述

基于中医藏象理论初探法布雷病的中医病机

崔坤综述　谢连娣审校

基金项目：国家自然科学基金(81273692)；第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函〔2022〕1 号)
作者单位：100029　北京中医药大学(崔坤)；100078　北京中医药大学东方医院(谢连娣)
通信作者：谢连娣，E-mail：xieliandi74@163. com

【摘　要】 法布雷病(FD)是一种累及心脏的 X 连锁遗传溶酶体贮积症。FD 患者因位于 Xq22. 1 的 α-半乳糖苷酶(α-Gal)基因突变，致 α-Gal 活性降低或完全缺乏，引起代谢底物三己糖酰基鞘脂醇(GL-3)等脂质在心脏、肾脏、神经、皮肤等器官大量贮积，进而引发各类临床症状。随着对 FD 的研究不断深入，许多 FD 相关器官功能障碍的病理机制得以明确。然而，尚无针对 FD 的特效药物，FD 患者大多因心肾损害而出现严重的生活质量降低，甚至面临生命危险。《中国法布雷病诊疗专家共识》中并未涉及中医药相关内容。鉴于此，文章基于中医藏象理论初步探讨 FD 的病因病机，旨在为中医药治疗 FD 提供理论依据。

【关键词】 法布雷病；病因病机；中医药；器官功能障碍；藏象理论
【中图分类号】 R228　　【文献标识码】 A

Preliminary exploration of the pathogenesis of Fabry disease in traditional Chinese medicine

*Cui Kun**, *Xie Liandi*.
**Beijing University of Chinese Medicine*, *Beijing* 100029, *China*
Funding program: *National Natural Science Foundation* (81273692); *The fifth batch of National TCM Clinical Outstanding Talents Training Program* (*National TCM Personnel Education Letter*〔2022〕*No.* 1)
Corresponding author: *Xie Liandi*, *E-mail*: *xieliandi*74@163. *com*

【**Abstract**】 Fabry disease (FD) is an X-linked genetic lysosomal storage disorder that involves the heart. In FD patients, due to gene mutations in **α**-galactosidase (**α**-Gal) located at Xq22.1, the activity of **α**-Gal is reduced or completely lacking, causing a large accumulation of lipids such as trihexosylceramide (GL-3), a metabolic substrate, in organs such as the heart, kidneys, nerves, and skin, and then triggering various clinical symptoms.With the continuous deepening of research on FD, the pathological mechanisms of many FD-related organ dysfunctions have been clarified. However, there is currently no specific drug for FD. Most FD patients experience a significant reduction in quality of life due to heart and kidney damage and even face life-threatening situations. The author has treated some FD patients and achieved certain curative effects. Looking back at the "Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Fabry Disease in China", there is not a single word about traditional Chinese medicine. In view of this, this article preliminarily discusses the etiology and pathogenesis of FD based on the theory of visceral manifestations, aiming to provide a theoretical basis for the treatment of FD with traditional Chinese medicine and practical value for clinical practice.

【**Key words**】 Fabry disease;Etiology and pathogenesis; Traditional Chinese Medicine; Organ dysfunction;Theory of visceral manifestations

法布雷病(Fabry disease, FD)是一种遗传性溶酶体贮积症，因位于 Xq22. 1 的 α-半乳糖苷酶(α-Gal)基因突变，致 α-Gal 活性降低或完全缺乏，导致代谢底物三己糖酰基鞘脂醇(GL-3)等脂质大量贮积于溶酶体[1]。FD 常累及心脏、肾脏、中枢及外周神经系统[2]，临床症状多样，存在较大异质性。FD 为 X 连锁显性遗传，在男性(XY)中，特定的表型特征表现得较为明显和一致，而女性(XX)由于存在 X 染色体失活的现象，同一疾病的表现形式和严重程度可能会更加多样和不确定[3]。

近年来随着医学深入的研究，对 FD 的认识逐渐加深。然而目前对于 FD 尚无特效药物可以治疗，FD 患者多因心血管系统损害而使生活质量下降，甚至危及生命[4]。中医药在临床上具有多靶点、耐药性低、不良反应少的疗效优势，但目前在《中国法布雷病诊疗专家共识》[5]当中，并未提及中医药的应用。藏象理论在中医理论体系中占据重要地位，对于疾病的诊治和预防都具有重要指导作用。文章基于藏象理论探讨 FD 的中医病机，为中医防治 FD 提供理论依据。

1　法布雷病的流行病学

FD 患病率为 1/117 000 ~ 1/50 000，男性的平均发病年龄为 7 岁，女性为 9 岁。其中新生儿典型 FD 患病率约为 1/8 000，真实患病率可能更高。对 FD 新生儿筛查的研究发现，男性非

典型 FD 的频率明显高于 1/4 000，女性高于 1/2 000[6]，Michaud 等[7]发现 FD 在亚洲的发病率更高，在我国台湾的流行率为 1/1 250。FD 主要诊断步骤是识别降低的 α-Gal 酶活性，通常在血浆、白细胞中测量并确认致病突变。女性患者的 α-Gal 酶活性可能在正常范围内，诊断需要识别 α-Gal 酶的突变基因[8]。FD 患者大多预后不良，死亡通常归因于渐进性心力衰竭、心律失常、脑卒中和肾衰竭[9]。提供 FD 患者足量、高活性的 α-Gal，酶替代疗法和伴侣治疗是当前的主流治疗方案，但其治疗频率及终身用药的经济成本让患者家庭负担较为沉重[10]。未来的治疗基于新的战略方法，如亚态还原和基因疗法[11]。生物医药领域仍需做出巨大努力，才能为 FD 患者提供更有效的治疗策略。FD 作为一种罕见病，中医药防治研究较少，发挥中医药多靶点、多通路疗效优势或许有益于改善 FD 患者预后。

2　法布雷病的症状表现

2.1　典型症状　FD 症状多样，归纳起来具有以下特点[6-7,12]：(1)疼痛。是最早、最突出的症状，其特征是持续疼痛、呈对称性，从手掌和脚底开始，随着疾病的进展，可能会进一步蔓延到整个手臂和腿部以及身体的其他部位。(2)胃肠道紊乱。是 FD 患者儿童时期的第二种常见的症状，包括恶心、呕吐、腹痛和腹泻，特别是与膳食有关，其症状可持续到成年。(3)低汗症。通常导致热不耐受和运动能力下降，两者都往往会随着年龄的增长而恶化。因压力、发热及温度变化，一部分 FD 患者也可表现为多汗症，通常会影响手掌和脚底。(4)听力损失。主要是感觉神经性听力损失的发生率很高，并伴有前庭功能障碍和突发耳聋。

2.2　累及脏器症状　在 FD 累及脏器方面，心血管系统首当其冲，60% 的男性和 50% 的女性报道了心脏体征或症状，平均发病年龄分别为 29.2 岁和 34.5 岁[13]。心脏病变通常表现为肥厚性心肌病和心律失常(最早表现是心动过缓)，也有部分确诊 FD 患者可表现为左心室肥厚、心肌病和心肌梗死，严重时进展为终末期心力衰竭，心脏受累是男女发病率和病死率高的主要原因[14]。此外，还有眼部损害，如角膜不透明度增加；脑血管并发症，如头痛、眩晕、短暂性缺血发作、缺血性卒中和血管性痴呆；以及呼吸肌受累、骨质疏松、肾脏损害等[7]。

3　法布雷病的病因病机

辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则，辨证遣方用药的临床思路，从古至今在各类罕见病、疑难病诊疗中发挥重要作用[15]。FD 因累及多脏器，临床表现甚为复杂，此时抓主证、理兼证，显得尤为重要。结合中医整体观，因人、因时、因地个体化诊疗。依据临床经验，归纳 FD 病因在于先天禀赋不足，病位主要在心、脾、肾，病性属虚实夹杂，为本虚标实之证。

3.1　先天禀赋不足　“先天之本”强调的是人体禀赋的强弱，禀赋之疾与现代医学遗传病都具有先天性和家族性，具有相同之处[16]。先天禀赋是指子代直接从父代禀承一些遗传特性，包括“形态、行为、心理、疾病”等一系列特征[17]。由于先天禀赋不足或特异性遗传等因素造成的体质属异禀赋[18]。《徐灵胎医书全集》：“当其受生之时，已有定分焉，已有定数”；《幼科发挥·胎疾》：“父强母弱，生女必羸；父弱母强，生男必弱者是也。故儿有头破，颅解，……，皆胎禀不足也”。说明在子代出生前，先天禀赋强弱由父母禀赋遗传决定，而禀赋的结果则是形成了各种不同的体质。FD 作为一种遗传性疾病，其发病与先天禀赋不足(如异禀赋)密切相关。先天禀赋不足可能导致机体脏腑功能虚弱，后天之本不足从而气血生化无源，进一步引发各种疾病。在 FD 患者中，先天禀赋不足表现为体内 α-Gal的缺乏，导致代谢产物的异常积累，为“本虚标实，虚实夹杂”特征，因此症候多样，表现为多种复杂病变。

3.2　内生五邪，气血不荣不通

3.2.1　虚寒内生：儿童时期的 FD 最初的症状通常包括慢性神经性疼痛和突发性疼痛。FD 疼痛可能出现在身体任何部位，如关节、牙齿或肩膀，疼痛的表现为灼热、刺痛、射击样疼痛、剧烈间歇性疼痛等[19]。研究表明 FD 患者通常表现为手和脚的温度感丧失，对寒冷的耐受性下降，且男性患者对疼痛、热刺激与年龄呈正相关[20]，与中医学的阳虚恶寒相应，表阳虚衰，虚寒内生，寒性收引凝滞，气血不通，则身体疼痛。FD 疼痛多出现在关节、牙齿或肩膀等部位，可考虑 FD 患者疼痛多为手阳明大肠经的经络阻滞引起不通则痛。

3.2.2　痰瘀互结：《中医诊断学》中指出：刺痛主因瘀血、痰饮等实邪阻滞。在 FD 中，脂质积累优先发生在血管内皮和平滑肌细胞中，从而导致进行性血管阻塞、缺血[21]，脉道阻塞，气血运行受阻，不能循脉流通。《医圣心源》中亦有记载：“脉络者，心火之所生也，心气盛则脉络疏通而条达。”由此可见，脉道的通利得益于心气的充沛，脉道的舒缩与心气的调控作用有密切关系[22]。反之可言，心气亏损则脉道不通，不通则痛。

3.2.3　由虚致瘀：《类经》提到：“两精相搏，形神乃成，所谓天地合气，命之曰人也”，意为在人的整个生长、发育过程均与肾中精气的盛衰存在着极为密切的内在联系，若肾中精气虚衰，则人体会表现相应的病理变化。FD 作为先天疾病，其必然存在先天之本之不足，肾精不足，肾气亏虚，元气化生之源不足。中医藏象理论认为，心气、肾气等作为脏腑功能体现，可为机体抵御外邪。FD 患者后期多累积心肾，若心肾不足久病，外邪由气分入血分，损伤经络，如叶天士所言“久则血伤入络”，由虚致瘀，瘀阻长期留阻于体内，脉道、经络不通，不通则痛。脾不升清，脉道不利，故脉道需脾的滋养维持[23]，《素问·经脉别论》言：“食入于胃，浊气归心，淫精于脉。脉气流经，经气归于肺，肺朝百脉，输精于皮毛。”说明“脉道”通畅需要水谷精微的滋养，脾为后天之本乃发挥巨大作用。如果脾失运化，水谷精微减少，气血生化失常，导致脉道不能充盈，心络敛缩窄闭，则会出现脉道贯通不畅。气为血之帅，血液的正常运行亦依赖于气的推进，若气推动无力则易致瘀。综上而言，FD 痛证多因，究其根本，皆归气血，气滞血瘀和气虚血瘀均可致痛。符合《素问·举痛论》“不通则痛，不荣则痛”的证候表现[24]。

3.2.4　津液异常：汗、津、血三者同源互生，可相互转化[25]，与气血生化密切相关，气能生津、津血汗同源，气血不荣临床可表现为汗出异常。低汗症在 FD 患者中很普遍，D'Amore 等[26]发现经典 FD 患者和非经典 FD 患者都表现为无汗或少汗。低汗症对单酶输注的快速反应表明，汗腺功能障碍因糖脂的积累而导致[7]。脾主运化，将饮食水谷转化为谷精和水精，并输布全身。脾虚失运，则水湿易生。湿邪重浊，缠绵难愈，稽留于胃，

则清浊升降异常,津液内停,化湿成痰,沉积于体内,形成糖脂积累。此外,笔者认为脾为气血生化之源,精微物质生化不足,机体皮肤无法得到滋养,不荣不通。《灵枢》曰:“营气者,泌其津液,注之为脉,化以为血”,津液和血液可以相互滋生,相互转化,津血同源于水谷精微,气血生化之源失调,津液生成减少,故 FD 患者表现为少汗,甚则无汗。

3.3　脏腑功能失调

3.3.1　心气虚滞:《素问·上古天真论》有言:“上古之人,其知道者,法于阴阳,和于术数,食饮有节,起居有常,不妄作劳,故能形与神俱,而尽终其天年,度百岁乃去”。说明疾病的发生不仅与先天禀赋以及人体的内部因素有关,也与后天养成以及外部多因素环境有关[27]。FD 患者先天禀赋不足,后天脏腑功能失调与其临床症状密切相关。

心脏受累是 FD 患者不良后果的主要决定因素,由于 α-Gal 的缺乏,导致 GL-3 沉积在心肌细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞等多种细胞内,脂质的累积造成血管壁逐渐增厚,管腔狭窄,血液流动的阻力增大,心脏后负荷增加,从而导致肥厚性心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM),进一步发展为心力衰竭[28]。《素问·痿论》曰:“心主身之血脉”,明确指出心气具有推动和调节血液在脉管中运行,流注滋养全身的作用。“气为血之帅”,气能行血,若心功能受损,心气不足,则推动无力、气血瘀滞。FD 作为先天终身疾病,其先天不足、劳倦过度、久病失养或体弱等原因均可致使心气虚滞,心脉失养[29]。

3.3.2　脾胃失调:大多数 FD 患者会出现胃肠道症状,主要包括腹痛、腹泻,少部分患者可表现为便秘、恶心、呕吐、胸痛(食管起源)、呃逆、过度胀气和消化不良以及胃食管反流。这些症状随着年龄、性别的变化而变化。男性(发病中位年龄 5 岁时为 23.2%)比女性(发病中位年龄 9.5 岁时为 11.4%)胃肠道病变的报道更为频繁。患者诉腹痛为灼热疼痛或绞痛,涉及整个腹部或中下腹,触诊时出现压痛,可能由饮食引发,或在饮食变化时加重[30]。《黄帝内经》曰:“饮食自倍, 肠胃乃伤”,如果饮食过量,超过了肠胃正常的承受能力,就会损伤后天之本,导致脾胃功能失调。大量研究显示[31],饮食自倍摄入高蛋白、盐分、香料等会加重心脏及肾脏损害。这与 FD 后期心脏病变密切相关。

腹痛为 FD 的主要症状,临床以绞痛多见,中医学认为绞痛多主寒邪,“由腑脏虚,寒冷之气客于肠胃募原之间,结聚不散,正气与邪气交争相击,故痛”[32]。《诸病源候论·久腹痛》言:“寒从中生,阳气不足,经络失养,运转无力,则阴寒内盛,寒阻气滞,发为腹痛。”明确指出了寒邪凝滞,易阻滞经脉,经脉不通而引起腹痛[33]。《素问·举痛论篇》所言:“寒气客于胃肠,厥逆上出,故痛而呕也……故后泄腹痛矣。”FD 患者反复腹痛伴腹泻,极可能是初始外感寒邪,迁延未愈,寒邪郁久化热,内生痰湿,循环往复,终致此证。虚证则以脾胃虚寒为主,肠腑失于温养,不荣则痛。除绞痛外,部分 FD 患者腹痛表现为灼热痛,其机制可为上述提到的寒邪郁久化热所致。

《素问·举痛论》:“诸痿喘呕皆属于上。”指出呕吐是在脾胃气机失调基础上,出现胃气上逆所致。《医宗必读》云:“无湿不成泻。”《四圣心源》亦云:“阳衰土湿……不能蒸水化气,则水谷混合,下趋二肠,而为泄利。”即脾胃气虚不能运化水谷, 小肠无法泌别清浊,水湿偏盛大肠而泄泻。《类经·藏象类》云:“小肠居胃之下,受盛胃中水谷而分清浊,水液由此而渗于前,糟粕由此而归于后,脾气化而上升,小肠化而下降,故曰化物出焉。”小肠在吸收谷精的同时,吸收大量津液,其中部分津液经三焦下渗膀胱,成为尿液生成之源。若小肠功能失调使得津液不走其道,归于糟粕,则表现为泄泻等排便异常的症状[34]。

此外,中医藏象实质细胞生物学假说认为,脾与线粒体的能量代谢密切相关。线粒体是机体物质代谢和能量转化的中心,是细胞活动的主要供能场所。脾为“气血生化之源”和“后天之本”,与线粒体在能量代谢和物质转化方面的功能相类似[35]。张博等[36]研究发现,应用益气健脾汤以运脾、健脾、实脾可有效减少线粒体损伤,进一步证明脾与线粒体密切相关。线粒体功能正常,则器官、机体的功能正常,即所谓的“四季脾旺不受邪”。当脾的运化功能失调时,水谷精微及津液的生成和传输障碍,机体得不到足够的滋润和濡养,这与线粒体功能受损导致能量供应不足、细胞活动受限,从而引起器官功能衰竭有关[37],即“有胃气则生,无胃气则死”。

3.3.3　肾失封藏:FD 患者成年后可出现蛋白尿相关症状,可责之于肾失封藏,蛋白随尿而出形成蛋白尿。湿性趋下,可直下扰乱肾所,使肾封藏失司,精微下泄变成蛋白尿[38]。FD 引起进行性慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的临床表现主要为蛋白尿和高血压[39]。“肾为封藏之本”是对其生理功能共同特点的高度概括。这一特性决定了肾可以司人体一切需要潜藏、摄纳的生理活动。若肾主气化、封藏功能减弱,则蒸化水液、泌浊分清的功能下降,造成升降失常,当升不升,当降不下时,部分精微物质输布不畅,直入膀胱,随尿液排出,从而出现蛋白尿。因此,FD 患者早期多为感受寒邪,寒为阴邪, 最伤阳气;FD 患者后期可多表现为高血压合并慢性肾病。

4　小结与展望

法布雷病作为一种症状复杂多样、累及多脏器的遗传性疾病,其复杂的临床表现可归因于心、脾、肾等多脏腑功能失调。病机探讨是中医理论研究的重要内容,对于法布雷病的中医临床诊治具有重要的指导作用。通过深入研究和理解掩盖于疾病临床表型之下的核心病机,可以更加精准地把握疾病发生发展的本质和规律,为临床治疗提供更为科学、有效的方案。中医注重辨证施治,依据患者的具体病情和病机特点因人因地制宜,制定个体化的治疗方案,有利于减轻患者症状,改善生活质量。未来有赖于发掘中医药治疗疑难病的疗效优势,从临证实践中,归纳总结中医药防治法布雷病等罕见病的经方验方。

参考文献

[1]　中国法布雷病专家协作组. 中国法布雷病诊疗专家共识(2021 年版)[J]. 中华内科杂志,2021,60(4):321-330. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20201218-01028.

[2]　Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease[J]. Mol Genet Metab, 2022, 137(1-2): 49-61. DOI:10.1016/j.ymgme.2022.07.010.

[3]　Viggiano E, Politano L. X Chromosome inactivation in carriers of Fabry disease: Review and Meta-Analysis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7663. DOI:10.3390/ijms22147663.

[4] 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. 成人法布雷病心肌病诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2024,52(2):128-136. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20231008-00263.

[5] 中国法布雷病专家协作组. 中国法布雷病诊疗专家共识(2021年版)[J]. 中华内科杂志,2021,60(4):321-330. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20201218-01028.

[6] Soloway S, Lister D. Fabry's Disease[J]. N Engl J Med, 2024, 391(11):1038. DOI: 10.1056/NEJMicm2402990.

[7] Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N. Maladie de Fabry: quand y penser? [Fabry disease: A review][J]. Rev Med Interne, 2021, 42(2):110-119. DOI:10.1016/j.revmed.2020.08.019.

[8] Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N. When and how to diagnose Fabry disease in clinical pratice[J]. Am J Med Sci, 2020, 360(6): 641-649. DOI:10.1016/j.amjms.2020.07.011.

[9] Saeed S, Imazio M. Fabry disease: Definition, Incidence, Clinical presentations and Treatment-Focus on cardiac involvement[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(8): 2337-2344. DOI: 10.12669/pjms.38.8.7063.

[10] Palaiodimou L, Kokotis P, Zompola C. Fabry Disease: Current and novel therapeutic strategies. A Narrative Review[J]. Curr Neuropharmacol, 2023, 21(3):440-456. DOI: 10.2174/1570159X20666220601124117.

[11] Umer M, Kalra DK. Treatment of Fabry disease: Established and emerging therapies[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(2):320. DOI: 10.3390/ph16020320.

[12] Lerario S, Monti L, Ambrosetti I. Fabry disease: A rare disorder calling for personalized medicine[J]. Int Urol Nephrol, 2024, 56(10):3161-3172. DOI:10.1007/s11255-024-04042-4.

[13] Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF. Fabry disease and the heart: A comprehensive review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9):4434. DOI: 10.3390/ijms22094434.

[14] Pieroni M, Namdar M, Olivotto I, et al. Anderson-Fabry disease management: Role of the cardiologist[J]. Eur Heart J, 2024, 45(16): 1395-1409. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae148.

[15] 罗辉,张潞潞,王琦. 中西医结合提升我国罕见病防治水平和贡献度[J]. 中国中西医结合杂志,2024,44(2):133-137. DOI:10.7661/j.cjim.20240102.091.

[16] 刘向哲,王新志,王永炎. 试论禀赋与遗传的关系[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(04):458-459. DOI:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2013.04.046.

[17] 刘康丽,孙升云. 先天之本与基因遗传相关性探析[J]. 陕西中医,2010,31(12):1693-1695. DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2010.12.074.

[18] 盛晓静,曾慧,孙蕾,等. 0~3 岁婴幼儿中医体质辨识及调护初探[J]. 教育生物学杂志,2024,12(2):101-104. DOI:10.3969/j.issn.2095-4301.2024.02.003.

[19] Burand AJ Jr, Stucky CL. Fabry disease pain: patient and preclinical parallels[J]. Pain, 2021, 162(5):1305-1321. DOI:10.1097/j.pain.0000000000002152.

[20] Rajan JN, Ireland K, Johnson R. Review of mechanisms, pharmacological management, psychosocial implications, and holistic treatment of pain in Fabry disease[J]. J Clin Med, 2021, 10(18):4168. DOI: 10.3390/jcm10184168.

[21] Liao MF, Hsu JL, Fung HC. The correlation of small fiber neuropathy with pain intensity and age in patients with Fabry's disease: A cross sectional study within a large Taiwanese family[J]. Biomed J, 2022, 45(2):406-413. DOI: 10.1016/j.bj.2021.04.011.

[22] 周曼丽,周霞辉,张宜帆,等. 基于"心主血脉"理论探讨冠心病血瘀证形成机制[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2023,31(2):105-107. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.029.

[23] 丰杰,黄海,陈琪,等. 基于"脾不升清、脉道不利"理论探讨肠道菌群紊乱对骨质疏松的影响及机制[J]. 时珍国医国药,2023,34(12):2974-2976. DOI:10.3969/j.issn.1008-0805.2023.12.39.

[24] 郭克栩. 论"痛则不通 不通则痛"[J]. 辽宁中医杂志,2005,32(11):1137. DOI:10.13192/j.ljtcm.2005.11.37.guokx.022.

[25] 冯琪琪,叶孟娜,李耀林,等. 浅析"救阴不在血,而在津与汗"[J]. 河南中医,2022,42(9):1314-1318. DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2022.09.0280.

[26] D'Amore S, Mckie M, Fahey A. Fabry App: the value of a portable technology in recording day-to-day patient monitored information in patients with Fabry disease[J]. Orphanet J Rare Dis, 2024, 19(1): 13. DOI: 10.1186/s13023-023-02999-6.

[27] 孟晓媛,刘继东,段阿里,等.《黄帝内经》养生理论的内涵与当代价值[J]. 中华中医药杂志,2022,37(2):989-991.

[28] Da Dalt L, Cabodevilla AG, Goldberg IJ. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(10):1905-1914. DOI:10.1093/cvr/cvad100.

[29] 孙夕童,张世亮,陈博,等. 基于心主血脉论治快速型心律失常临证体会[J]. 光明中医,2023,38(8):1570-1572. DOI:10.3969/j.issn.1003-8914.2023.08.047.

[30] Radulescu D, Crisan D, Militaru V. Gastrointestinal manifestations and treatment options in Fabry disease patients. A Systematic Review[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2022, 31(1): 98-106. DOI: 10.15403/jgld-3855.

[31] Muscogiuri G, De Marco O, Di Lorenzo T. Diet and physical activity in Fabry disease: A narrative review[J]. Nutrients, 2024, 16(7): 1061. DOI:10.3390/nu16071061.

[32] 戴彦成,唐志鹏,张雅丽. 腹痛中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2024,32(9):748-755.

[33] 徐宁宁. 张三锡治脾胃病的临证经验与学术思想研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2023.

[34] 王晓雪,张佳,王捷虹,等. 基于"脾胃虚寒,气滞中焦"理论治疗小肠功能紊乱综合征经验[J]. 亚太传统医药,2024,20(1):118-121. DOI:10.11954/ytctyy.202401025.

[35] 梁欣奕,马佳乐,李慧臻,等. 基于"脾—线粒体相关"理论探讨铁死亡与胃癌相关性[J]. 时珍国医国药,2024,35(2):404-407. DOI:10.3969/j.issn.1008-0805.2024.02.37.

[36] 张博,郭孝静,吴珊红,等. 基于"脾—线粒体"探讨"强脾"治疗失神经肌萎缩[J]. 中医学报,2024,39(10):2042-2045. DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.10.333.

[37] 黄佳纯,黄宏兴,万雷,等. 脾肾—肌骨—线粒体理论探析[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(12):1844-1847. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2021.12.022.

[38] 庞茜,张敏. 张敏从瘀论治慢性肾炎综合征蛋白尿经验介绍[J]. 新中医,2024,56(5):216-220. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2024.05.039.

[39] Esposito P, Caputo C, Repetto M. Diagnosing Fabry nephropathy: the challenge of multiple kidney disease[J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1):344. DOI:10.1186/s12882-023-03388-8.

(收稿日期:2024-10-16)

《疑难病杂志》稿约

本刊是报道疑难病症的综合性医学学术期刊,国家卫生健康委员会主管,中国医师协会主办,月刊,128 页。本刊系中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),荷兰 Scopus 数据库、美国《化学文摘(CA)》、波兰《哥白尼索引(IC)》、日本科学技术振兴机构数据库(JST)来源期刊,国内外公开发行。本刊面向全国、注重临床、讲究实用、荟萃精华,坚持理论与实践相结合、普及与提高相结合、中西医相结合的办刊宗旨,积极倡导“百花齐放、百家争鸣”。本刊实行同行审稿制,设有述评、指南共识及解读、论著、络病论坛、诊疗技术、综述讲座、临床病例(理)讨论、疑难病例析评、罕少见病例、继续教育园地等栏目。欢迎踊跃投稿。

1　投稿要求

1.1　稿件基本要求　来稿应具先进性、科学性、导向性和实用性。要求资料真实、数据可靠、论点明确、结构严谨、文字精炼。论著类(临床研究、实验研究)、综述等一般 6 000 字左右为宜(包括摘要、图、表、参考文献),临床经验类一般 4 000 字左右为宜(包括摘要、参考文献),病例报告类(罕少见病例、误诊误治分析)一般不超过 2 000 字(包括参考文献)。

1.2　单位推荐信　来稿须附单位推荐信,应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密及署名无争议等项。

1.3　作者信息　来稿请标明第一作者的姓名、最高学历、职称及工作单位。多作者可指定一名通信作者。来稿首页必须注明与编辑部联系的通信作者的姓名及其详细通讯地址、移动电话和 E-mail。

1.4　基金项目　论文所涉及的课题若取得国家或部、省级基金资助或属攻关项目,请标注于文题页作者署名下方,如:“基金项目:国家自然科学基金资助项目(81873296)”,并请附基金证明复印件,可优先审理和刊登。

1.5　快审通道　本刊为具有创新性科研成果或国内首报论文开辟“快审通道”,提供快速同行审稿。如果作者希望来稿进入“快审通道”,请提供关于论文创新性说明和查新报告。符合标准经快速审核同意后,即给予刊出。

1.6　稿件处理　作者在接到回执满 30 个工作日未收到稿件处理通知,视为退稿。来稿一律文责自负。根据《著作权法》,本刊对决定刊用的文稿可作文字修改、删节,凡有涉及原意的修改则提请作者考虑。稿件一切审理流程均在稿件采编系统内进行,作者需关注稿件处理进度,并及时处理和反馈,修改稿逾 1 个月不返回本编辑部者,视作自动撤稿。

1.7　相关费用　稿件经审阅确认刊载后需按通知数额付版面费,版面费可由作者单位从科研经费或其他经费中支付。稿件刊登后酌致稿酬(已含其他形式出版稿酬),赠当期杂志 2 册。

1.8　投稿方式　本刊只接受电子投稿,不接受纸质稿件,请登录本刊网址 www. ynbzz. com 点击“在线投稿”或直接登录本刊稿件采编系统 https://ynbz. cbpt. cnki. net 进行投稿。网上投稿成功后请按提示缴纳审稿费,缴费后进入稿件处理程序。

1.9　著作权　来稿决定刊用后,全部作者签署“版权转让协议”,将论文专有许可使用权和独家代理权授予疑难病杂志社。未经疑难病杂志社书面许可,不得再授权他人以任何形式汇编、转载、出版本文的任何部分。

1.10　撤稿　对于存在以下问题的稿件编辑部有权在论文发表后撤稿。(1)已经证实论文存在较严重学术不端行为(包括捏造数据和篡改数据)或者非主观的错误,以至于该论文所报道的发现和结果不可信;(2)论文存在剽窃问题;(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范;(4)重复发表;(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。一经查实,编辑部将按照《疑难病杂志社关于论文发表后撤稿的推荐规范》的要求处理。

2　撰稿要求

学术论文应按 GB/T 7713. 2—2022《学术论文编写规则》论文组成部分撰写。

2.1　题名　力求简明、醒目,反映出文章的主题。除公知公用者外,尽量不用外文缩略语。中文题名一般不宜超过 25 个汉字,最好不设副标题。中、英文题名含义应一致。

2.2　作者署名　作者应具备以下条件：(1)参与选题和设计，或参与资料分析与解释；(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容；(3)能按编辑部的修改意见进行核修，对学术问题进行解答，并最终同意论文发表；(4)除了负责本人的研究贡献外，同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者，仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。作者姓名在题名下按序排列，排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定，投稿后不应再作改动，确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明。所有作者的单位名称(包括科室)及邮政编码脚注于文题下方。作者从事专业应与稿件内容一致，特殊情况应做出说明。

2.3　摘要　论著类需附中、英文结构式摘要，摘要必须包括目的、方法、结果(应给出主要数据、检验值)及结论 4 部分，各部分冠以相应的标题，一般 400 个汉字。综述需附中、英文指示性摘要，一般 200 个汉字。采用第三人称撰写，不用“本文”等主语。英文摘要前需列出英文题名、作者姓名(汉语拼音，姓和名字的首字母大写，汉字名中间不加连字符)、第一作者单位名称、所在城市名、邮政编码和国名。作者应全部列出；不属同一单位时，在第一作者姓名右上角加“*”，同时在单位名称首字母左上角加“*”，例如：*Lin Xianyan**, *Wu Jianping*, *Qin Jiong*. **Department of Pediatrics*, *First Hospital*, *Peking University*, *Beijing* 100034, *China* 。通信作者以“Corresponding author”表示。

2.4　关键词　论文需标引 3 ~ 8 个关键词。请尽量使用中国医学科学院医学信息研究所翻译的最新版本《医学主题词表(MeSH)》和中国中医科学院中医信息研究所编写的《中医药学主题词表》内所列的词。必要时，可采用习惯用的专业术语(自由词)，并排列于最后。关键词中的英文缩写应按 MeSH 还原为全称。各词之间用分号(；)隔开。

2.5　临床试验注册号　逐步实施临床试验注册制度，注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。以“临床试验注册”(Trial registration)为标题，写出注册机构名称和注册号。

2.6　正文层次　用阿拉伯数字表示层次序号，如 1、1. 1、1. 1. 1……序号顶格，段落内连排的序号用(1)(2)(3)……。

2.7　医学伦理问题及知情同意　须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时，作者应说明其遵循的程序是否符合人体试验伦理委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)，并注明受试对象或其亲属是否签署知情同意书。当论文主体以动物为研究对象时，需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定，如获得审查批准，应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

2.8　统计学　(1)统计学符号：按 GB/T 3358. 1—2009《统计学词汇及符号第 1 部分：一般统计术语与用于概率的术语》的有关规定书写，统计符号一律用斜体。(2)资料的表达与描述：用 $\bar{x} \pm s$ 表达服从或近似服从正态分布的计量资料，用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料；用频数和构成比(%)表达计数资料或等级资料。(3)统计学分析方法选择：对于服从或近似服从正态分布的计量资料，可采用 t 检验、方差分析等统计方法；对于呈偏态分布的计量资料，可采用秩和检验；若考虑协变量的影响，可采用协方差分析。对计数资料可采用卡方检验或秩和检验，有分层因素或其他影响因素时，可采用 CMH 卡方检验。对生存时间资料可采用生存分析。分析指标之间的相关性时，可采用单因素相关分析。对于回归分析，应结合专业知识和散布图，选用合适的回归类型；对具有重复实验数据检验回归分析资料，可采用重复测量资料分析方法，不应简单化处理；对于多因素、多指标资料，要在一元分析的基础上，尽可能运用多因素分析方法，以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。对于诊断试验可采用一致性分析、ROC 曲线分析。(4)统计结果的解释和表达：当 $P < 0.05$(或 $P < 0.01$)时，应描述为对比组之间的差异有统计学意义，而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异；应写明所用统计分析方法的具体名称、检验具体值(如：$t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等)；P 值为 0.000 时应写为 $P < 0.001$ 而不写 $P = 0.000$。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、*RR* 值、*OR* 值、*HR* 值等)时，在给出显著性检验结果(统计量、P 值)的同时，给出 95% 置信区间(95% *CI*)。

2.9　医学名词术语　应使用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词，暂未公布者可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》《医学主题词注释字顺表》《中医药主题词表》中的主题词。药物名称应使用中国药典委员会编写的最新版《中国药典》《中国药品通用名称》中的名称，确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名的体征、病名、试验、综合征等，人名可以用中译文，但人名后不加“氏”(单字名除外，例如福氏杆菌)；也可以用外文，但人名后不加“’s”，例如：Babinski 征。

2.10　缩略语　题名一般不用缩略语。在摘要及正文中首次出现缩略语时应给出其中文全称,在圆括号内写出缩略语,如室性心动过速(室速),急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)。不超过 4 个汉字的名词一般不使用缩略语,以免影响文章的可读性。英文缩略语不拆开转行。

2.11　表和图　每个表、图应有序号和言简意赅的中、英文题目。本刊采用三横线表(顶线、表头线及底线),若有合计或统计学处理(如 F 值、P 值等),则在该项上面加 1 条分界细横线;要合理安排纵标目和横标目,并将数据的含义表达清楚;表内数据要求同一指标保留的小数位数相同,一般按标准差的 1/3 确定有效位数。图不宜过大,最大宽度半栏图不超过 7.5 cm,通栏图不超过 17.0 cm,高与宽的比例应掌握在 5∶7左右。线条图用制图软件绘制,图的类型应与资料性质匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。照片图要求有良好的清晰度和对比度。图中需标注的符号(包括箭头)请直接标在图片上。若刊用人像,应征得本人的书面同意,并遮盖其能被辨认出系何人的部位。大体标本照片在图内应有尺度标记。组织(病理)学照片要求注明染色方法和放大倍数。引用已发表的图须注明出处,并附版权所有者同意使用该图的书面材料。

2.12　计量单位　执行 GB 3100—1993、GB/T 3101-3102—1993《量和单位》中有关量、单位和符号的规定及其书写规则并以单位符号表示,具体使用参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(北京:人民军医出版社)。量的符号一律用斜体字。

2.13　数字　执行 GB/T 15835—2011《出版物上数字用法》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。小数点前或后≥4 位数字时,每 3 位一组,组间空 1/4 个汉字空,如:“71329.47656”应写成“71 329.476 56”。但序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节。百分数的范围和偏差,前一个数字的百分符号不能省略,如:5% ~95% 不能写成 5 ~95%,(50.2 ±0.6)% 不能写成 50.2 ±0.6%。附带尺寸单位的数值相乘,按下列方式书写:4 cm ×3 cm ×5 cm,不能写成 4 ×3 ×5 cm^3。

2.14　利益冲突声明　投稿时作者需提交利益冲突公开声明,具体说明各种经济的和非经济的利益关系。作者对所提供的利益冲突公开声明的真实性负责,通信作者负责利益冲突公开声明表的签署。若所有作者认为不存在实际的或潜在的利益冲突,应在文末声明“所有作者声明无利益冲突”,置于参考文献前。

2.15　作者贡献声明　原创性论著必须提供作者贡献声明,声明中写明每位作者对研究的计划、实施和报告做了哪些具体工作。如直接参与(酝酿和设计试/实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据),文章撰写(起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅),工作支持(统计分析、获取研究经费、技术或材料支持、指导、支持性贡献)。著录于正文末、参考文献前。

2.16　参考文献　按 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出。参考文献中的作者列出第 1 ~3 名,超过 3 名时,后加“,等”或其他与之相应的文字。外文期刊名称用缩写,以 Index Medicus 的格式为准;中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页。期刊文献末尽量加注数字对象唯一标识符(Digital Object Unique Identifier, DOI)。引用参考文献必须由作者与其原文核对无误。尽量引用近期国内外有影响的期刊,如包括本刊在内的“中国科技核心期刊”的文献。举例:

期刊文献

[1]　周一凡,闫一九,王常州,等. 急性脑出血患者血清 Sestrin2、Omentin-1 水平变化及其与神经功能缺损程度和预后的相关性[J]. 疑难病杂志,2024,23(9):1049-1053,1059. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.005.

[2]　Roddie C, Sandhu KS, Tholouli E, et al. Obecabtagene autoleucel in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2024, 391(23): 2219-2230. DOI: 10.1056/NEJMoa2406526.

图书文献

[3]　朱文青. 心导管消融治疗[M]//王吉耀,葛均波,邹和建. 实用内科学. 16 版. 北京:人民卫生出版社,2022:818-820.

[4]　Bonow RO. Guidelines for infective endocarditis[M]//Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Science, 2011:1558-1560.

报纸文献

[5]　王辰. 新冠病毒的走向有无数可能性[N]. 医师报,2021-12-30(A3).