

中国医师协会
系列期刊



ISSN 1671-6450
CN 13-1316/R

疑难病杂志

YINANBING ZAZHI

2026年3月 第25卷 第3期

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT
AND COMPLICATED CASES

Volume 25 Number 3 March 2026

中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)

万方数据—数字化期刊群收录期刊

中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊

荷兰Scopus数据库收录期刊

美国《化学文摘(CA)》来源期刊

乌利希国际期刊指南(UPD)收录期刊

日本科学技术振兴机构数据库(JST)收录期刊

《国家科技学术期刊开放平台》全文收录

国家卫生计生委首届优秀期刊



中华人民共和国
国家卫生健康委员会 主管
中国医师协会 主办



主管
中华人民共和国国家
卫生健康委员会

主办
中国医师协会

编辑
疑难病杂志编辑委员会

顾问
王永炎 张运 李春岩 张伯礼
葛均波 于金明 张英泽 刘良
王琦 丛斌 黄璐琦 李佃贵

名誉总编辑
吴以岭

总编辑
贾振华

社长 主编
马智

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

印刷
石家庄德文林彩色印刷有限公司

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

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

零售
疑难病杂志编辑部

广告发布登记号
石高新 13010120190001 号

定价
每期 20.00 元 全年 240.00 元

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

2026 年版权归疑难病杂志社所有

本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点, 除非特别声明; 未经本刊编辑部许可, 不得任意转载和摘编; 本刊如有印刷问题, 请向本社调换

目次

糖尿病专题

- 益生菌联合有氧运动对肥胖型 2 型糖尿病合并代谢综合征患者代谢及心肺功能的影响 王伟 兰丽珍 刘敏 杜瑞 257
- ABCG1 基因启动子甲基化与糖尿病肾脏病发病的相关性研究 韩梦瑛 王欣 张婧媛 李亚楠 宝力尔 王波 262
- 血清 Sirt1、METTL3 水平与糖尿病足患者临床分级及预后的关系 丁杨 张晓莉 孙国斌 巩晶晶 刘金毅 李俊 李沛玲 268
- 不同范围激光光凝术治疗增殖期糖尿病性视网膜膜病变的疗效观察 张丽丽 姚月菊 冯正国 刘杰 张敏 274

脓毒症专题

- 脓症患者血清 Trx1、PDCD4 表达及其与 28 d 生存情况的关系 储文梅 王文清 陈莉云 李淑芳 袁忠钊 280
- 血清 CaMK II、PLD2 在重症急性胰腺炎并发脓症患者中的表达及临床意义 叶莉琪 陈鑫钰 王金娜 韩双双 杨春波 285
- 血清 CITED2、BMAL1、NSUN3 水平与脓毒症并发急性肾损伤患者病情的相关性及其对预后的影响 陈曼宁 李璐 刘睿 黎璞 彭细娟 高雅 291
- 血清 NETs 相关标志物对脓毒性休克患者多器官功能衰竭的预测价值 陈晔 赵姝月 杨德建 晏东 戴忠红 298

论著·临床

- 血清 PKM2、SERPINA3 水平与腔隙性脑梗死患者脑白质变性及其认知障碍的关系 韩爽 王珏 刘畅 汪明阳 304
- 血清 NLRP3、NLRC4 水平对高血压基底节区脑出血术后近期预后的预测价值 张轩宇 崔宇 高翔 郑虎林 霍国进 310
- 宏基因组二代测序技术在重症肺炎病原学诊断中的应用价值 于婧 赵靖 付琳琳 崔彤彤 潘文森 316
- 肝细胞肝癌组织 DAP3、PDCD10 表达与侵袭转移的相关性及预后评估价值 刘柯 林川 胡传飞 潘天孟 323

血清 M-CSF、ICAM-1 对儿童腹部手术后发生肠粘连并发肠梗阻的预测价值	刘博 王桂琦 程婷婷 谷敬锋 张建 冯峰	329
口腔鳞癌患者癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性及其临床价值	严梦 吕永利 刘进 石佳佩 易笑冉 王丽丽 王秋林	335
皮肤恶性黑色素瘤中 TMED2、Siglec15 的表达与临床病理特征、免疫细胞浸润及预后意义分析	王蕊 张丽 卫建明 王小波 陈璐 赵娇娇 李渝	341
鼻咽癌组织中 EGLN1、SLC27A6 表达与干性基因表达的相关性及预后意义	贺文杰 周鑫 常傲霜 孙圳 汪龙	347

论著·基础

SHP2 经 IL-6/STAT3-PI3K/AKT 通路抑制 M2 TAM 调控鼻咽癌侵袭转移的机制	林琳 钟烁 曹金玲 张秀芳 陈金楠	353
--	-------------------	-----

罕见病例

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病 3 例并文献复习	周秋林 柳惠贤 吴昊昊 黄保岗 徐凤鸣 杜康	359
IgG4 高分泌型 Castleman 病 3 例并文献复习	戴甜甜 陈香丽 朱尊民 刘渊博 芦平凡 葛菲	362

综 述

复方苻蓉益智胶囊治疗阿尔茨海默病的中西医研究进展	胡鹏 陈东晓 郭楠楠	364
循环微生物在消化道肿瘤中的研究进展	安俊杰 任迎政 杨扬 董永红	369
嵌合抗原受体自然杀伤细胞联合治疗前列腺癌的研究进展	李鑫 莫仁 贾剑超 迟宁	374
衣康酸及其衍生物在脓毒症中的作用研究进展	南龙腾 王聪睿 侯曼 张文凯	380

作者·编者·读者		267、303、379
----------------	--	-------------

期刊基本参数: CN13-1316/R * 2002 * m * A4 * 128 * zh * P * ¥20.00 * 1 500 * 23 * 2026-03

本期责任编辑: 赵建逸 英文编辑: 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 25, Number 3 18 March, 2026

Responsible Institution

National Health Commission of
the People's Republic of China

Sponsor

Chinese Medical Doctor Association

Editing

Editorial Board of Chinese Journal of Difficult
and Complicated Cases

Adviser

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

Honorary Editor-in-Chief

Wu Yiling

Editor-in-Chief

Jia Zhenhua

Managing Director

Ma Zhi

Publishing

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

Printing

Shijiazhuang Dewenlin Printing House

Overseas Distributor

China International Book
Trading Corporation
Code No.M6888

Overseas Price

\$ 20.00 per issue; \$ 240.00 a year

CSSN

ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

Copyright 2026 by Publishing House of Chinese
Journal of Difficult and Complicated Cases

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

CONTENTS

Diabetes Mellitus

Effects of probiotics combined with aerobic exercise on metabolism and cardiopulmonary function in obese type 2 diabetes patients

..... Wang Wei, Lan Lizhen, Liu Min, et al 257

Study on the correlation between promoter methylation of ABCG1 gene and the onset of diabetic kidney disease

..... Han Mengying, Wang Xin, Zhang Jingyuan, et al 262

Serum Sirt1 and METTL3 levels in relation to clinical staging and prognosis of patients with diabetic foot

..... Ding Yang, Zhang Xiaoli, Sun Guobin, et al 268

Observations on the efficacy of laser photocoagulation with different treatment areas for proliferative diabetic retinopathy

..... Zhang Lili, Yao Yueju, Feng Zhengguo, et al 274

Sepsis

The expression of serum Trx1 and PDCD4 in sepsis patients and their relationship with 28-day survival

..... Chu Wenmei, Wang Wenqing, Chen Liyun, et al 280

Expression and clinical significance of serum CaMK II and PLD2 in patients with severe acute pancreatitis complicated

by sepsis Ye Liqizhen, Chen Xinyu, Wang Jinna, et al 285

The relationship between serum CITED2, BMAL1, and NSUN3 levels and the condition of patients with sepsis complicated with acute kidney injury and their impact on prognosis

..... Chen Manning, Li Lu, Liu Rui, et al 291

Predictive value of serum NETs-related markers for multiple organ dysfunction in patients with septic shock

..... Chen Nie, Zhao Shuyue, Yang Dejian, et al 298

Original Article: Clinical Research

The relationship between serum PKM2 and SERPINA3 levels and white matter degeneration and cognitive impairment in patients with

lacunar cerebral infarction Han Shuang, Wang Jue, Liu Chang, et al 304

Predictive value of serum NLRP3 and NLRC4 levels for short-term prognosis after surgery in patients with hypertensive basal ganglia intracerebral hemorrhage	<i>Zhang Xuanyu, Cui Yu, Gao Xiang, et al</i>	310
Diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in the etiologic diagnosis of severe pneumonia	<i>Yu Jing, Zhao Jing, Fu Linlin, et al</i>	316
The expression of DAP3 and PDCD10 in hepatocellular carcinoma tissue and their correlation with invasion and metastasis genes and prognostic value	<i>Liu Ke, Lin Chuan, Hu Chuanfei, et al</i>	323
Predictive value of serum M-CSF and ICAM-1 for adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery in children	<i>Liu Bo, Wang Guiqi, Cheng Tingting, et al</i>	329
Correlation between miR-34a and PSPC1 expression in cancerous tissue and clinicopathological features of OSCC and its clinical value	<i>Yan Meng, Lyu Yongli, Liu Jin, et al</i>	335
The expression and clinical pathological characteristics, immune cell infiltration, and prognostic significance of TMED2 and Siglec15 in cutaneous malignant melanoma	<i>Wang Rui, Zhang Li, Wei Jianming, et al</i>	341
The EGLN1, SLC27A6 expression in nasopharyngeal carcinoma tissue and correlation with stemness genes and prognostic significance	<i>He Wenjie, Zhou Xin, Chang Aoshuang, et al</i>	347
Original Article : Basic Research		
Mechanism of SHP2 inhibiting M2 TAM regulation of nasopharyngeal carcinoma invasion and metastasis through IL-6/STAT3 and PI3K/AKT pathways	<i>Lin Lin, Zhong Shuo, Cao Jinling, et al</i>	353
Rare Case Report		
Report of 3 cases of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy and literature review	<i>Zhou Qiulin, Liu Huixian, Wu Haohao, et al</i>	359
IgG4 hyper-secretory castleman disease: A report of 3 cases and literature review	<i>Dai Tiantian, Chen Xiangli, Zhu Zunmin, et al</i>	362
Review		
Research progress on <i>Fufang Congrong Yizhi</i> capsule in the treatment of Alzheimer's disease with traditional chinese and western medicine	<i>Hu Peng, Chen Dongxiao, Guo Nannan</i>	364
Research progress of circulating microorganisms in gastrointestinal tract tumors	<i>An Junjie, Ren Yingzheng, Yang Yang, et al</i>	369
Research progress and prospect of CAR-NK cell combined therapy for prostate cancer	<i>Li Xin, Mo Ren, Jia Jianchao, et al</i>	374
Research progress of itaconic acid and its derivatives in sepsis	<i>Nan Longteng, Wang Congrui, Hou Man, et al</i>	380

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.001

糖尿病专题

益生菌联合有氧运动对肥胖型 2 型糖尿病合并代谢综合征患者代谢及心肺功能的影响

王伟, 兰丽珍, 刘敏, 杜瑞



基金项目: 山西省卫健委科研课题计划项目(2021127)

作者单位: 030000 太原, 山西医科大学第一医院全科

通信作者: 兰丽珍, E-mail: 773009653@qq.com

【摘要】目的 探讨有氧运动干预联合益生菌对肥胖型 2 型糖尿病合并代谢综合征(T2DM-MS)患者代谢及心肺功能的影响。**方法** 选取 2022 年 8 月—2024 年 8 月山西医科大学第一医院全科收治的肥胖型 T2DM-MS 患者 160 例为研究对象, 根据随机数字表法分为研究组(有氧运动干预联合益生菌)和对照组(益生菌), 每组各 80 例, 均进行相应干预 12 周。比较 2 组治疗前后相关临床资料、血糖指标、代谢指标、肺功能、心功能变化情况。**结果** 治疗 12 周后, 研究组腰围、BMI、收缩压、舒张压均低于对照组($t/P=2.260/0.025, 2.613/0.010, 2.279/0.024, 2.195/0.030$); 研究组空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平均低于对照组($t/P=5.128/<0.001, 4.727/<0.001, 3.499/0.001$); 研究组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)低于对照组, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)高于对照组($t/P=2.235/0.027, 3.292/<0.001, 4.997/<0.001, 2.412/0.017$); 研究组肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、最大自主通气量(MVV)均高于对照组($t/P=3.467/0.001, 13.949/<0.001, 20.515/<0.001$); 研究组左心室射血分数(LVEF)高于对照组, 左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)低于对照组($t/P=4.493/<0.001, 4.625/<0.001, 7.516/<0.001$)。**结论** 有氧运动干预联合益生菌可显著改善肥胖型 T2DM-MS 患者的糖脂代谢指标和心肺功能, 为该病的综合干预提供了新的思路。

【关键词】 2 型糖尿病; 代谢综合征; 肥胖; 有氧运动干预; 益生菌; 糖脂代谢; 心肺功能; 疗效**【中图分类号】** R587.1; R589**【文献标识码】** A

Effects of probiotics combined with aerobic exercise on metabolism and cardiopulmonary function in obese type 2 diabetes patients Wang Wei, Lan Lizhen, Liu Min, Du Rui. Department of General Practice, First Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi, Taiyuan 030000, China

Funding program: Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (2021127)

Corresponding author: Lan Lizhen, E-mail: 773009653@qq.com

【Abstract】 Objective This study aims to explore the effects of aerobic exercise intervention combined with probiotics on metabolic indicators and cardiopulmonary function in obese patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome (T2DM-MS). **Methods** From August 2022 to August 2024, 163 T2DM-MS patients who visited the Department of General Practice at First Hospital of Shanxi Medical University were assigned into a test group (aerobic exercise intervention combined with probiotics) and a control group (probiotics alone) using a random number table method, with 80 patients in each group. The changes in clinical parameters, blood glucose indicators, metabolic indicators, lung function, and heart function were compared between the two groups. **Results** After treatment, waist circumference and blood pressure decreased in both groups, with the test group showing significantly lower values than the control group ($t/P=2.260/0.025, 2.613/0.010, 2.279/0.024, 2.195/0.030$). There was no significant change in BMI in the control group before and after treatment ($P>0.05$), while BMI in the test group decreased and was significantly lower than that in the control group ($t/P=1.988/0.049$). FPG, HbA_{1c} , and 2hPG decreased in both groups after treatment, with significantly lower levels in the test group compared to the control group ($t/P=5.128/<0.001, 4.727/<0.001, 3.499/0.001$). After treatment, TC, TG, and LDL-C in the test group decreased and were significantly lower than those in the control group ($t/P=2.235/0.027, 3.292/<0.001, 4.997/<0.001$), while HDL-C levels increased and were significantly higher than those in the control group ($t/P=2.412/0.017$). After treatment, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1), and maximum voluntary ventilation (MVV) in the test group

increased and were significantly higher than those in the control group. No statistically significant differences were observed in these pulmonary function indicators in the control group before and after intervention. After treatment, left ventricular ejection fraction (LVEF) in the test group increased (and was significantly higher than that in the control group), while left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) decreased (and were significantly lower than those in the control group). Compared with before intervention, no statistically significant differences were observed in various cardiac function indicators in the control group. **Conclusion** Aerobic exercise intervention combined with probiotics can significantly improve glucose and lipid metabolism indicators and cardiopulmonary function in patients with T2DM-MS, providing new insights for comprehensive intervention of this disease.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Metabolic syndrome; Obesity; Aerobic exercise intervention; Probiotics; Glucose and lipid metabolism; Cardiopulmonary function; Therapeutic effect

肥胖 2 型糖尿病合并代谢综合征 (type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome, T2DM-MS) 是一种以肥胖、胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱和心血管疾病风险增加为特征的复杂疾病,近年来发病率不断上升,严重影响患者的生活质量和生存期,并给社会带来了沉重的经济负担^[1-2]。T2DM-MS 的治疗主要依赖药物、饮食及生活方式调整。药物虽能控制血糖等指标,但长期使用存在不良反应,且无法根治;而饮食和生活方式干预则常因患者依从性差,难以达到预期疗效^[3]。有氧运动在 T2DM 治疗中有助于控制体质量,并能改善心肺功能^[4]。动物研究表明,有氧运动可以改善糖尿病大鼠的胰岛素抵抗、心肺功能等^[5]。此外,益生菌可以改善 T2DM 患者的代谢指标和炎症反应^[6]。研究显示,益生菌能够降低患者的血糖、血脂水平,改善胰岛素抵抗,降低炎症反应,从而有效控制 T2DM-MS^[7]。然而,目前关于有氧运动干预联合益生菌对肥胖型 T2DM-MS 的治疗作用研究较少。本研究旨在探讨有氧运动干预联合益生菌对肥胖型 T2DM-MS 患者代谢及心肺功能的影响,以期对肥胖型 T2DM-MS 的综合干预提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 8 月—2024 年 8 月山西医科大学第一医院全科收治的肥胖型 T2DM-MS 患者 160 例为研究对象,根据随机数字表法分为研究组(有氧运动干预联合益生菌)和对照组(益生菌),每组各 80 例。对照组:男 45 例,女 35 例;年龄 45~70(57.81±9.42)岁;T2DM 病程 7~12(9.56±1.55)年;吸烟史 37 例,饮酒史 33 例;T2DM 家族史 3 例;高血压 46 例。研究组:男 43 例,女 37 例;年龄 47~71(58.89±9.52)岁;T2DM 病程 7~12(9.28±1.41)年;吸烟史 42 例,饮酒史 30 例;T2DM 家族史 2 例;高血压 50 例。2 组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(2022010017),患者和/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 T2DM 的诊断标准^[8];②符合中华医学会糖尿病学分会关于 MS 的诊断标准^[9];③BMI ≥ 28 kg/m²;④入选前 6 周未服用益生菌制剂,入院前 2 周末使用抗生素药物。(2)排除标准:①1 型糖尿病、妊娠期糖尿病、继发性糖尿病等;②严重的肝肾功能障碍;③严重的心血管疾病、呼吸系统疾病等;④消化系统疾病,如炎性肠病、肠梗阻等;⑤免疫系统疾病;⑥患有精神疾病或认知功能障碍;⑦严重肢体伤残患者。

1.3 治疗方法 2 组患者于入院后均接受常规治疗:饮食控制、降糖药物等。对照组患者在常规治疗的基础上加用益生菌(杭州远大生物制药有限公司,规格 0.5 g/片),3 片/次,3 次/d,连续服用 12 周。研究组患者在常规治疗的基础上接受有氧运动干预和益生菌治疗,益生菌剂量及服用方法同对照组,根据患者的年龄、体质和病情制定有氧运动方案,包括快走和慢跑,运动强度为中等强度,运动时间 30~60 min/次,每周至少 5 次,在运动前后分别进行以静态拉伸和动态拉伸为主的热身、放松活动各 10 min,持续干预 12 周。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 相关临床资料收集:记录患者治疗前后腰围、BMI 与血压(收缩压、舒张压)等^[10]。

1.4.2 血糖指标检测:于治疗前后采集患者清晨空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清储存在 -70℃ 环境中待测。使用 NP6 血糖仪(Novo Nordisk,货号:1013154)检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2hPG)水平,使用免疫比浊法检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。

1.4.3 血脂指标检测:上述血清,使用全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号 iChem-540)检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

1.4.4 肺功能检查:治疗前后使用肺功能仪(COSMED

公司,型号:Pony FX)测量肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)和最大自主通气量(MVV)^[11]。

1.4.5 心功能检查:治疗前后使用日本制造的 Aloka-SSD71 型心脏超声波设备来评估心脏功能,包括左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)^[11]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)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组治疗前后相关临床资料比较 治疗前,2组腰围、BMI、收缩压、舒张压比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗12周后,研究组腰围、BMI、收缩压、舒张压均低于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 2组治疗前后血糖指标比较 治疗前,2组FPG、2hPG、HbA_{1c}水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗12周后,2组FPG、2hPG、HbA_{1c}水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.01$),见表2。

2.3 2组治疗前后血脂指标比较 治疗前,2组TC、TG、LDL-C、HDL-C水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗12周后,研究组TC、TG、LDL-C低于治疗前,HDL-C高于治疗前,且研究组低于/高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表3。

2.4 2组治疗前后肺功能比较 治疗前,2组FVC、

FEV₁、MVV比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗12周后,研究组FVC、FEV₁、MVV均较治疗前升高,且研究组高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表4。

表2 对照组与研究组肥胖型 T2DM-MS 患者治疗前后血糖指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of blood glucose indicators between control group and study group in obese patients with T2DM-MS

组别	时间	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA _{1c} (%)
对照组 (n=80)	治疗前	8.08±1.29	10.63±2.52	6.03±1.09
	治疗后	6.44±1.17	9.14±1.67	5.64±1.12
研究组 (n=80)	治疗前	7.92±1.24	10.51±1.66	6.04±1.14
	治疗后	5.55±1.02	8.05±1.21	5.05±1.01
<i>t/P</i> 对照组内值		8.423/<0.001	4.408/<0.001	2.232/0.027
<i>t/P</i> 研究组内值		13.202/<0.001	10.711/<0.001	5.814/<0.001
<i>t/P</i> 治后组间值		5.128/<0.001	4.727/<0.001	3.499/0.001

表4 对照组与研究组肥胖型 T2DM-MS 患者治疗前后肺功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of lung function indicators between control group and study group in obese patients with T2DM-MS

组别	时间	FVC(L)	FEV ₁ (L)	MVV(L/min)
对照组 (n=80)	治疗前	2.62±0.55	1.78±0.12	70.02±1.63
	治疗后	2.68±0.54	1.82±0.14	70.46±1.65
研究组 (n=80)	治疗前	2.59±0.53	1.75±0.10	69.71±1.82
	治疗后	2.99±0.59	2.14±0.15	75.96±1.74
<i>t/P</i> 对照组内值		0.696/0.487	1.940/0.054	1.697/0.092
<i>t/P</i> 研究组内值		4.551/<0.001	19.349/<0.001	22.201/<0.001
<i>t/P</i> 治后组间值		3.467/0.001	13.949/<0.001	20.515/<0.001

表1 对照组与研究组肥胖型 T2DM-MS 患者临床资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of clinical data between control group and study group in obese with T2DM-MS patients

组别	时间	腰围(cm)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
对照组 (n=80)	治疗前	92.53±9.86	28.56±3.12	137.26±15.17	80.39±9.45
	治疗后	88.34±9.22	28.35±3.08	129.47±14.38	71.32±8.06
研究组 (n=80)	治疗前	92.14±9.91	28.03±3.01	136.87±15.04	79.45±9.13
	治疗后	85.05±9.19	27.09±2.97	124.34±14.09	68.56±7.84
<i>t/P</i> 对照组内值		2.776/0.006	0.428/0.669	3.333/0.001	6.532/<0.001
<i>t/P</i> 研究组内值		4.692/<0.001	1.988/0.049	5.438/<0.001	8.094/<0.001
<i>t/P</i> 治后组间值		2.260/0.025	2.613/0.010	2.279/0.024	2.195/0.030

表3 对照组与研究组肥胖型 T2DM-MS 患者治疗前后代谢指标比较 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

Tab.3 Comparison of blood lipid metabolism indicators between control group and study group in obese patients with T2DM-MS

组别	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组 (n=80)	治疗前	5.72±1.23	2.12±0.34	3.42±0.53	1.52±0.33
	治疗后	4.57±1.01	2.05±0.62	3.55±0.62	1.69±0.42
研究组 (n=80)	治疗前	5.77±1.16	2.18±0.39	3.28±0.55	1.56±0.27
	治疗后	4.22±0.97	1.74±0.57	3.04±0.67	1.86±0.47
<i>t/P</i> 对照组内值		6.463/<0.001	0.885/0.377	1.426/0.156	2.847/0.005
<i>t/P</i> 研究组内值		9.168/<0.001	5.698/<0.001	2.476/0.014	4.950/<0.001
<i>t/P</i> 治后组间值		2.235/0.027	3.292/<0.001	4.997/<0.001	2.412/0.017

2.5 2 组治疗前后心功能比较 治疗前,2 组 LVEF、LVEDD、LVESD 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 12 周后,研究组 LVEF 高于治疗前, LVEDD、LVESD 低于治疗前,且研究组高于/低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 5。

表 5 对照组与研究组肥胖型 T2DM-MS 患者治疗前后心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Comparison of cardiac function indicators between control group and study group in obese patients with T2DM-MS

组别	时间	LVEF (%)	LVEDD (mm)	LVESD (mm)
对照组 (n=80)	治疗前	59.21±9.42	52.34±8.29	40.63±6.05
	治疗后	60.17±9.44	50.98±8.27	39.14±5.89
研究组 (n=80)	治疗前	58.84±9.36	53.13±8.66	41.02±6.11
	治疗后	67.41±10.89	45.32±7.17	32.51±5.25
t/P 对照组内值		0.644/0.521	1.039/0.300	1.578/0.116
t/P 研究组内值		5.338/<0.001	6.213/<0.001	9.449/<0.001
t/P 治后组间值		4.493/<0.001	4.625/<0.001	7.516/<0.001

3 讨论

肥胖型 T2DM-MS 是一种复杂的代谢紊乱状态,涉及肥胖、高血压、血脂异常等多重风险因素^[12]。在肥胖型 T2DM-MS 的治疗中,益生菌有助于调节患者的代谢状态,从而在一定程度上缓解疾病的进展,尽管益生菌的应用前景广阔,但在实际治疗中,其长期疗效尚需进一步验证^[13]。与此同时,有氧运动作为一种有效的健康促进方式,已被证实能够改善肥胖型 T2DM-MS 患者的代谢参数,并对体质量管理产生积极影响^[14-15]。

本研究中,对照组患者治疗后腰围减小,而 BMI 比较差异无统计学意义。提示益生菌对于腰围有积极影响,但对 BMI 无明显作用,分析可能与干预时间短有关,需进一步延长干预时间,才能更好明确益生菌对于 BMI 的影响。研究组治疗后较治疗前腰围减小且 BMI 下降,有显著影响,表明有氧运动联合益生菌干预对帮助肥胖型 T2DM-MS 患者减小腰围与降低 BMI 有更积极、更明显的疗效。同时,本研究中 2 组患者在治疗后血压均降低,且研究组降低更为显著,表明治疗增强了患者机体代谢,联合治疗效果更显著。研究表明,有氧运动和益生菌干预均能有效改善 T2DM 患者的血糖控制,降低 FPG、2hPG、HbA_{1c} 水平,运动可通过增加胰岛素敏感性、改善葡萄糖利用和降低肝糖输出等机制降低血糖^[16-17]。本研究结果显示,单纯益生菌治疗和有氧运动干预联合益生菌均能显著降低肥胖型 T2DM-MS 患者的 FPG、2hPG 和 HbA_{1c} 水平,且联合治疗的下降幅度更大。联合治疗通过提高肌肉对胰岛素的敏感性、促进葡萄糖利用、改善糖脂代谢,从而更有效地降低血糖水平。研究表明,有氧运动和益生菌干

预均能有效改善肥胖人群的血脂水平,降低 TG、TC、LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,运动通过增加脂质分解、降低脂质合成和改善脂蛋白代谢等机制改善血脂水平,益生菌则通过减少胆固醇吸收和增加胆固醇排泄等途径改善血脂水平^[17-18]。本研究结果显示,研究组患者的 TC、TG、LDL-C 水平显著降低,HDL-C 水平升高。当 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平变化时,表明脂质分解增加或脂质合成减少,研究发现可以通过增加脂质分解,并减轻炎症反应,从而改善脂质代谢^[12]。运动通过增加能量消耗和促进脂肪氧化来增强脂质分解,同时抑制脂肪细胞的分化与增长,减少脂质合成^[16]。而益生菌能增加患者体内有益菌如双歧杆菌和乳酸菌的数量,这些菌能够产生短链脂肪酸,如丁酸和丙酸,这些脂肪酸不仅能作为能量来源,还能调节脂质代谢相关基因的表达,减少肝脏中脂质的合成并促进脂质分解,从而降低 TC、TG、LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,更有效地改善血脂水平,降低心血管疾病风险^[7,14]。与单纯益生菌干预比较,联合干预对血脂谱的改善更为显著,这可能源于肠道菌群-运动轴的相互作用。近期研究发现,运动能改变胆汁酸谱,而胆汁酸具有影响肠道菌群组成的抗微生物特性^[19]。同时,运动可能会增加产生丁酸盐的肠道细菌,这些细菌与代谢健康改善密切相关。因此,补充益生菌可能通过优化运动诱导的菌群变化,进一步增强运动对脂代谢的积极影响。

研究表明,有氧运动能有效改善肥胖人群的肺功能,提高 FVC、FEV₁、MVV。FVC 可反映肺容量的最大可利用度,FEV₁ 可检测呼气时气流是否受限,MVV 能反映呼吸肌力量和肺组织弹性,评估通气功能和呼吸肌功能,运动通过增加肺活量、改善肺泡通气量和增强呼吸肌力量等机制改善肺功能^[20]。本研究结果显示,治疗后研究组肥胖型 T2DM-MS 患者的 FVC、FEV₁ 和 MVV 水平提高,且联合治疗效果更佳。研究组可能通过增强肺活量、改善肺泡通气量和增强呼吸肌力量,从而更有效地改善肺功能,提高运动耐力^[11]。研究表明,有氧运动能有效改善肥胖人群的心功能,机制包括增加心肌收缩力、改善心肌供血和降低心脏负荷等^[20];同时,胰岛素敏感性提高、炎症反应减轻等代谢改善也能间接促进心脏功能优化。本研究结果显示,研究组肥胖型 T2DM-MS 患者的 LVEF 提高,LVEDD 和 LVESD 降低,联合干预效果更明显。LVEF 升高表示心脏泵血效率提高,LVEDD 和 LVESD 降低表示心脏负荷减轻和心肌重构改善,联合应用可能通过增强心肌收缩力、改善心肌供血和降低心脏负荷,从而更有

效地改善心功能,降低心血管疾病风险^[11]。有氧运动可减少炎症反应,创造有利于有益菌生长的环境,同时益生菌可通过改善系统性炎症反应状态、优化代谢环境,间接作用于呼吸肌或心肌,从而可能为运动诱导的心肺适应创造更有利的条件。研究表明,T2DM 患者存在慢性低度炎症反应,这可能导致器官功能受损。益生菌通过调节肠道菌群,降低循环中炎症因子水平,从而减轻炎症反应对心肺功能的不利影响^[12]。

4 结 论

综上所述,有氧运动干预联合益生菌可有效改善肥胖型 T2DM-MS 患者的血糖和血脂指标,患者 FVC、FEV₁ 和 MVV 肺功能指标以及 LVEF、LVEDD、LVESD 心功能指标均显著改善。联合治疗显著增强了患者机体代谢,通过提高肌肉对胰岛素的敏感性,改善糖脂代谢,有氧运动通过更大的能量消耗和脂肪氧化,增强脂质分解,益生菌则通过补充菌种,增强运动的改善效果,更有效地降低血糖血脂水平。本研究未深入研究益生菌对心肺功能的影响,且研究中,益生菌组未能显示出对心肺功能的影响,考虑可能与研究时间短有关。未来研究将扩大样本量,延长观察时间,以及与其他治疗方法的联合应用,以更全面地评估其临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王伟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;兰丽珍:研判研究可行性,论文审校;刘敏:进行统计学分析;杜瑞:分析整理研究结果,论文修改

参考文献

- [1] Piuri G, Zocchi M, Della Porta M, et al. Magnesium in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (2):320-321. DOI: 10.3390/nu13020320.
- [2] Kazamel M, Stino AM, Smith AG. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy [J]. *Muscle Nerve*, 2021, 63 (3):285-293. DOI: 10.1002/mus.27086.
- [3] 刘亚丹, 段飞, 燕树勋. 中医药治疗代谢综合征研究进展 [J]. *河北中医*, 2022, 44 (1):157-160, 165. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2022.01.035.
- [4] Yan X, Fu P, Zhang Y, et al. MCC950 ameliorates diabetic muscle atrophy in mice by inhibition of pyroptosis and its synergistic effect with aerobic exercise [J]. *Molecules*, 2024, 29 (3):712. DOI: 10.3390/molecules29030712.
- [5] 吴玉珍, 孙青, 刘霞, 等. 有氧运动干预 2 型糖尿病大鼠肾功能的变化 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28 (14):2145-2151. DOI: 10.12307/2024.322.
- [6] 宋琪, 夏木西卡玛尔·阿不都呼甫尔, 杨丽斌. 还原型谷胱甘肽联合益生菌辅助治疗对 2 型糖尿病患者糖脂代谢、炎症反应以及氧化应激指标的影响 [J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45 (5):539-543, 548. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.006.
- [7] 滕云杰, 王迎洪, 陈静, 等. 口服益生菌用于 2 型糖尿病成年患者效果的 Meta 分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32 (1):60-71. DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202301009.
- [8] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) (上) [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41 (8):668-695. DOI: 10.19538/j.nk2021080106.
- [9] 中华医学会糖尿病分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病分会关于代谢综合征的建议 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12 (3):156-161. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2004.03.002.
- [10] 曾珊, 伍晓乐, 徐杨, 等. 中药通过影响肠道菌群治疗 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *中国抗生素杂志*, 2024, 49 (8):860-866. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2024.08.004.
- [11] 邓琼伟, 高好考, 王晓红. 分阶段心脏康复训练联合有氧运动对冠心病合并 2 型糖尿病患者术后心肺功能和生存质量的影响 [J/OL]. *中国医学前沿杂志:电子版*, 2021, 13 (10):42-46. DOI: 10.12037/YXQY.2021.10-09.
- [12] Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in type 2 diabetes mellitus, obesity, and metabolic syndrome [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (3):714-715. DOI: 10.3390/nu14030714.
- [13] Bajinka O, Sylvain Dovi K, Simbilyabo L, et al. The predicted mechanisms and evidence of probiotics on type 2 diabetes mellitus (T2DM) [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2024, 130 (4):475-490. DOI: 10.1080/13813455.2022.2163260.
- [14] Su X, He J, Cui J, et al. The effects of aerobic exercise combined with resistance training on inflammatory factors and heart rate variability in middle-aged and elderly women with type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2022, 27 (6):e12996. DOI: 10.1111/anec.12996.
- [15] Zhang J, Tam WWS, Hounsri K, et al. Effectiveness of combined aerobic and resistance exercise on cognition, metabolic health, physical function, and health-related quality of life in middle-aged and older adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2024, 105 (8):1585-1599. DOI: 10.1016/j.apmr.2023.10.005.
- [16] Memon H, Abdulla F, Reljic T, et al. Effects of combined treatment of probiotics and metformin in management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 202 (8):e110806. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110806.
- [17] 王继, 张敏, 李文博, 等. 有氧运动对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢、骨骼肌炎症反应和自噬的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28 (8):1200-1205. DOI: 10.12307/2024.219.
- [18] 洪钱沁, 李瑾, 朱飞龙, 等. 非小细胞肺癌合并 2 型糖尿病患者运动耐量及通气效率的临床特点 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2022, 44 (9):805-811. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.09.009.
- [19] 张润红, 刘尚武, 高建军. 基于肠道菌群和血清炎症反应因子及肠黏膜屏障功能探讨八段锦训练在改善 T2DM 中的作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2024, 36 (11):1303-1309. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202411009.
- [20] 周曜文, 贾永平, 李逸臻. 冠心病合并 2 型糖尿病病人 PCI 术后运动康复的疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19 (15):2597-2601. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.15.021.

(收稿日期:2025-09-17)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.002

糖尿病专题

ABCG1 基因启动子甲基化与糖尿病肾脏病发病的相关性研究

韩梦瑛, 王欣, 张婧媛, 李亚楠, 宝力尔, 王波



基金项目: 内蒙古自然科学基金资助项目(2019MS08165)

作者单位: 010010 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院全科(韩梦瑛、张婧媛、李亚楠), 内分泌科(王欣、宝力尔、王波)

通信作者: 王欣, E-mail: wxgood2016@163.com

【摘要】目的 探究 ATP 结合盒转运蛋白 G1 (ABCG1) 基因启动子甲基化与糖尿病肾脏病(DKD)发病的关系。**方法** 回顾性选取 2023 年 12 月—2024 年 12 月内蒙古医科大学附属医院收治的 DKD 患者 20 例为 DKD 组, 2 型糖尿病(T2DM)患者 20 例为 T2DM 组, 同期健康体检者 20 例为健康对照组。采用亚硫酸氢盐测序法检测血清 ABCG1 基因启动子甲基化水平; 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DKD 的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评价 ABCG1 基因启动子甲基化对 T2DM 患者发生 DKD 的诊断价值。**结果** LDL-C、HbA_{1c}、FPG、SCr、BUN 水平比较, DKD 组>T2DM 组>健康对照组 ($F/P=4.525/0.015, 65.357/<0.001, 33.140/<0.001, 4.974/0.013, 5.453/0.009$), HDL-C、eGFR 水平比较, 健康对照组>T2DM 组>DKD 组 ($F/P=11.364/<0.001, 9.824/<0.001$); 3 组 ABCG1 基因启动子区域的甲基化水平逐渐降低, 差异具有统计学意义 ($\chi^2/P=7.381/0.025$); 与健康对照组比较, DKD 组中 ABCG1 启动子甲基化显著降低 ($\chi^2/P=6.160/0.013$), T2DM 组中 ABCG1 启动子甲基化差异无统计学意义 ($\chi^2/P=1.938/0.164$); 与 T2DM 组比较, DKD 组中 ABCG1 启动子甲基化差异无统计学意义 ($\chi^2/P=2.297/0.130$); LDL-C 高是 T2DM 患者发生 DKD 的独立危险因素, eGFR 高、ABCG1 基因启动子甲基化是 T2DM 患者发生 DKD 的保护因素 [$OR(95\% CI)=10.738(1.139\sim 101.238), 0.818(0.694\sim 0.964), 0.001(0.000\sim 0.195)$]; LDL-C、eGFR、ABCG1 基因启动子甲基化及三项联合预测 T2DM 患者发生 DKD 的 AUC 分别为 0.712、0.835、0.650、0.951, 三者联合优于各自单独预测的 AUC ($Z/P=3.353/0.001, 1.949/0.041, 5.401/<0.001$)。**结论** ABCG1 基因启动子去甲基化可能参与 DKD 的发病机制, 检测 ABCG1 基因启动子甲基化水平有助于 DKD 的诊断。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病肾脏病; ATP 结合盒转运蛋白 G1; DNA 甲基化; 相关性**【中图分类号】** R587.1; R587.2 **【文献标识码】** A

Study on the correlation between promoter methylation of ABCG1 gene and the onset of diabetic kidney disease Han Mengying*, Wang Xin, Zhang Jingyuan, Li Yanan, Bao Lier, Wang Bo.* Department of General Practice, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China

Funding program: Inner Mongolia Natural Science Foundation Project (2019MS08165)

Corresponding author: Wang Xin, E-mail: wxgood2016@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between promoter methylation of ATP-binding cassette transporter G1 (ABCG1) gene and the onset of diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the test results of 60 blood samples collected from the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University between December 2023 and December 2024. The samples were divided into three groups: 20 patients with DKD (DKD group), 20 patients with type 2 diabetes mellitus (DM group), and 20 healthy individuals (healthy control group). Clinical data and biochemical indicators of each group were collected. The methylation level of the ABCG1 gene promoter in serum was detected using the bisulfite sequencing method. Differences in the aforementioned indicators among the three groups were compared. Logistic regression analysis and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were applied to explore the correlation between the methylation level of the ABCG1 gene promoter and the occurrence of DKD in patients with type 2 diabetes mellitus. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of HbA_{1c} and FPG were increased, and HDL was decreased in both the DM group and the DKD group ($F/P=65.357/<0.001, 33.140/<0.001, 11.634/<0.001$). In the DKD group, LDL, SCr, and BUN were increased, and eGFR was decreased ($t/P=3.125/0.003, 3.186/0.003, 3.317/0.002, -4.348/<0.001$). Compared

with the DM group, SCr and BUN were increased, and eGFR was decreased in the DKD group ($t/P=3.047/0.004, 2.534/0.016, 3.353/0.002$). There were no statistically significant differences in TC, TG, LDL, HDL, HbA_{1c}, and FPG between the DM group and the DKD group (all $P>0.05$). The methylation levels of the ABCG1 gene promoter region in the three groups decreased progressively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=7.381, P<0.05$). Compared with the healthy control group, ABCG1 promoter methylation in the DKD group was significantly decreased ($\chi^2=6.160, P<0.05$), while there was no statistically significant difference in ABCG1 methylation in the DM group ($\chi^2=1.938, P>0.05$). In addition, when comparing the DM group with the DKD group, there was no statistically significant difference in ABCG1 promoter methylation ($\chi^2=2.297, P>0.05$). Elevated LDL and decreased eGFR were independent risk factors for the development of DKD in patients with type 2 diabetes, while increased methylation level of the ABCG1 gene promoter was a protective factor [$OR(95\% CI)=10.738 (1.139-101.238), 0.818 (0.694-0.964), 0.001 (0.000-0.195)$]. The AUCs for predicting the occurrence of DKD in patients with type 2 diabetes using LDL, eGFR, ABCG1 gene promoter methylation, and their combination were 0.712, 0.835, 0.650, and 0.951, respectively. The combination of the three was superior to each individual predictor (differences were compared using the DeLong method) ($Z/P=3.353/0.001, 1.949/0.041, 5.401/<0.001$). **Conclusion** Demethylation of the ABCG1 gene promoter may be involved in the pathogenesis of DKD, and detection of the methylation level of the ABCG1 gene promoter may be helpful for the diagnosis of DKD.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Diabetic kidney disease; ATP-binding cassette transporter G1; DNA methylation; Correlation

据研究,约 40% 的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者易发生糖尿病肾脏病 (diabetic kidney disease, DKD), 预计到 2050 年全球 DKD 负担将持续增加^[1-2]。目前,传统尿白蛋白诊断 DKD 存在一定局限,因此亟需寻找可替代且具有临床意义的早期生物标志物,以减轻 DKD 及其终末期肾病的疾病负担^[3-4]。DNA 甲基化因其独特的表观遗传调控特性,已成为预测 DKD 进展的新型生物标志物,展现出广阔的临床应用潜力^[5]。ATP 结合盒转运蛋白 G1 (ATP binding cassette subfamily G member 1, ABCG1) 是一种广泛表达于多种器官与组织的半转运蛋白,参与脂质转运、代谢以及与先天免疫系统的相互作用^[6]。ABCG1 基因启动子甲基化可能参与 T2DM 及 DKD 的发生发展,并促进 DKD 向终末期肾病进展,然而目前国内外相关研究报道仍较少。本研究旨在探讨 ABCG1 基因启动子甲基化水平与 T2DM 及 DKD 之间的关联,为患者病情评估提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2023 年 12 月—2024 年 12 月内蒙古医科大学附属医院收治的 DKD 患者 20 例为 DKD 组, T2DM 患者 20 例为 T2DM 组, 同期健康体检者 20 例为健康对照组。3 组收缩压 (SBP) 比较, DKD 组>T2DM 组>健康对照组 ($P<0.01$); 3 组其他临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准 (KY2025213), 受试者和/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: DKD 组和 T2DM 组患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[7] 中 T2DM 的诊断标准及分型, 且 DKD 组患者同时符合《糖尿病肾脏病诊治专家共识》^[8] 中 DKD 的诊断标准。(2) 排除标准: 原发性和继发性肾病; 合并急性慢性肾炎、尿路感染等疾病; 肾细胞癌、肾盂癌等恶性肿瘤; 近 6 个月行肾脏手术者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 样本采集: 每位受试者均采集空腹静脉血 4 ml, 取 2 ml 以 3 000 r/min 离心后留取上清液置于 -80℃ 环境冷冻保存, 用于后续实验。

1.3.2 亚硫酸氢盐基因组测序:

1.3.2.1 甲基化引物的设计 根据 NCBI 数据库和 ensembl 数据库找到 ABCG1 基因启动子的碱基序列, 用 MethPrimer 在线分析软件 (<http://www.urogene.org/methprimer/index1.html>) 设计引物, 引物序列: 上游引物 5'-AAAATTAAGAATTTTGTATTAAAAA-3', 下游引物 5'-TCCTAACCTCAAATAATCCACCTAC-3'。

1.3.2.2 亚硫酸盐测序 采用全血基因组 DNA 提取试剂盒提取 DNA (BL1364A, Biosharp), 经 NanoDrop 检测纯度后, 使用亚硫酸氢盐转化试剂盒 (D0068S, Beyotime) 处理 DNA 样本。将转化后的 DNA 进行甲基化特异性 PCR 扩增 (预变性 98℃ 5 min; 98℃ 10 s, 55℃ 30 s, 72℃ 30 s, 共计 30 个循环; 终延伸 72℃ 7 min)。PCR 产物经 2.1% 琼脂糖凝胶电泳分离纯化后, 连接 pMD19-T 载体并转化 DH5 α 感受态细胞。通过蓝白斑筛选阳性克隆, 每组选取 10 个阳性克隆进行 3 次重复

表 1 健康对照组、T2DM 组、DKD 组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics among three groups

项 目		健康对照组 (n=20)	T2DM 组 (n=20)	DKD 组 (n=20)	$\chi^2/t/F$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	13(65.00)	12(60.00)	14(70.00)	0.440	0.803
	女	7(35.00)	8(40.00)	6(30.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		55.95±6.89	59.85±5.20	59.65±6.39	2.508	0.090
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		24.71±1.44	25.34±3.87	26.61±3.83	2.195	0.128
T2DM 病程($\bar{x}\pm s$,年)		-	15.40±5.44	12.60±5.30	0.035	0.853
吸烟史[例(%)]		5(25.00)	10(50.00)	9(45.00)	2.917	0.233
饮酒史[例(%)]		4(20.00)	3(15.00)	6(30.00)	1.360	0.507
基础疾病[例(%)]	高血压	6(30.00)	10(50.00)	11(55.00)	2.828	0.243
	冠心病	0	4(20.00)	3(15.00)	0.173	0.677
	高脂血症	0	3(15.00)	6(30.00)	0.573	0.449
家族遗传史[例(%)]		0	6(30.00)	4(20.00)	0.533	0.465
SBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)		111.10±12.01	134.45±15.75 ^a	140.70±16.37 ^a	22.362	<0.001
DBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)		77.75±9.16	79.45±5.45	83.00±10.90	1.363	0.269
DKD 分期[例(%)]	1 期	-	17(85.00)	3(15.00)	3.925	0.141
	2 期	-	2(10.00)	11(55.00)		
	3 期	-	1(5.00)	6(30.00)		

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$ 。

测序。C 位点甲基化水平计算公式为:甲基化读数/(甲基化读数+非甲基化读数)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)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,多组间比较采用 F 检验;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DKD 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价 ABCG1 基因启动子甲基化对 T2DM 患者发生 DKD 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组实验室指标比较 3 组 LDL-C、HbA_{1c}、FPG、SCr、BUN 水平比较,DKD 组>T2DM 组>健康对照组($P<0.05$);3 组 HDL-C、eGFR 水平比较,健康对照组>T2DM 组>DKD 组($P<0.01$),见表 2。

2.2 3 组 ABCG1 基因甲基化水平比较 3 组 ABCG1 基因启动子区域的甲基化水平逐渐降低,差异具有统计学意义($\chi^2/P=7.381/0.025$);与健康对照组比较,T2DM 组中 ABCG1 启动子甲基化差异无统计学意义($\chi^2/P=1.938/0.164$),DKD 组中 ABCG1 启动子甲基化水平显著降低($\chi^2/P=6.160/0.013$);与 T2DM 组比较,DKD 组中 ABCG1 启动子甲基化差异无统计学意义($\chi^2/P=2.297/0.130$),见表 3。

表 3 ABCG1 基因 CpG 位点的 DNA 甲基化数据 [例(%)]

Tab.3 DNA methylation data at CpG sites of the ABCG1 gene

组 别	n	CpG	TpG
健康对照组	30	30(100.00)	0
T2DM 组	32	30(93.75)	2(6.25)
DKD 组	38	31(81.58) ^a	7(18.42)

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$ 。CpG 表示发生甲基化,TpG 表示未发生甲基化。

表 2 健康对照组、T2DM 组、DKD 组实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of biochemical data among three groups

项 目	健康对照组 (n=20)	T2DM 组 (n=20)	DKD 组 (n=20)	F 值	P 值
TC (mmol/L)	4.39±0.77	4.19±1.06	4.79±1.16	1.835	0.169
TG (mmol/L)	1.43±0.59	1.48±0.84	2.06±1.40	1.697	0.198
LDL-C (mmol/L)	1.95±0.58	2.16±0.81	2.63±0.79 ^a	4.525	0.015
HDL-C (mmol/L)	1.76±0.40	1.36±0.36 ^a	1.21±0.38 ^a	11.364	<0.001
HbA _{1c} (%)	5.31±0.58	8.43±1.43 ^a	8.67±1.74 ^a	65.357	<0.001
FPG (mmol/L)	5.12±0.45	7.30±2.05 ^a	8.34±2.00 ^a	33.140	<0.001
SCr (μmol/L)	58.65±7.67	59.75±14.30	102.40±60.93 ^{ab}	4.974	0.013
BUN (mmol/L)	5.50±1.26	6.01±1.49	7.88±2.95 ^{ab}	5.453	0.009
eGFR (ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)	105.71±7.85	100.18±12.85	76.10±29.43 ^{ab}	9.824	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DKD 的影响因素 以 T2DM 患者发生 DKD 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,LDL-C 高是 T2DM 患者发生 DKD 的独立危险因素($P < 0.05$), eGFR 高、ABCG1 基因启动子甲基化是 T2DM 患者发生 DKD 的保护因素($P < 0.05$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DKD 的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
SBP 高	-0.016	0.051	0.096	0.757	0.984	0.891~1.088
FPG 高	0.696	0.357	3.788	0.052	2.005	0.995~4.040
HbA _{1c} 高	0.417	0.413	1.017	0.313	1.517	0.675~3.409
LDL-C 高	2.374	1.145	4.300	0.038	10.738	1.139~101.238
HDL-C 低	1.077	1.814	0.353	0.553	2.936	0.084~102.700
SCr 高	0.090	0.081	1.224	0.268	1.094	0.933~1.284
BUN 高	0.875	0.613	2.041	0.153	2.400	0.722~7.976
eGFR 高	-0.201	0.084	5.769	0.016	0.818	0.694~0.964
ABCG1 基因甲基化	-6.781	2.625	6.673	0.010	0.001	0.000~0.195

2.4 ABCG1 基因启动子甲基化及相关实验室指标诊断 T2DM 患者发生 DKD 的价值 根据多因素 Logistic 回归分析结果,绘制 ABCG1 基因启动子甲基化及相关实验室指标诊断 T2DM 患者发生 DKD 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:LDL-C、eGFR、ABCG1 基因启动子甲基化及三项联合预测 T2DM 患者发生 DKD 的 AUC 分别为 0.712、0.835、0.650、0.951,三者联合优于各自单独预测的 AUC ($Z/P = 3.353/0.001$ 、 $1.949/0.041$ 、 $5.401/<0.001$),见表 5、图 1。

3 讨论

DKD 是一种与糖尿病相关的常见慢性微血管并发症,通常被称为“无声杀手”,是导致终末期肾病的

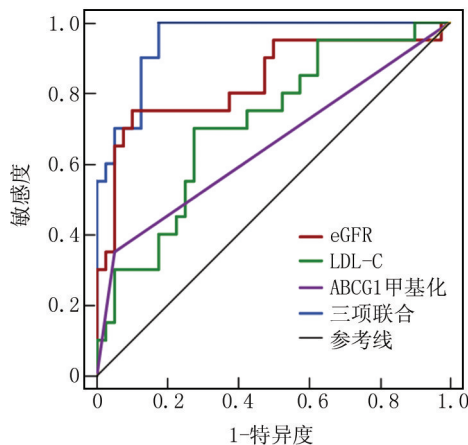


图 1 ABCG1 基因启动子甲基化及有差异化生化指标诊断 T2DM 患者发生 DKD 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of ABCG1 gene promoter methylation and differential biochemical indicators for diagnosing diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

主要原因,严重影响生活质量,其发生和发展涉及多种因素,包括代谢紊乱、氧化应激、炎症反应和纤维化等,尽管最新研究表明钠-葡萄糖转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂及盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)能有效缓解 DKD 的进展,但仍然存在进展为肾衰竭和并发症的残余风险^[9-10]。

本研究进一步证实,高血压(SBP 高)、血糖控制不佳(FPG、HbA_{1c} 高)和脂代谢紊乱(LDL-C 高、HDL-C 低)是 T2DM 进展为 DKD 的独立危险因素,这一发现与既往研究一致^[11-13]。高血糖通过激活多元醇通路和促进晚期糖基化终末产物(AGEs)形成引发肾损伤,而脂质异常则通过加剧氧化应激和炎症反应导致肾脏损伤^[14]。值得注意的是,本研究观察到 ABCG1 基因启动子区低甲基化与糖脂代谢异常同时存在,提示表观遗传调控可能在这一过程中发挥重要作用。DKD 组中 SCr、BUN 升高和 eGFR 降低反映了肾脏损伤的不同病理生理机制。SCr 升高主要源于肾小球滤过屏障破坏和肾小管重吸收功能障碍;BUN 异常则与肾小

表 5 ABCG1 基因启动子甲基化及 LDL-C、eGFR 指标诊断 T2DM 患者发生 DKD 的价值

Tab.5 The value of ABCG1 gene promoter methylation and differential biochemical indicators in diagnosing the occurrence of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
LDL-C	2.40 mmol/L	0.712	0.576~0.849	0.700	0.725	0.425
eGFR	96.22 ml · min ⁻¹ · 1.73m ⁻²	0.835	0.713~0.957	0.750	0.900	0.650
ABCG1 基因甲基化	+	0.650	0.492~0.808	0.184	0.968	0.152
三项联合		0.951	0.904~0.999	1.000	0.825	0.825

球滤过率下降、肾小管尿素转运体失调及糖尿病相关的蛋白代谢紊乱(胰岛素抵抗等)密切相关;eGFR 是评估肾功能的最佳指标,但其反映的是肾脏的晚期功能改变,而不是肾脏的早期结构改变^[15-16]。这些指标的变化与 DKD 的关键病理机制相互印证,不仅为临床评估肾功能提供了多维度依据,也为新型治疗策略提供了理论支持。

DNA 甲基化是研究最频繁的表现遗传修饰,在启动子区的 DNA 甲基化通常对基因表达起抑制作用,引起基因沉默^[17-18]。正常生理状态下,DNA 甲基化和去甲基化是动态平衡的,但高血糖会诱发此稳态失衡,引起一系列糖尿病并发症^[19]。近年研究发现,DNA 去甲基化过程对 DKD 的发生发展具有一定的预测和潜在诊断价值^[20]。

本研究首次系统揭示了 ABCG1 基因启动子去甲基化与 DKD 发生发展的密切关联。在 DKD 患者中,ABCG1 呈现显著的低甲基化状态,且去甲基化程度与疾病严重程度密切相关($\chi^2/P=7.381/0.025$)。其潜在机制可能涉及多方面的病理生理过程:长期高血糖环境通过干扰 DNA 甲基转移酶活性,破坏表现遗传稳态,特异性诱导 ABCG1 启动子区发生去甲基化修饰;ABCG1 作为胆固醇逆向转运的关键调控因子,其异常高表达可能导致巨噬细胞脂质外流紊乱,促进脂质在肾脏组织沉积;ABCG1 去甲基化可能通过上调线粒体衔接蛋白(p66Shc)等促氧化酶的表达,增加线粒体活性氧(ROS)生成,进而激活 NF- κ B 等炎性信号通路,形成“氧化应激-炎性反应”恶性循环,最终导致肾脏结构和功能的进行性损害^[21-22]。这一发现不仅与陈灵芝等^[23]报道的 FOXO1 基因去甲基化、Li 等^[24]报道的 MTHFR 等基因去甲基化在 DKD 中的作用相呼应,更为理解糖脂代谢紊乱与肾脏损伤之间的表现遗传调控机制提供了新的理论依据。本研究还发现,ABCG1 去甲基化联合传统指标(LDL-C、eGFR)可显著提高 DKD 早期诊断的准确性(联合检测 AUC 值达 0.951),提示 ABCG1 去甲基化具有作为临床辅助诊断标志物的潜在价值。

然而,本研究仍存在局限性:(1)样本量相对有限,统计效能不足,这可能是造成本研究中 T2DM 组 ABCG1 启动子甲基化水平与健康对照组差异无统计学意义($P>0.05$)的重要原因;(2)本研究 T2DM 组中 ABCG1 呈低甲基化状态,而 Qie 等^[25]报道 CpG13 和 CpG14 ABCG1 位点的 DNA 甲基化水平以及 CpG15 位点甲基化增加与 T2DM 的风险呈正相关,本研究仅检测了特定 CpG 位点的甲基化状态,未能全面覆盖

ABCG1 基因所有潜在的功能性甲基化位点,这可能是研究结果与既往报道存在差异的原因之一;(3)研究人群的种族和地域来源较为单一,难以充分解释不同研究间观察到的种族差异,例如呼聪慧等^[26]在新疆维吾尔族人群中未发现 ABCG1 甲基化水平与 T2DM 发病风险的正向关联。未来研究需要扩大样本量,采用全基因组甲基化测序等更全面的检测方法,并在多民族人群中进行纵向追踪,以更准确地评估 ABCG1 甲基化在 T2DM 及其 DKD 中的调控作用。在之后的研究中需进一步结合体外和动物实验,深入探讨 ABCG1 甲基化影响糖脂代谢的具体分子机制。

4 结 论

本研究首次揭示了 ABCG1 基因启动子去甲基化与 DKD 密切相关,其低甲基化或通过多病理过程致肾损害,血清 LDL-C 高是 T2DM 患者发生 DKD 的独立危险因素,eGFR 高、ABCG1 基因启动子甲基化是 T2DM 患者发生 DKD 的保护因素,三者联合检测对 DKD 的早期诊断具有较高的预测价值。然而,本研究存在样本量有限、检测位点不全面、人群单一等局限。未来需扩大样本量、优化检测方法并结合实验研究,深入探究 ABCG1 甲基化的调控作用与分子机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩梦琪:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王欣:提出研究思路,论文审核;张婧媛:实施研究过程,论文修改;李亚楠:进行统计学分析;宝力尔:分析试验数据;王波:资料收集整理

参考文献

- [1] Ma X, Liu R, Xi X, et al. Global burden of chronic kidney disease due to diabetes mellitus, 1990-2021, and projections to 2050 [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16:1513008. DOI: 10.3389/fendo.2025.1513008.
- [2] Li H, Lu W, Wang A, et al. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: Estimates from Global Burden of Disease 2017 [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(3):346-356. DOI: 10.1111/jdi.13355.
- [3] Guedes M, Pecoits-Ilho R. Can we cure diabetic kidney disease? Present and future perspectives from a nephrologist's point of view [J]. *J Intern Med*, 2022, 291(2): 165-180. DOI: 10.1111/joim.13424.
- [4] Swaminathan SM, Rao IR, Shenoy SV, et al. Novel biomarkers for prognosticating diabetic kidney disease progression [J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(4): 913-928. DOI: 10.1007/s11255-022-03354-7.
- [5] Akhouri V, Majumder S, Gaikwad AB. Targeting DNA methylation in diabetic kidney disease: A new perspective [J]. *Life Sci*, 2023, 335:122256. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122256.
- [6] Kotlyarov S, Kotlyarova A. Biological functions and clinical signifi-

- cance of the ABCG1 transporter[J]. *Biology (Basel)*, 2024, 14(1): 8. DOI: 10.3390/biology14010008.
- [7] 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)(上)[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8): 668-695. DOI: 10.19538/j.nk2021080106.
- [8] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(4): 247-260. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.04.003.
- [9] Mukherjee A, Debbarman T, Banerjee BD, et al. The impact of epigenetics on the pathophysiology of type 2 diabetes and associated nephropathic complications[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2024, 28(6): 569-578. DOI: 10.4103/ijem.ijem_43_24.
- [10] Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(2): 248-260. DOI: 10.1016/j.kint.2022.05.012.
- [11] 李昌艳, 刘娟, 顾芳, 等. 2 型糖尿病患者进展为早期糖尿病肾脏病的影响因素分析[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(26): 3291-3296. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.301.
- [12] 郑瑞, 李婕. 分析空腹血糖, 血脂和糖耐受联合应用在糖尿病生化检验中的价值[C]//南京康复医学会. 第六届全国康复与临床药学学术交流会议论文集(一). 芜湖: 皖南医学院弋矶山医院. 2023: 474-479.
- [13] 伍腊妍, 赖汉瑜, 姚艺雄, 等. 空腹血糖、血脂和糖耐量联合应用在糖尿病生化检验中的价值探讨[J]. *糖尿病新世界*, 2022, 25(13): 55-57, 61. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2022.13.055.
- [14] Thongnak L, Pongchaidecha A, Lungkaphin A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity in diabetes[J]. *Am J Med Sci*, 2020, 359(2): 84-99. DOI: 10.1016/j.amjms.2019.11.004.
- [15] Zhang C, Xue S, Ren P, et al. Advances in the epigenetic mechanisms of diabetic nephropathy pathogenesis[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2025, 18: 2629-2639. DOI: 10.2147/DMSO.S507171.
- [16] 程旦, 汤芳丽, 汪文俊, 等. 2 型糖尿病患者正常水平血清肌酐与糖尿病肾病的前瞻性队列研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2024, 40(5): 380-385. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20231222-00223.
- [17] Sasaki K, Masaki T. Epigenetic histone modifications in kidney disease and epigenetic memory[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2025, 29(9): 1129-1138. DOI: 10.1007/s10157-025-02668-x.
- [18] 邓国雄, 曹永彤, 马亮. DNA 甲基化在糖尿病肾脏病中的作用及应用研究进展[J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(11): 1172-1176. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20230914-00131.
- [19] Deriso G, Fiorillo DFG, Fierro A, et al. Modeling DNA methylation profiles through a dynamic equilibrium between methylation and demethylation[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(9): 1271. DOI: 10.3390/biom10091271.
- [20] Yang Y, Zeng C, Lu X, et al. 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA reveal vascular complications of type 2 diabetes[J]. *Clinical Chemistry*, 2019, 65(11): 1414-1425. DOI: 10.1373/clinchem.2019.305508.
- [21] Chen X, Xie N, Feng L, et al. Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2025, 138(1): 15-27. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003230.
- [22] Al-dabet MM, Shahzad K, Elwakiel A, et al. Reversal of the renal hyperglycemic memory in diabetic kidney disease by targeting sustained tubular p21 expression[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5062. DOI: 10.1038/s41467-022-32477-9.
- [23] 陈灵芝, 钟开义, 陈立国. MTHFR 基因启动子甲基化与糖尿病肾病发病的关系研究[J]. *天津医药*, 2022, 50(6): 633-638. DOI: 10.11958/20212464.
- [24] Li X, Liao J, Guo Z. Detection value of FOXO1 gene methylation, blood glucose and lipids in patients with type 2 diabetic kidney disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(49): e31663. DOI: 10.1097/MD.00000000000031663.
- [25] Qie R, Chen Q, Wang T, et al. Association of ABCG1 gene methylation and its dynamic change status with incident type 2 diabetes mellitus: the Rural Chinese Cohort Study[J]. *J Hum Genet*, 2020, 66(4): 347-357. DOI: 10.1038/s10038-020-00848-z.
- [26] 呼聪慧. ABCG1 和 TCF7L2 基因多态性和甲基化与 2 型糖尿病的相关性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.

(收稿日期: 2025-06-23)

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) 根据国家新闻出版署的有关规定, 一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部, 其他任何冒用本刊名义, 在网上进行征稿及组稿的活动, 均属非法行为。(3) 作者来稿, 请直接通过本刊投稿网址进行投稿, 禁止发给个人, 收稿后本刊将尽快给予处理, 谨防上当受骗。

联系电话: 0311-85901735, 邮箱: ynbzz@163.com

投稿网址: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.003

糖尿病专题

血清 Sirt1、METTL3 水平与糖尿病足患者临床分级及预后的关系

丁杨, 张晓莉, 孙国斌, 巩晶晶, 刘金毅, 李俊, 李沛玲



基金项目: 宁夏回族自治区医疗卫生科技计划项目(2021-NW-111)

作者单位: 750004 银川, 宁夏回族自治区人民医院/宁夏医科大学附属自治区人民医院烧伤整形科

通信作者: 李沛玲, E-mail: 12605948@qq.com

【摘要】目的 探讨血清沉默信息调节因子 1(Sirt1)、甲基转移酶样蛋白 3(METTL3)水平与糖尿病足患者临床分级及预后的关系。**方法** 前瞻性选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月宁夏回族自治区人民医院烧伤整形科收治的糖尿病足患者 206 例作为糖尿病足组,糖尿病足患者根据临床 Wagner 分级分为 0 级(39 例)、1 级(36 例)、2 级(42 例)、3 级(51 例)、4 级(38 例),根据 6 个月预后分为不良亚组(72 例)和良好亚组(134 例),另按照 2:1 比例选取同期健康体检者 103 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 Sirt1、METTL3 水平;Spearman 相关分析糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平与临床分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析糖尿病足患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 Sirt1、METTL3 水平对糖尿病足患者预后不良的预测效能。**结果** 糖尿病足组血清 Sirt1、METTL3 水平均低于健康对照组($t/P=12.188/<0.001, 14.765/<0.001$);不同临床分级糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平比较,4 级<3 级<2 级<1 级<0 级($F/P=377.595/<0.001, 440.059/<0.001$);糖尿病足患者血清 Sirt1 与 METTL3 水平呈正相关($r/P=0.719/<0.001$),两者与临床分级呈负相关($r/P=-0.774/<0.001, -0.723/<0.001$);多因素 Logistic 回归分析显示,糖尿病病程长、临床分级 4 级、HbA_{1c} 高为糖尿病足患者预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.259(1.062\sim 1.492), 8.413(2.230\sim 31.746), 2.549(1.443\sim 4.502)$], Sirt1 高、METTL3 高为独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.598(0.472\sim 0.757), 0.757(0.677\sim 0.848)$];血清 Sirt1、METTL3 水平单独及二者联合预测糖尿病足患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.805、0.796、0.892,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=3.594/<0.001, 3.580/<0.001$)。**结论** 血清 Sirt1、METTL3 水平下降与糖尿病足患者病情加重及预后不良相关,二者联合检测对糖尿病足患者预后的预测效能较高。

【关键词】 糖尿病足;沉默信息调节因子 1;甲基转移酶样蛋白 3;临床分级;预后;相关性**【中图分类号】** R587.1;R587.2 **【文献标识码】** A

Serum Sirt1 and METTL3 levels in relation to clinical staging and prognosis of patients with diabetic foot Ding Yang, Zhang Xiaoli, Sun Guobin, Gong Jingjing, Liu Jinyi, Li Jun, Li Peiling. Department of Burns and Plastic Surgery, The People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia, Yinchuan 750004, China

Funding program: Medical and Health Technology Program of Ningxia Hui Autonomous Region (2021-NW-111)

Corresponding author: Li Peiling, E-mail: 12605948@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum sirtuin 1 (Sirt1) and methyltransferase-like 3 (METTL3) levels and the clinical staging and prognosis of patients with diabetic foot (DF). **Methods** A total of 206 DF patients admitted to the Department of Burns and Plastic Surgery of Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital from January 2023 to January 2025 were prospectively selected as the DF group. Additionally, 103 healthy individuals during the same period were selected as the healthy control group in a 2:1 ratio. Serum levels of Sirt1 and METTL3 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. DF patients were classified into grades 0 ($n=39$), 1 ($n=36$), 2 ($n=42$), 3 ($n=51$), and 4 ($n=38$) based on clinical grading. Spearman correlation analysis was used to assess the correlation between serum Sirt1, METTL3 levels and clinical grade in DF patients. Based on 6-month prognosis, DF patients were divided into poor and good prognosis subgroups. Factors influencing prognosis and the predictive value of serum Sirt1 and METTL3 levels were analyzed. **Results** Compared with the control group, serum Sirt1 and METTL3 levels were significantly lower in the DF group ($t=12.188, 14.765$, both $P<0.001$). Serum Sirt1 and METTL3 levels progressively decreased from grade 0 to grade 4 ($F=$

1607.455, 2264.970, both $P < 0.001$). In DF patients, serum Sirt1 was positively correlated with METTL3, while both were negatively correlated with clinical grade ($r = 0.719, -0.774, -0.723$, all $P < 0.001$). The poor prognosis rate among the 206 DF patients was 34.95% (72/206). Prolonged duration of diabetes, clinical grade 4, and elevated glycated hemoglobin (HbA_{1c}) were identified as independent risk factors for poor prognosis in DF patients, while higher Sirt1 and higher METTL3 levels were independent protective factors [OR(95% CI)=1.259 (1.062–1.492), 8.413 (2.230–31.746), 2.549 (1.443–4.502), 0.598 (0.472–0.757), 0.757 (0.677–0.848)]. The area under the ROC curve (AUC) for predicting poor prognosis in DF patients using serum Sirt1 level, METTL3 level, and their combination were 0.805, 0.796, and 0.892, respectively. The combined prediction of Sirt1 and METTL3 showed greater value for predicting poor prognosis in DF patients than either biomarker alone ($Z = 3.594, 3.580$, both $P < 0.001$). **Conclusion** Decreased serum levels of Sirt1 and METTL3 are associated with increased clinical grade and poor prognosis in DF patients. The combination of serum Sirt1 and METTL3 levels demonstrates high efficacy in predicting prognosis.

【Key words】 Diabetic foot; Sirtuin 1; Methyltransferase-like 3; Clinical staging; Prognosis; Correlation

糖尿病足是糖尿病最常见且最严重的慢性并发症之一,其中糖尿病足溃疡是导致非创伤性下肢截肢的主要原因^[1-3]。炎症反应、氧化应激、血管内皮功能障碍等在糖尿病足发生发展中起重要作用^[4-5]。沉默信息调节因子 1 (sirtuin1, Sirt1) 作为一种去乙酰化酶,具有抗炎、抗氧化和保护血管内皮等功能^[6]。Huang 等^[7]通过转录组分析发现,Sirt1 是糖尿病足溃疡的枢纽基因之一。甲基转移酶样蛋白 (methyltransferase-like, METTL) 3 是一种催化酶,能够通过调控多种基因参与组织修复过程^[8]。有实验表明,上调 METTL3 可促进年龄相关糖尿病足溃疡大鼠的足部溃疡愈合^[9]。然而,目前关于血清 Sirt1、METTL3 水平与糖尿病足患者临床分级及预后的关系,尚缺乏系统研究。鉴于此,本研究拟开展相关分析,以期对糖尿病足的风险评估及预后改善提供新的思路和依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月宁夏回族自治区人民医院烧伤整形科收治的糖尿病足患者 206 例作为糖尿病足组,男 113 例,女 93 例,年龄 32~85 (55.86±8.07) 岁;糖尿病病程 3~18 (9.09±3.07) 年;吸烟史 97 例,饮酒史 77 例;糖尿病家族史 57 例;根据临床分级 (Wagner 分级)^[10]将糖尿病足患者分为 0 级 39 例,1 级 36 例,2 级 42 例,3 级 51 例,4 级 38 例。另按照 2:1 比例选取同期健康体检者 103 例为健康对照组,男 59 例,女 44 例,年龄 25~80 (55.11±7.32) 岁;吸烟史 48 例,饮酒史 39 例。2 组性别、年龄、烟酒嗜好比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准 ([2023] NZR-057),受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄 > 18 岁;② 2 型糖尿病和糖尿病足符合相关诊断标准^[10-11];③临

床资料完整;④ Wagner 分级 0~4 级;⑤单足发病。(2) 排除标准:①1 型糖尿病患者;②全身感染性疾病者;③近 1 个月内使用免疫制剂或自身免疫性疾病患者;④合并糖尿病肾病、糖尿病视网膜膜病变等其他糖尿病并发症者;⑤处于截肢阶段 (Wagner 分级 5 级) 者;⑥足部骨折或手术史者;⑦血液系统疾病者;⑧先天性下肢畸形或恶性肿瘤者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Sirt1、METTL3 水平检测:于糖尿病足患者入院时及健康对照组体检时采集肘静脉血 3 ml,离心留取血清,采用酶联免疫吸附法检测 Sirt1 (武汉百意欣生物技术有限公司试剂盒,货号 TD711208)、METTL3 (常州灏天启生物医药有限公司试剂盒,货号 HTQ-ES-01239) 水平。

1.3.2 预后及分组:糖尿病足患者入院后参照文献 [10] 治疗,并进行 6 个月门诊随访,随访截止时间为 2025 年 7 月。预后不良定义为溃疡面未愈合、截肢 (趾) 或死亡,良好预后定义为溃疡面愈合 (有结痂或脱落)^[12]。根据 6 个月预后将糖尿病足患者分为不良亚组 72 例和良好亚组 134 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比 (%) 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,多组间比较采用 F 检验;Spearman 相关分析糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平与临床分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析糖尿病足患者预后不良的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 Sirt1、METTL3 水平对糖尿病足患者预后不良的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Sirt1、METTL3 水平比较 糖尿病足组

血清 Sirt1、METTL3 水平均低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与糖尿病足组血清 Sirt1、METTL3 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum Sirt1 and METTL3 levels between the healthy control group and the DF group

组别	例数	Sirt1(μg/L)	METTL3(ng/L)
健康对照组	103	15.53±3.03	42.33±6.55
糖尿病足组	206	11.36±2.40	31.58±5.76
<i>t</i> 值		12.188	14.765
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同临床分级糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平比较 随着糖尿病足患者病情加重,血清 Sirt1、METTL3 水平依次降低(4 级<3 级<2 级<1 级<0 级),差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.3 血清 Sirt1、METTL3 水平与临床分级的相关性 Spearman 相关性分析显示,糖尿病足患者血清 Sirt1 与 METTL3 水平呈正相关($r/P=0.719/<0.001$),两者与临床分级呈负相关($r/P=-0.774/<0.001$ 、 $-0.723/<0.001$)。

表 3 良好亚组与不良亚组糖尿病足患者临床资料及血清 Sirt1、METTL3 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum Sirt1 and METTL3 levels between the poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup in DF patients

项目	良好亚组($n=134$)	不良亚组($n=72$)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值	
性别[例(%)]	男	75(55.97)	38(52.78)	0.193	0.661
	女	59(44.03)	34(47.22)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	55.33±6.96	56.87±9.82	1.310	0.192	
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$, 年)	8.30±2.76	10.59±3.08	5.447	<0.001	
吸烟史[例(%)]	60(44.78)	37(51.39)	0.822	0.365	
饮酒史[例(%)]	44(32.84)	33(45.83)	3.380	0.066	
临床分级[例(%)]	0~1 级	60(44.78)	15(20.83)	36.932	<0.001
	2~3 级	65(48.51)	28(38.89)		
	4 级	9(6.72)	29(40.28)		
糖尿病家族史[例(%)]	33(24.63)	24(33.33)	1.774	0.183	
合并心血管疾病[例(%)]	40(29.85)	29(40.28)	2.286	0.131	
合并脑血管疾病[例(%)]	25(18.66)	24(33.33)	5.565	0.018	
收缩压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	127.70±8.36	129.62±7.93	1.592	0.113	
舒张压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	85.98±4.57	86.62±4.42	0.970	0.333	
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$, %)	7.71±0.99	8.56±1.00	5.824	<0.001	
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	8.54±1.58	9.20±0.98	3.666	<0.001	
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.95±0.35	5.03±0.65	0.917	0.362	
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.76±0.30	1.80±0.30	0.886	0.377	
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.09±0.13	1.07±0.16	0.958	0.339	
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.88±0.44	3.03±0.58	1.792	0.076	
Sirt1($\bar{x}\pm s$, μg/L)	12.20±2.09	9.75±2.11	7.983	<0.001	
METTL3($\bar{x}\pm s$, ng/L)	33.61±5.19	27.71±4.74	7.989	<0.001	

表 2 不同临床分级糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum Sirt1 and METTL3 levels in DF patients with different clinical grades

组别	例数	Sirt1(μg/L)	METTL3(ng/L)
0 级	39	14.85±1.22	39.66±2.09
1 级	36	12.70±0.48	35.15±0.88
2 级	42	11.69±0.30	32.13±0.84
3 级	51	10.18±0.50	28.90±1.46
4 级	38	7.97±1.15	22.89±2.45
<i>F</i> 值		377.595	440.059
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 不同预后糖尿病足患者临床资料及血清 Sirt1、METTL3 水平比较 随访 6 个月,糖尿病足患者 206 例的预后不良率为 34.95%(72/206)。与良好亚组比较,不良亚组糖尿病病程长,临床分级 4 级、合并脑血管疾病比例高, HbA_{1c}、FPG 水平升高, Sirt1、METTL3 水平降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 3。

2.5 多因素 Logistic 回归分析糖尿病足患者预后不良的影响因素 以糖尿病足患者预后不良为因变量,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:糖尿病病程长、临床分级 4 级、

HbA_{1c} 高为糖尿病足患者预后不良的独立危险因素, Sirt1 高、METTL3 高为独立保护因素 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析糖尿病足患者预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in patients with DF

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	1.600	3.643	0.193	0.661	4.952	—
糖尿病病程长	0.230	0.087	7.055	0.008	1.259	1.062~1.492
临床分级 4 级	2.130	0.678	9.881	0.002	8.413	2.230~31.746
合并脑血管疾病	0.270	0.181	2.220	0.136	1.310	0.918~1.870
HbA _{1c} 高	0.936	0.290	10.398	0.001	2.549	1.443~4.502
FPG 高	0.200	0.217	0.852	0.356	1.222	0.799~1.868
Sirt1 高	-0.515	0.121	18.206	<0.001	0.598	0.472~0.757
METTL3 高	-0.278	0.058	23.323	<0.001	0.757	0.677~0.848

2.6 血清 Sirt1、METTL3 水平对糖尿病足患者预后不良的预测效能 绘制血清 Sirt1、METTL3 水平预测糖尿病足患者预后不良的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清 Sirt1、METTL3 水平单独及二者联合预测糖尿病足患者预后不良的 AUC 分别为 0.805、0.796、0.892, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P = 3.594 / < 0.001$, $3.580 / < 0.001$), 见表 5、图 1。

表 5 血清 Sirt1、METTL3 水平对糖尿病足患者预后不良的预测效能

Tab.5 Predictive value of serum Sirt1 and METTL3 levels for poor prognosis in patients with DF

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Sirt1	10.33 $\mu\text{g/L}$	0.805	0.744~0.856	0.662	0.830	0.492
METTL3	29.82 ng/L	0.796	0.734~0.848	0.930	0.519	0.449
二者联合		0.892	0.841~0.931	0.887	0.785	0.672

3 讨 论

糖尿病足是糖尿病患者因长期血糖控制不良引起的周围神经病变和下肢血管病变, 糖尿病足发生后即使轻微外伤或感染也可诱发溃疡形成或加重, 最终导致全足坏疽而需截肢或趾治疗^[10-11]。尽管当前抗感染治疗、血糖管理、血运重建及负压封闭引流等治疗手段不断发展和改进, 但仍有部分糖尿病足患者因创面难以愈合, 甚至进展至截肢或死亡^[12-13]。本研究中糖尿病足患者预后不良率为 34.95%, 与李文鹏等^[14]报道的 34.57% 相近, 也反映出糖尿病足患者预后较差。早期评估糖尿病足患者的临床分级和预后, 对制定个

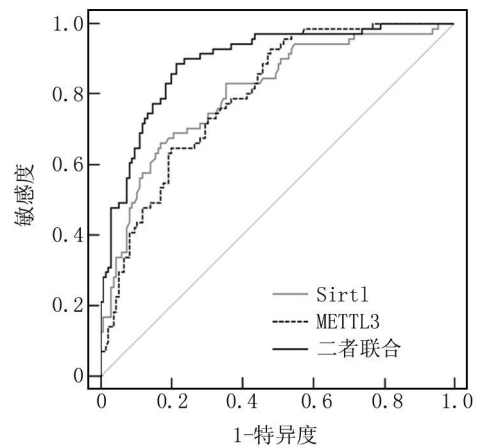


图 1 血清 Sirt1、METTL3 水平预测糖尿病足患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor prognosis in DF patients using serum Sirt1 and METTL3 levels

体化治疗方案和改善预后的意义重大。

长期高血糖状态可引起糖基化终产物产生, 进而激活炎症反应和释放大量活性氧, 炎症反应和氧化应激能损伤血管内皮, 导致微循环障碍和局部缺血缺氧而引起糖尿病足, 同时血管内皮损伤还会阻碍创面愈合, 进一步促进糖尿病足病变进展, 增加截肢及预后不良的风险^[14]。Sirt1 是广泛表达于多种组织和细胞中的一种去乙酰化酶, 在维持细胞稳态和代谢平衡中发挥重要作用, 同时能通过乙酰化调节相关信号通路, 发挥抗炎、抗氧化、改善血管内皮功能等多重保护作用^[15]。既往研究表明, 2 型糖尿病大鼠 Sirt1 失活, 上调 Sirt1 能通过减轻胰岛细胞线粒体功能障碍, 改善大鼠胰岛素抵抗、血糖水平和高胰高血糖素血症^[16]。激活 Sirt1 信号能通过自噬减少创面组织炎症反应, 改善糖尿病足大鼠创面组织损伤^[17]。同时有研究指出, 血清 Sirt1 水平下降与糖尿病相关神经病变患者炎症反应和氧化应激过度激活有关^[18]。但关于血清 Sirt1 水平对糖尿病足患者的临床意义尚未可知。本研究发现, 糖尿病足患者血清 Sirt1 水平降低, 且随着临床分级增加而降低, 血清 Sirt1 水平升高是预后不良的保护因素。其作用机制可能涉及以下多方面: 首先, Sirt1 能通过改善胰岛细胞功能抑制胰岛素抵抗, 从而减轻持续高血糖对血管内皮及外周神经的损害, 促进神经轴突再生和神经传导功能恢复, 改善糖尿病足进展及患者预后^[16,19]。其次, Sirt1 通过去乙酰化抑制核因子- κB 炎症信号通路, 并激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 抗氧化信号通路, 缓解炎症反应、氧化应激及铁死亡(脂质过氧化)对血管内皮的损伤, 改善

局部组织修复环境,从而改善糖尿病足患者临床分级及预后^[20-21]。同时在血管内皮保护方面,Sirt1 可去乙酰化并激活内皮型一氧化氮合酶,增加一氧化氮生成来改善血管舒张功能和微循环灌注,增强创面供血供氧,有利于组织修复和新生血管生成,从而降低糖尿病足患者临床分级及预后不良风险^[22]。

METTL3 是 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 甲基转移酶复合物的核心催化亚基,能与 METTL14 和肾母细胞瘤 1 关联蛋白等相互作用形成 m6A 修饰,对靶 mRNA 添加 m6A 甲基化修饰来影响 mRNA 剪接、稳定性和翻译效率,从而参与炎症反应、血管生成、细胞凋亡等多种病理生理过程^[8]。研究表明,METTL3 介导的 m6A 甲基化修饰能改善糖尿病患者胰岛 β 细胞功能和葡萄糖代谢。实验显示,METTL3 能通过在内皮-间质转化相关基因 mRNA 上添加 m6A 甲基化修饰,抑制高糖环境下炎症反应对血管内皮的损伤,从而改善 2 型糖尿病血管病变^[23]。但关于血清 METTL3 水平对糖尿病足患者的临床意义尚未可知。本研究发现,糖尿病足患者血清 METTL3 水平降低,且随着临床分级增加而降低,血清 METTL3 水平升高是预后不良风险的保护因素。其机制可能为,METTL3 介导的胰岛 β 细胞功能和葡萄糖代谢改善有助于缓解高血糖对血管内皮和神经的损伤,从而改善糖尿病足患者预后^[23]。同时,METTL3 能通过 m6A 修饰调控早期生长反应 1 等内皮-间质转化基因表达,维持内皮细胞稳态,并通过 m6A 修饰调控血管内皮生长因子-C 等血管因子,促进内皮细胞增殖、迁移及新生血管生成,改善创面血流灌注和组织修复微环境,从而降低糖尿病足患者临床分级及预后不良风险^[24-25]。最后,MALAT1 可激活表皮生长因子受体/丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (EGFR/MAPK/ERK) 信号通路,增强角质形成细胞的增殖、迁移能力并抑制细胞凋亡,促进糖尿病足患者创面愈合,从而改善预后^[26]。

本研究还发现,糖尿病足患者血清 Sirt1 与 METTL3 水平呈正相关,提示二者可能同时影响糖尿病足患者临床分级及预后。Liu 等^[27]也指出,METTL3 能通过促进 Sirt1 的 m6A 甲基化修饰,增强 Sirt1 稳定性及表达,从而改善糖尿病足患者细胞功能和创面愈合,进一步佐证了本研究结果。本研究结果显示,糖尿病病程延长和 HbA_{1c} 升高也是糖尿病足患者预后不良的独立危险因素。糖尿病病程延长反映糖尿病足患者血管受到更长时间的高血糖损伤,大量毒性物质积累可降低组织愈合能力。HbA_{1c} 升高也反映患者长期血

糖控制不佳,更容易引起创面感染、坏死及溃疡面积扩大,因此预后更差^[28-30]。本研究 ROC 曲线结果表明,血清 Sirt1、METTL3 水平可能成为糖尿病足患者预后预测指标,且血清 Sirt1、METTL3 水平联合检测对预后具备更高的预测效能,有助于指导临床决策。

4 结 论

糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平均低于健康人群,且随临床分级升高呈进行性下降,提示二者可能参与糖尿病足发生、发展及病情加重过程。进一步分析显示,血清 Sirt1、METTL3 水平升高均为糖尿病足患者预后不良的独立保护因素,其降低与不良结局发生风险显著增加相关。ROC 曲线分析表明,二者联合预测糖尿病足患者预后不良的效能优于单一指标,具有较好的临床预测价值。综上所述,血清 Sirt1、METTL3 可作为评估糖尿病足病情严重程度及预后风险的潜在生物标志物,有助于早期识别高风险患者并指导个体化治疗决策。但本次为单中心研究,样本量相对有限,且仅检测入院时单次指标水平,未能反映其动态变化。未来仍需开展多中心、大样本、纵向随访研究,并结合其他炎症反应及代谢相关指标进行综合评估,以进一步验证其临床应用价值并完善糖尿病足风险分层体系。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

丁杨、张晓莉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;孙国斌、李沛玲:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;巩晶晶:课题设计,论文撰写;刘金毅:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;李俊:进行统计学分析

参考文献

- [1] 中国医疗保健国际交流促进会外周血管医学分会,首都医科大学下肢动脉硬化闭塞症临床诊疗与研究,北京华炎血管病诊疗产业技术创新战略联盟,等.中国糖尿病足诊治指南[J].中国临床医生杂志,2024,52(11):1287-1296. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2024.11.007.
- [2] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update) [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2024, 40(3):e3657. DOI:10.1002/dmrr.3657.
- [3] Lauri C, Noriega-álvarez E, Chakravarty RM, et al. Diagnostic imaging of the diabetic foot: An EANM evidence-based guidance [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(8):2229-2246. DOI:10.1007/s00259-024-06693-y.
- [4] Dawi J, Tumanyan K, Tomas K, et al. Diabetic foot ulcers: Pathophysiology, immune dysregulation, and emerging therapeutic strategies [J]. Biomedicines, 2025, 13(5):1076. DOI:10.3390/biomedicines13051076.
- [5] Xu H, Yang J, Wei Z, et al. Oxidative stress in vascular surgical

- diseases: Mechanisms, impacts and therapeutic perspectives [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1527684. DOI: 10.3389/fphar.2025.1527684.
- [6] Lu C, Zhao H, Liu Y, et al. Novel role of the SIRT1 in endocrine and metabolic diseases [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(2): 484-501. DOI:10.7150/ijbs.78654.
- [7] Huang Y, Wang D, Zhang W, et al. Identification of hub genes and pathways associated with cellular senescence in diabetic foot ulcers via comprehensive transcriptome analysis [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(1): e18043. DOI:10.1111/jcmm.18043.
- [8] Song B, Zeng Y, Cao Y, et al. Emerging role of METTL3 in inflammatory diseases: Mechanisms and therapeutic applications [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1221609. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1221609.
- [9] Shi R, Chen C, Zhao S, et al. Stem cell therapy with CRISPR/Cas9-mediated MALAT1 delivery modulates miR-142 and rescues wound healing in rats with age-associated diabetic foot ulcers [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2024, 118: 105283. DOI: 10.1016/j.archger.2023.105283.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病足与周围血管病学组. 中国糖尿病足诊治临床路径 (2023 版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(2): 93-102. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20221014-00583.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.
- [12] 王嘉, 朱志国, 秦凤玲. 糖尿病足患者血清 PIGF, TREM1 水平检测与临床分级和预后的相关性分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2025, 40(1): 163-168. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.01.031.
- [13] 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 糖尿病足溃疡创面治疗专家共识 (2024) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2024, 40(7): 565-569. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20240625-00281.
- [14] 李文鹏, 肖涌, 张海强. PAR、FAR 及 SIRI 与糖尿病足溃疡患者病情严重程度和预后的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2025, 17(6): 1162-1165. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2025.06.050.
- [15] Zhou R, Barnes K, Gibson S, et al. Dual-edged role of SIRT1 in energy metabolism and cardiovascular disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024, 327(5): H1162-H1173. DOI: 10.1152/ajpheart.00001.2024.
- [16] Song J, Wang L, Wang L, et al. Mesenchymal stromal cells ameliorate mitochondrial dysfunction in α cells and hyperglucagonemia in type 2 diabetes via SIRT1/FoxO3a signaling [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2024, 13(8): 776-790. DOI: 10.1093/stcltm/zae038.
- [17] 蔡新伦, 朱燕, 李军, 等. 基于 SIRT1 介导的自噬探讨芪龙愈疮膏对糖尿病足大鼠模型创面修复的作用 [J]. *河北医学*, 2025, 31(6): 934-940. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2025.06.11.
- [18] 关晓燕, 王丽娟, 宁聪华, 等. 血清 Sirt1、Sestrin2 与 2 型糖尿病并发糖尿病周围神经病变患者的关系研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(18): 2192-2197. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.004.
- [19] Yang J, Wei Y, Zhao T, et al. Magnolol effectively ameliorates diabetic peripheral neuropathy in mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154434. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154434.
- [20] Liu Q, Zhang J, Bai J, et al. USP28 participates in high glucose-mediated endothelial dysfunction via deubiquitinating SIRT1 protein in diabetic foot ulcers [J]. *J Orthop Surg Res*, 2025, 20(1): 831. DOI: 10.1186/s13018-025-06244-7.
- [21] Xu JW, Xu X, Ling Y, et al. Vincamine as an agonist of G-protein-coupled receptor 40 effectively ameliorates diabetic peripheral neuropathy in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(12): 2388-2403. DOI: 10.1038/s41401-023-01135-1.
- [22] Huang L, Cai HA, Zhang MS, et al. Ginsenoside Rg1 promoted the wound healing in diabetic foot ulcers via miR-489-3p/Sirt1 axis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2022, 149(3): 173. DOI: 10.1016/j.jpshs.2022.03.006.
- [23] Wang Y, Zhang K, Zhang X, et al. METTL3-mediated m6A methylation: implications for diabetes pathogenesis and therapeutic potential [J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 923. DOI: 10.1007/s11033-025-11040-x.
- [24] Tao M, Shan L, Zhang W, et al. METTL3-mediated m6A modification of EGR1 mRNA promotes T2DM vasculopathy [J]. *Cell Signal*, 2025, 127: 111564. DOI: 10.1016/j.cellsig.2024.111564.
- [25] Zhou J, Wei T, He Z. ADSCs enhance VEGFR3-mediated lymphangiogenesis via METTL3-mediated VEGF-C m6A modification to improve wound healing of diabetic foot ulcers [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 146. DOI: 10.1186/s10020-021-00406-z.
- [26] Peng J, Zhu H, Ruan B, et al. miR-155 promotes m6A modification of SOX2 mRNA through targeted regulation of HIF-1 α and delays wound healing in diabetic foot ulcer in vitro models [J]. *J Diabetes Investig*, 2025, 16(1): 60-71. DOI: 10.1111/jdi.14327.
- [27] Liu Y, Zheng H, Zhang J. Astragaloside IV alleviates diabetic foot ulcers by promoting the METTL3-mediated m6A modification of SIRT1 [J]. *Diabet Med*, 2025, 42(9): e70087. DOI: 10.1111/dme.70087.
- [28] 王晨鸽, 王晓东, 骆玉明, 等. 血清 Metrn1、GDF11 表达水平与糖尿病足感染患者下肢血管病变及预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(4): 412-417. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.006.
- [29] 毛森森, 张建萌, 杨少玲, 等. 糖尿病足创面多重耐药微生物感染的危险因素 Meta 分析 [J]. *临床误诊误治*, 2025, 38(9): 53-60. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.09.009.
- [30] 彭英, 郑海兰, 祁明霞, 等. 随机森林和决策树模型在糖尿病足患者预后不良风险预测中的效能比较 [J]. *中国临床研究*, 2025, 38(4): 524-528. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2025.04.007.

(收稿日期: 2025-10-25)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.004

糖尿病专题

不同范围激光光凝术治疗增殖期糖尿病性视网膜病变的疗效观察

张丽丽, 姚月菊, 冯正国, 刘杰, 张敏



基金项目: 安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2023A20568)

作者单位: 233000 安徽蚌埠, 蚌埠市第三人民医院眼科

通信作者: 张丽丽, E-mail: zhang18096527272@163.com

【摘要】目的 比较全视网膜、象限、缺血区视网膜激光光凝术在增殖期糖尿病性视网膜病变(PDR)治疗中的疗效。**方法** 回顾性选取 2021 年 11 月—2025 年 4 月蚌埠市第三人民医院眼科收治的 PDR 患者 88 例,根据激光光凝术治疗范围分为全视网膜激光光凝术(PRP)组($n=28$)、象限组($n=30$)、缺血区靶向组($n=30$)。分别于术前及术后 1 个月,采用国际标准视力表检测最佳矫正视力(BCVA);采用光学相干断层扫描(OCT)测量黄斑中心凹厚度(CMT)与黄斑中心凹无血管区(FAZ)面积;同时测量视盘周围下方、鼻侧、上方、颞侧 4 个象限的视网膜神经纤维层(RNFL)厚度。记录并比较各组术后并发症发生率。**结果** 术后 1 个月,3 组 BCVA(LogMAR)均较术前改善($t=10.552, 10.232, 8.822, P$ 均 <0.001),且 3 组间 BCVA(LogMAR)差异具有统计学意义($F=11.825, P<0.001$),两两比较显示象限组 LogMAR 值最低(视力最佳),其次为 PRP 组,缺血区靶向组最高(P 均 <0.05)。术后 3 组 CMT 均较术前降低($t=12.745, 15.551, 8.972, P$ 均 <0.001),且 3 组间 CMT 差异具有统计学意义($F=26.019, P<0.001$),两两比较显示象限组 $<$ PRP 组 $<$ 缺血区靶向组(P 均 <0.05);而 3 组激光术前术后 FAZ 面积比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 3 组下方、鼻侧、上方、颞侧象限 RNFL 均较术前降低,且象限组 $<$ PRP 组 $<$ 缺血区靶向组($P<0.05$)。象限组(3.33%)、缺血区靶向组(6.67%)并发症率均低于 PRP 组(28.57%)($\chi^2=9.850, P=0.007$)。**结论** 象限视网膜激光光凝术更有利于提高 PDR 患者的视力水平,降低 CMT 及各象限 RNFL 厚度,且并发症风险较低,安全可靠。

【关键词】 增殖期糖尿病性视网膜病变;全视网膜激光光凝术;象限视网膜激光光凝术;缺血区视网膜激光光凝术;视力水平;疗效

【中图分类号】 R587.2;R774.1

【文献标识码】 A

Observations on the efficacy of laser photocoagulation with different treatment areas for proliferative diabetic retinopathy

Zhang Lili, Yao Yueju, Feng Zhengguo, Liu Jie, Zhang Min. Third People's Hospital of Bengbu City, Anhui, Bengbu 233000, China

Funding program: Anhui Health Research Project (AHWJ2023A20568)

Corresponding author: Zhang Lili, E-mail: zhang18096527272@163.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of pan-retinal, sectoral, and ischemic area-targeted laser photocoagulation in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods** A prospective cohort study was conducted, enrolling 88 PDR patients admitted to the Department of Ophthalmology, Bengbu Third People's Hospital from November 2021 to April 2025. According to the laser photocoagulation treatment area, patients were divided into the pan-retinal photocoagulation (PRP) group ($n=28$), the sectoral group ($n=30$), and the ischemic area-targeted group ($n=30$). Best corrected visual acuity (BCVA) was measured using the international standard visual acuity chart; central macular thickness (CMT) and foveal avascular zone (FAZ) area were measured by optical coherence tomography (OCT), and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in the inferior, nasal, superior, and temporal quadrants around the optic disc was also measured. All measurements were taken preoperatively and 1 month postoperatively. The incidence of postoperative complications was recorded and compared among the groups. **Results** At 1 month postoperatively, BCVA (LogMAR) improved significantly in all three groups compared to preoperative levels ($t=10.552, 10.232, \text{ and } 8.822, \text{ respectively; all } P<0.05$). A significant difference in BCVA (LogMAR) was observed among the three groups ($F=11.825, P<0.05$). Pairwise comparisons revealed that the sectoral group achieved the lowest LogMAR values (indicating the best visual acuity), followed by the PRP group, while the ischemic area-

targeted group showed the highest values (all $P < 0.05$). Postoperative CMT decreased in all three groups compared to preoperative levels ($t = 12.745, 15.551, 8.972$, all $P < 0.05$), with a statistically significant difference in CMT among the three groups ($F = 26.019$, $P < 0.001$). Pairwise comparisons showed the order of reduction was: sectoral group < PRP group < ischemic area-targeted group (all $P < 0.05$). In contrast, no significant differences were found in FAZ area before and after laser treatment in any group (all $P > 0.05$). After surgery, RNFL thickness in the inferior, nasal, superior, and temporal quadrants decreased in all three groups compared to preoperative levels, with the order of reduction being: sectoral group < PRP group < ischemic area-targeted group (all $P < 0.05$). The complication rates in the sectoral group (3.33%) and ischemic area-targeted group (6.67%) were significantly lower than that in the PRP group (28.57%) ($\chi^2 = 9.850$, $P = 0.007$). **Conclusion** Sectoral retinal laser photocoagulation is more conducive to improving visual acuity, reducing central macular thickness and retinal nerve fiber layer thickness in all quadrants in PDR patients, and is associated with a lower risk of complications, demonstrating safety and reliability.

【Key words】 Proliferative diabetic retinopathy; Pan-retinal photocoagulation; Sectoral retinal photocoagulation; Ischemic area-targeted retinal photocoagulation; Visual acuity; Therapeutic effect

增殖期糖尿病性视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 是糖尿病视网膜病变的晚期阶段, 表现为视网膜因长期缺血缺氧而异常增生新生血管, 这些血管脆弱易破, 可能导致玻璃体积血、纤维组织增生, 甚至牵拉性视网膜脱离, 最终引发不可逆视力丧失, 未及时治疗者, 5 年内失明风险达 50%^[1-2]。目前, 临床上针对 PDR 主要予以基础疾病控制、抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗、视网膜激光光凝术、玻璃体切除术治疗, 其中激光光凝术是 PDR 防控的基石, 重在“防”, 手术则是晚期并发症的主要手段, 重在“治”, 因而形成了控糖降压为基础, 激光光凝术为核心, 抗 VEGF 和手术为补充的方案^[3-4]。激光光凝术作为一线治疗, 其核心在于通过破坏缺氧的周边视网膜, 减少 VEGF 分泌, 从而抑制新生血管形成, 控制疾病进展, 降低严重视力损伤, 然而, 传统的全视网膜激光光凝术 (pan-retinal photocoagulation, PRP) “一刀切” 模式缺乏个体化, 大面积光凝可能导致视野缺损、黄斑水肿加重等并发症^[5-7]。近年来, 象限视网膜激光光凝术、缺血区视网膜激光光凝术试图通过缩小治疗范围实现精准干预^[8-9], 但其是否会在确保疗效的同时降低并发症尚未可知, 且现有研究多局限于单一术式的短期效果比较, 三者如何选择尚无明确定论。本研究比较上述 3 种方案对 PDR 的疗效, 以期为临床激光光凝术的治疗方案决策提供依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2021 年 11 月—2025 年 4 月蚌埠市第三人民医院眼科收治的 PDR 患者 88 例, 根据激光光凝术治疗范围分为 PRP 组 ($n = 28$)、象限组 ($n = 30$)、缺血区靶向组 ($n = 30$)。PRP 组 28 例 56 只患眼, 男 14 例, 女 14 例; 年龄 33~74 (57.59±10.49) 岁; 糖尿病病程 5~15 (9.57±1.02) 年; PDR 分

期: IV 期 19 例, V 期 9 例。象限组 30 例 60 只患眼, 男 15 例, 女 15 例; 年龄 24~82 (58.23±10.72) 岁; 糖尿病病程 5~15 (9.64±1.08) 年; PDR 分期: IV 期 19 例, V 期 11 例。缺血区靶向组 30 例 60 只患眼, 男 14 例, 女 16 例; 年龄 31~77 (57.65±10.58) 岁; 糖尿病病程 5~15 (9.68±1.06) 年; PDR 分期: IV 期 18 例, V 期 12 例。3 组性别、年龄、糖尿病病程、PDR 分期等临床资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经蚌埠市第三人民医院医学伦理委员会审批 ([2025] 第 k57 号), 全部患者和/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: 确诊为 1 型或 2 型糖尿病^[10], 病程 ≥ 5 年; 满足《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2022 年)》^[11] 中 PDR 相关标准, 分期为 IV 期 (增生早期) 和 V 期 (纤维增生期), 经眼底检查、荧光素血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 确诊; 血糖控制相对稳定, 空腹血糖 6~7 mmol/L, 餐后 2 h 血糖控制在 12 mmol/L, 以减少血糖波动对结果的干扰; 年龄 ≥ 18 岁; 双眼患病, 且患眼最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) ≥ 0.1 (或 LogMAR ≤ 1.0)。(2) 排除标准: VI 期 (增生晚期) 及视力丧失者; 存在其他致盲性眼病如青光眼、黄斑水肿、视网膜脱离、严重白内障或玻璃体积血影响激光治疗; 既往接受过视网膜激光光凝术、抗 VEGF 治疗或玻璃体切割术; 合并严重心脑血管疾病、恶性肿瘤; 合并活动性眼部感染; 由其他病因诱发的视网膜病变; 妊娠或哺乳期女性; 既往有眼外伤或眼部手术史。

1.3 治疗方法 3 组患者均给予科学控制血糖、血压、血脂等全身系统的慢病管理, 眼部局部治疗予以抗 VEGF 药物和激光光凝术, 仪器为法国光太 Vitra 型眼底激光治疗仪 (购自法国光太医疗公司), 波长包括

532 nm(绿光)和 650 nm(红光)。

1.3.1 PRP 组:术前 3 d 给予左氧氟沙星滴眼液(4 次/d)预防感染;术前 30 min 给予复方托吡卡胺滴眼液散瞳(瞳孔直径达到 8 mm)。引导患者取坐位,使用盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉。麻醉完毕后,将下颌放在激光仪器底座上,尽量使额头紧贴在额托上。波长选择 532 nm,对于视网膜出血较多或水肿较重区域采用 650 nm。光斑直径参数 200~500 μm ,曝光时间参数 0.2~0.3 s,能量参数 200~350 mW,光凝点数每只眼 900~1 200 点,分 3~4 次完成,每次治疗间隔 1 周。治疗范围从视盘外 1 视盘直径(PD)开始,覆盖整个视网膜周边部,避开黄斑中心凹区域。光凝顺序为下方、鼻侧、上方、颞侧。术后使用妥布霉素地塞米松眼膏涂抹结膜囊内,包眼。给予左氧氟沙星滴眼液,4 次/d,连续使用 1 周。

1.3.2 象限组:术前准备、麻醉、体位、术后处理同 PRP 组,激光光凝沿血管走行,仅对出现无灌注区及新生血管的象限进行治疗。按照下方、鼻侧、上方、颞侧顺序完成每个象限激光光凝,象限的具体光凝范围根据眼底 FFA 结果确定,确保覆盖所有病变区域。每次治疗间隔 1 周,分 3~4 次完成。

1.3.3 缺血区靶向组:术前准备、麻醉、体位、术后处理同 PRP 组,根据 FFA 结果,对视网膜缺血区及新生血管周围超过 1PD 范围进行激光光凝。光凝时注意避开黄斑中心凹区域,确保光凝斑之间间隔 1 个光斑直径。每次治疗间隔 1 周,分 3~4 次完成。

1.4 观测指标与方法 所有观察指标均由 2 名不知晓患者分组情况的经验丰富的眼科医师独立进行测量与评估。

1.4.1 视力指标检测:全部患者于术前及术后 1 个月,在标准照明条件下,采用国际标准视力表检测 BCVA,检测距离为 5 m,记录患者最佳矫正下的视力值,并统一转换为 LogMAR 值以利于统计分析[换算关系:LogMAR = $-\log(\text{小数视力})$]。

1.4.2 黄斑区相关参数检测:全部患者于术前及术后 1 个月,采用光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)测量激光黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)及黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)面积。

1.4.3 视网膜神经纤维层各象限厚度检测:全部患者于术前及术后 1 个月,以视盘为中心,采用 OCT 测量下方、鼻侧、上方、颞侧 4 个象限视盘周围的视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度。

1.4.4 激光术后并发症风险记录:于术后第 1 周、第 1

个月及第 3 个月门诊随访时通过症状询问、专科检查及辅助检查等方式监测并记录,包括暂时性视力下降、视野缺损、黄斑水肿加重、夜盲、玻璃体出血、新生血管复发等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理。计数资料以频数或构成比(%)表示,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,3 组间比较行 F 检验,进一步两两比较采用 LSD- t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 PDR 患者视力指标比较 术后 1 个月,3 组患者的 BCVA 均较术前显著改善($P < 0.01$),且 3 组间 BCVA 比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);进一步分析,象限组 BCVA 最佳,其次为 PRP 组,缺血区靶向组相对最差,3 组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组 PDR 患者术前与术后 1 个月 BCVA 比较 ($\bar{x} \pm s$, LogMAR)

Tab.1 Comparison of the best corrected visual acuity of three groups of PDR patients before surgery and one month after surgery

组别	眼数	术前	术后 1 个月	t/P 值
PRP 组	56	0.72 \pm 0.14	0.46 \pm 0.12	10.552/ <0.001
象限组	60	0.70 \pm 0.19	0.41 \pm 0.11 ^a	10.232/ <0.001
缺血区靶向组	60	0.73 \pm 0.12	0.52 \pm 0.14 ^{ab}	8.822/ <0.001
F 值		0.596	11.825	
P 值		0.552	<0.001	

注:与 PRP 组比较,^a $P < 0.05$;与象限组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 3 组 PDR 患者黄斑区相关参数比较 术后 1 个月,3 组 CMT 均较术前显著降低($P < 0.01$),且 3 组间 CMT 值比较差异具有统计学意义($P < 0.01$);进一步分析,象限组的 CMT 值最低,PRP 组次之,缺血区靶向组最高,3 组间两两比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。而 3 组患者手术前后组间、组内 FAZ 面积比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 3 组 PDR 患者视网膜神经纤维层各象限厚度比较 术后 1 个月,3 组患者下方、鼻侧、上方、颞侧象限 RNFL 厚度均较术前降低($P < 0.01$),且 3 组间所有 4 个象限 RNFL 厚度比较差异均具有统计学意义($P < 0.01$);进一步分析,象限组的所有 4 个象限 RNFL 厚度均为最薄,PRP 组次之,缺血区靶向组最厚,且 3 组间两两比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 3 组 PDR 患者激光术后并发症风险比较 随访发现,象限组、缺血区靶向组、PRP 组并发症发生率依次升高,分别为 3.33%、6.67%、28.57%,3 组间比较差异有统计学意义($\chi^2=9.850, P=0.007$),见表 4。

3 讨论

全球流行病学调查显示,PDR 患病率为 6.46%,随着糖尿病患病率上升,我国 PDR 患者逐年增加,成为工作年龄人群致盲主因之一^[12-15]。PDR 的核心机制是慢性高血糖驱动的代谢紊乱、视网膜微血管损伤及缺血缺氧,通过 VEGF 等因子介导的病理性新生血管形成和纤维增生,最终导致视网膜结构破坏和功能丧失^[16]。针对这些机制,血糖控制、抗 VEGF 治疗、激光光凝成为当前主要治疗策略。抗 VEGF 治疗为基础治疗方案,可辅助激光光凝术,快速抑制新生血管生长

和渗漏,减少对视网膜进一步损害,从而快速改善或稳定视力。激光光凝术是 PDR 的一线治疗手段,其核心机制是通过激光的热效应作用于视网膜,改善视网膜缺血缺氧状态并抑制新生血管的异常增生,其中 PRP 为 PDR 的标准疗法,治疗范围包括中周部至周边视网膜,覆盖广泛,可减少整体的缺血区域,有效抑制全视网膜新生血管形成,显著降低玻璃体出血和牵引性视网膜脱离风险,但对视网膜的损伤较大,会过度破坏健康视网膜,可能导致周边视野缺损、夜间视力下降(夜盲)、黄斑水肿加重等并发症风险^[17]。

象限视网膜激光光凝术仅针对病变集中的象限治疗,精准性提高,可以减少对健康组织的损伤,保留更多视功能,创伤小、恢复快、术后并发症风险低^[18]。缺血区视网膜激光光凝术仅针对 FFA 明确的缺血区域,

表 2 3 组 PDR 患者术前与术后 1 个月黄斑区相关参数比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of macular-related parameters before surgery and one month after surgery in three groups of PDR patients

组别	眼数	CMT(μm)		t/P 值	FAZ 面积(mm^2)		t/P 值
		术前	术后 1 个月		术前	术后 1 个月	
PRP 组	56	326.67±46.75	227.43±34.78	12.745/<0.001	0.49±0.13	0.46±0.09	1.420/0.159
象限组	60	322.56±44.34	214.32±30.67 ^a	15.551/<0.001	0.50±0.11	0.48±0.05	1.282/0.202
缺血区靶向组	60	321.78±49.29	255.21±29.56 ^{ab}	8.972/<0.001	0.48±0.14	0.47±0.07	0.495/0.622
F 值		0.180	26.019		0.371	1.137	
P 值		0.835	<0.001		0.691	0.323	

注:与 PRP 组比较,^a $P<0.05$;与象限组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 3 组 PDR 患者术前与术后 1 个月视网膜神经纤维层各象限厚度比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$)

Tab.3 Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in each quadrant before surgery and one month after surgery in three groups of PDR patients

组别	时间	下方	鼻侧	上方	颞侧
PRP 组	术前	120.56±15.89	74.76±16.78	125.43±17.89	74.34±8.90
(n=56)	术后 1 个月	106.43±13.78	62.21±11.67	107.23±12.54	62.19±13.65
象限组	术前	123.78±11.94	76.87±15.89	128.54±20.90	76.45±9.01
(n=60)	术后 1 个月	102.54±10.43 ^a	59.32±10.78 ^a	101.43±11.89 ^a	59.16±13.76 ^a
缺血区靶向组	术前	124.45±15.01	78.43±12.01	127.65±19.01	75.56±11.10
(n=60)	术后 1 个月	111.65±16.54 ^{ab}	68.43±16.65 ^{ab}	112.34±14.76 ^{ab}	68.65±14.89 ^{ab}
t/P PRP 组内值		5.027/<0.001	4.595/<0.001	6.234/<0.001	5.580/<0.001
t/P 象限组内值		10.378/<0.001	7.080/<0.001	8.733/<0.001	8.143/<0.001
t/P 缺血区靶向组内值		4.439/<0.001	3.773/<0.001	4.928/<0.001	2.882/0.005
F/P 术后组间值		6.570/0.002	7.313/0.001	10.363/<0.001	6.409/0.002

注:与 PRP 组比较,^a $P<0.05$;与象限组比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 3 组 PDR 患者术后并发症比较 [例(%)]

Tab.4 Comparison of postoperative complications among the three groups of PDR patients

组别	例数	暂时性视力下降	视野缺损	黄斑水肿加重	夜盲	玻璃体出血	新生血管复发	总发生率
PRP 组	28	2(7.14)	2(7.14)	2(7.14)	1(3.57)	1(3.57)	0	8(28.57)
象限组	30	0	0	1(3.33)	0	0	0	1(3.33) ^a
缺血区靶向组	30	0	0	1(3.33)	0	0	1(3.33)	2(6.67)

注:与 PRP 组比较,^a $P<0.05$ 。

高度靶向,可最大限度保护正常视网膜,损伤最小,但对技术要求高,若缺血区判断不准确或病变进展,可能导致治疗失败,新生血管复发^[19]。BCVA 为评估视力恢复的重要指标,PDR 患者因视网膜缺氧、黄斑水肿和新生血管形成等病理特征,导致视力显著下降^[20]。本研究发现,3 组术后 BCVA (LogMAR) 均较术前降低,且象限组最佳,其次为 PRP 组,缺血区靶向组相对最差。考虑原因为,激光手术可通过激光破坏组织,有效抑制 VEGF 产生,继而减少新生血管形成,促进患者视力康复。而象限激光术将视网膜分为 4 个象限,仅对病变较严重象限进行光凝,与 PRP 广泛治疗比较,可相对减少对正常视网膜组织的损伤,保留更多的视网膜功能,一定程度上可提高视力水平。而与缺血区靶向治疗比较,象限激光术对于病变区域治疗更加彻底,可最大程度提高病变清除率,继而控制病情,提高视力水平。

CMT、FAZ 面积为评估黄斑区病变的重要指标,CMT 可反映黄斑区有液体积聚或组织增厚,FAZ 面积可反映视网膜血管病变。PDR 病理过程中伴随着黄斑水肿,可导致 CMT 增高,而 FAZ 面积主要由视网膜解剖结构决定,其面积相对稳定^[21-22]。本研究发现,术后 3 组 CMT 均较术前降低,且象限组 < PRP 组 < 缺血区靶向组,而 3 组激光术前术后 FAZ 面积比较差异无统计学意义。考虑原因为,象限激光术可根据病变具体位置和范围,有针对性地对病变区域进行光凝,最大限度地减少对正常视网膜组织的损伤,同时有效地控制病变的发展,从而更有利于降低 CMT。同时,象限激光术对视网膜的损伤范围更小,有利于维持视网膜的正常生理功能,促进黄斑区的恢复,更有利于降低 CMT。

PDR 患者伴随着视网膜血管异常增生和闭塞,导致视网膜缺氧,进一步加剧视网膜神经细胞的损伤和凋亡,促使 RNFL 增加^[23-25]。Matsumoto 等^[26] 研究报道,象限激光术改善中央脉络膜厚度效果更显著,本研究中 3 组患者术后下方、鼻侧、上方、颞侧象限 RNFL 均较术前降低,且象限组 < PRP 组 < 缺血区靶向组,与上述研究结果一致。考虑原因为,激光手术可破坏视网膜色素上皮细胞、视网膜毛细血管等耗氧较高的外层光感受器组织,改善视网膜的氧合功能,减轻视网膜的缺血缺氧状态。相较于其他激光术,象限激光术可更好地保护黄斑区等视网膜中心区域,有利于维持视网膜的正常功能,降低 RNFL,同时该手术对视网膜损伤相对较小,有利于视网膜的自我修复机制发挥作用,促进视网膜的正常结构

恢复,进一步降低 RNFL。

本研究还发现,象限组、缺血区靶向组并发症发生率均低于 PRP 组。考虑原因为,PRP 治疗范围更加广泛,虽然可提高疗效,但 PRP 广泛破坏周边视网膜,易导致视野缺损,加之周边视网膜富含负责暗视力的杆状细胞,损伤后亦会增加夜盲风险;而象限激光术仅针对缺血严重的象限进行光凝,可保留正常视网膜功能,从而降低整体视网膜功能损伤,因而视野缺损减少、夜盲风险降低。同时,PRP 大面积激光治疗可能引发更显著的炎性反应,破坏血-视网膜屏障,增加血管渗漏风险而出现黄斑水肿加重和暂时性视力下降;而象限激光术因治疗范围小,炎性反应较轻,可减少液体渗入黄斑区,黄斑水肿减轻,加之术后炎性反应和水肿程度较轻,短期视力波动较小,暂时性视力下降减少。此外,PRP 可能因大面积治疗导致 VEGF 短期波动,刺激新生血管不稳定,而象限激光局部治疗可能更平缓地抑制 VEGF,减少新生血管破裂出血的风险。因此,象限激光术通过缩小治疗范围、减少炎性反应、保护血-视网膜屏障、分阶段调控 VEGF 水平及精准靶向治疗,显著降低了 PRP 常见的术后并发症。此外,缺血区激光光凝术仅针对已明确的局部缺血或无灌注区进行光凝,但糖尿病性视网膜病变的缺血往往呈弥漫性、进展性,可能遗漏未被发现的潜在缺血区或无灌注区,导致覆盖范围不足,可能遗留缺血刺激源,造成治疗失败或复发,而象限光凝直接破坏周边视网膜的无灌注区,减少缺血组织的总面积,阻断“缺血→VEGF 升高→新生血管→出血/纤维化→进一步缺血”的恶性循环,降低复发风险。

综上所述,相较于全视网膜与缺血区靶向光凝,象限视网膜激光光凝术在治疗 PDR 中展现出更优的疗效与安全性,能更有效地改善患者视力,减轻黄斑中心凹水肿与 RNFL 增厚,同时显著降低术后并发症风险。本研究的优势在于采用多维度客观指标进行评估,结论较为可靠;然而作为一项单中心研究,样本量有限且随访周期较短,其结果有待多中心、大样本的长期随访研究进一步验证。未来可在此基础上开展随机对照试验,并结合光学相干断层扫描血管成像与广域成像等先进技术,实现更精准的个体化治疗,从而系统优化 PDR 的临床治疗路径。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张丽丽:课题设计,数据分析,论文撰写;姚月菊:资料收集和修改,统计学处理;冯正国:论文撰写与修改;刘杰、张敏:实施研究过程,数据收集,分析整理

参考文献

- [1] 朱晓蓉, 杨芳远, 张琳, 等. 北京市东城区与通州区的社区 2 型糖尿病患者糖尿病视网膜病变患病率及相关因素横断面研究[J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58(9): 1324-1330. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20240222-00136.
- [2] 周雷, 赵越. 2 型糖尿病性视网膜病变住院患者中西医结合诊治特点分析[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(8): 888-891. DOI: 10.13463/j.cnki.cczy.2024.08.015.
- [3] 陈一文, 张雪莲. 2 型糖尿病患者发生颈动脉粥样硬化与增殖期糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(23): 2843-2848. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0248.
- [4] Lundeen EA, Burke-Conte Z, Rein DB, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the US in 2021[J]. JAMA Ophthalmol, 2023, 141(8): 747-754. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2023.2289.
- [5] 王超军, 陈金桃, 吕晓贝. 糖尿病视网膜病变患者行全视网膜光凝术中的疼痛反应[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2022, 24(3): 186-190. DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20210714-00274.
- [6] Alsoudi AF, Wai KM, Koo E, et al. Initial therapy of panretinal photocoagulation vs Anti-VEGF injection for proliferative diabetic retinopathy[J]. JAMA Ophthalmol, 2024, 142(10): 972-975. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2024.3283.
- [7] 张文怡, 姚静, 王建国, 等. 全视网膜激光光凝术后患者视觉的相关生活质量[J]. 分子影像学杂志, 2022, 45(1): 49-54. DOI: 10.12122/j.issn.1674-4500.2022.01.10.
- [8] 徐建龙, 马青. 改良全视网膜激光光凝术治疗糖尿病性视网膜病变的临床效果及对血清 VEGF 水平的影响[J]. 影像科学与光化学, 2020, 38(2): 301-306. DOI: 10.7517/issn.1674-0475.190916.
- [9] 陈海燕, 史雪辉, 沈冰, 等. 阿柏西普联合阈值下激光治疗缺血型视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的临床观察[J]. 中国激光医学杂志, 2023, 32(1): 13-18. DOI: 10.13480/j.issn1003-9430.2023.0013.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705.
- [11] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(2): 99-124. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00018.
- [12] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and Meta-analysis[J]. Ophthalmology, 2021, 128(11): 1580-1591. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
- [13] 何静, 雷春燕, 张美霞. 糖化血红蛋白变异指数与糖尿病视网膜病变严重程度的相关性研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(2): 34-40. DOI: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.376.
- [14] 湛金金, 严涛. 不同分期糖尿病视网膜病变患者神经节细胞复合体参数变化特征及与血红蛋白水平相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2025, 33(10): 733-739. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2025.10.003.
- [15] 毛羽, 侯思梦, 肖媛媛, 等. 雷珠单抗联合全视网膜激光治疗增殖期糖尿病性视网膜病变的疗效观察[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(4): 499-502. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2023.04.036.
- [16] Acar OPA, Onur IU. Effect of panretinal photocoagulation on retina and choroid in diabetic retinopathy: An optical coherence tomography angiography study[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2022, 40: 103166. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2022.103166.
- [17] 伏海昕, 朱振涛, 王洁, 等. 全视网膜激光光凝术治疗老年糖尿病视网膜病变的预后及影响因素[J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(6): 762-765. DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2023.06.010.
- [18] 吴娇阳, 郭雷, 张美霞. 视网膜激光光凝治疗糖尿病视网膜病变的疗效及视网膜电图震荡电位、视力变化观察[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(4): 158-161. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2021.04.046.
- [19] Nourinia R, Emamverdi M, Ramezani A, et al. Peripheral ischemic retinal photocoagulation in addition to intravitreal bevacizumab versus intravitreal bevacizumab alone for the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: A randomized double-masked controlled clinical trial[J]. Retina, 2020, 40(6): 1110-1117. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002573.
- [20] 潘岳峰, 张大卫, 卢建民. 全视网膜激光光凝术对糖尿病视网膜病变患者脉络膜厚度的影响[J]. 中国医刊, 2022, 57(3): 305-308. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2022.03.020.
- [21] 仇秀娟, 刘彦铄, 刘凤桐. 全视网膜激光光凝对糖尿病视网膜病变患者黄斑区脉络膜厚度的影响及与预后的相关性[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(3): 216-220. DOI: 10.11659/jjssx.08E021065.
- [22] 李爽, 王露萍, 王薇, 等. 早期增殖性糖尿病视网膜病变全视网膜激光光凝术后脉络膜结构的变化[J]. 中国激光医学杂志, 2023, 32(3): 159-166. DOI: 10.13480/j.issn1003-9430.2023.0159.
- [23] 张畅, 贾洪强, 杨栋梁. 视网膜激光凝对糖尿病视网膜病变患者神经纤维层厚度的影响[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(1): 139-141. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.1.32.
- [24] 杨水平, 陈振文, 郑春荣. 阿柏西普联合全视网膜激光光凝治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞伴黄斑水肿的临床价值[J]. 安徽医学, 2023, 44(3): 252-257. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2023.03.002.
- [25] 李全兰, 犹爱林, 刘林殊, 等. 康柏西普联合全视网膜激光光凝对缺血型视网膜中央静脉阻塞伴黄斑水肿患者视力预后及视网膜血流的影响[J]. 中国医师杂志, 2023, 25(6): 864-868. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20220914-00907.
- [26] Matsumoto H, Hoshino J, Nakamura K, et al. Quadrant laser photocoagulation trial to ameliorate choroidal congestion in central serous chorioretinopathy[J]. Jpn J Ophthalmol, 2023, 67(2): 156-163. DOI: 10.1007/s10384-023-00976-x.

(收稿日期: 2025-09-25)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.005

脓毒症专题

脓毒症患者血清 Trx1、PDCD4 表达及其与 28 d 生存情况的关系

储文梅, 王文清, 陈莉云, 李淑芳, 袁忠钊



基金项目: 上海市科技计划项目(21Y11920800)

作者单位: 200020 上海中医药大学附属曙光医院重症医学科

通信作者: 王文清, E-mail: zero_wenqing@163.com

【摘要】目的 分析脓毒症患者血清硫氧还蛋白-1(Trx1)、程序性细胞死亡因子 4(PDCD4) 表达及其与 28 d 生存情况的关系。**方法** 回顾性收集 2018 年 1 月—2021 年 12 月上海中医药大学附属曙光医院重症医学科收治的脓毒症患者 146 例为研究组, 另按照 1:1 比例选取同期医院健康体检志愿者 146 例为健康对照组, 脓毒症患者根据病情严重程度分为单纯脓毒症亚组 112 例与合并休克亚组 34 例, 根据 28 d 生存情况分为存活亚组 106 例与死亡亚组 40 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 Trx1、PDCD4 水平; 采用点二列相关系数分析血清 Trx1、PDCD4 水平与脓毒症病情严重程度的相关性; Cox 回归分析脓毒症患者 28 d 生存情况的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 Trx1、PDCD4 水平对脓毒症患者 28 d 生存情况的预测价值。**结果** 研究组血清 Trx1 水平低于健康对照组, 血清 PDCD4 水平高于健康对照组($t/P=8.867/<0.001, 43.407/<0.001$); 合并休克亚组血清 Trx1 水平低于单纯脓毒症亚组, PDCD4 水平高于单纯脓毒症亚组($t/P=5.106/<0.001, 3.320/<0.001$); 血清 Trx1 水平与病情严重程度呈负相关($r/P=-0.441/<0.001$), 血清 PDCD4 水平与病情严重程度呈正相关($r/P=0.303/<0.001$); 入院时 APACHE II 评分高、CRP 水平高、血清 PDCD4 水平高为脓毒症患者 28 d 生存情况的独立危险因素[$HR(95\%CI)=1.106(1.033\sim 1.184), 1.014(1.004\sim 1.023), 1.078(1.029\sim 1.128)$], 血清 Trx1 水平高为独立保护因素[$HR(95\%CI)=0.770(0.653\sim 0.907)$]; 血清 Trx1、PDCD4 及二者联合预测脓毒症患者 28 d 生存情况的曲线下面积(AUC) 分别为 0.814、0.807、0.886, 二者联合优于各自单独预测价值($Z/P=1.670/0.047, 1.787/0.035$)。**结论** 脓毒症患者血清 Trx1 呈低表达, 而 PDCD4 呈高表达, 二者表达水平与病情严重程度相关, 联合检测 Trx1 与 PDCD4 能更为有效地预测脓毒症患者 28 d 生存情况。

【关键词】 脓毒症; 硫氧还蛋白 1; 程序性细胞死亡因子 4; 28 d 生存情况; 相关性**【中图分类号】** R631 **【文献标识码】** A

The expression of serum Trx1 and PDCD4 in sepsis patients and their relationship with 28-day survival Chu Wenmei, Wang Wenqing, Chen Liyun, Li Shufang, Yuan Zhongzhao. Department of Intensive Care Medicine, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200020, China

Funding program: Shanghai Science and Technology Plan Project (21Y11920800)

Corresponding author: Wang Wenqing, E-mail: zero_wenqing@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the expression of serum thioredoxin-1 (Trx1) and programmed cell death factor 4 (PDCD4) in sepsis patients and their relationship with 28-day survival. **Methods** The clinical data of 146 patients with sepsis admitted to the Department of Intensive Care Medicine of Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to December 2021 (study group) and 146 volunteers who underwent physical examinations in the hospital at a 1:1 ratio during the same period (healthy control group) were retrospectively collected. Patients in the study group were divided into the simple sepsis subgroup (112 cases) and the septic shock subgroup (34 cases) according to disease severity, and into the survival subgroup (106 cases) and the death subgroup (40 cases) according to 28-day survival status. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of Trx1 and PDCD4 in all subjects. Point-biserial correlation analysis was used to investigate the correlation between serum Trx1, PDCD4 levels and the severity of sepsis. Cox regression analysis and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were used to evaluate the relationship and predictive value between serum Trx1 and PDCD4 levels and 28-day survival in sepsis patients. **Results** Compared with the healthy control group, serum PDCD4 levels were significantly increased and serum Trx1 levels were significantly decreased in the study group ($t/P=43.407/<0.001, 8.867/<0.001$). Compared with the simple sepsis subgroup, the septic shock subgroup showed significantly increased serum PDCD4 levels and decreased serum Trx1 levels ($t/P=3.320/<0.001, 5.106/<0.001$).

Point-biserial correlation analysis showed that serum Trx1 levels were negatively correlated with disease severity, while serum PDCD4 levels were positively correlated with disease severity ($r/P=-0.441/<0.001$, $0.303/<0.001$). High APACHE II score, high CRP level, and high serum PDCD4 level at admission were independent risk factors for 28-day survival in sepsis patients, while high serum Trx1 level was an independent protective factor [$HR(95\% CI)=1.106(1.033-1.184)$, $1.014(1.004-1.023)$, $1.078(1.029-1.128)$, $0.770(0.653-0.907)$]. The AUCs for serum Trx1, PDCD4, and their combination in predicting 28-day survival in sepsis patients were 0.814, 0.807, and 0.886, respectively. The combined predictive value was significantly better than that of either marker alone ($Z/P=1.670/0.047$, $1.787/0.035$). **Conclusion** Serum Trx1 levels are decreased and PDCD4 levels are increased in sepsis patients. The expression levels of both markers are correlated with disease severity and 28-day survival. Combined detection of Trx1 and PDCD4 provides improved predictive value for 28-day survival in sepsis patients.

【Key words】 Sepsis; Thioredoxin-1; Programmed cell death factor 4; 28-day survival; Correlation

脓毒症是由感染引起的全身性炎症反应综合征,其发病率和病死率居高不下。尽管近年来早期诊疗水平有所提升,但患者 28 d 生存状况仍不理想,亟待探索新型生物标志物以辅助评估预后^[1]。脓毒症的发生发展是感染、氧化应激与免疫紊乱相互作用的恶性循环过程。血清硫氧还蛋白-1(thioredoxin-1, Trx1)作为关键的抗氧化蛋白,可通过调节氧化还原平衡参与脓毒症中的免疫调控^[2]。程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death protein 4, PDCD4)是一种促凋亡蛋白,能够通过影响炎症反应信号通路和线粒体功能障碍,加剧组织损伤,进而导致免疫紊乱^[3]。目前,Trx1 在脓毒症病情进展中的作用已得到证实,然而关于 PDCD4 的表达及其与 Trx1 联合检测在脓毒症预后评估中的关联性研究尚属空白^[4]。本研究旨在分析脓毒症患者血清中 Trx1 与 PDCD4 的表达水平,并探讨二者与患者 28 d 生存状况的关系,以期为早期识别高危患者及开发靶向干预策略提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集 2018 年 1 月—2021 年 12 月上海中医药大学附属曙光医院重症医学科收治的脓症患者 146 例为研究组,男 79 例、女 67 例,年龄 42~73(58.97 ± 6.02)岁;病程 1~4(2.57 ± 0.70)h;诱因:肺部感染 80 例,腹部感染 27 例,尿路感染 27 例,皮肤软组织感染 8 例,其他 4 例;家族遗传史 10 例;高血压 52 例,糖尿病 30 例;饮酒史 61 例,吸烟史 36 例;入院时急性生理和慢性健康评估 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分^[5] 8~24(15.46 ± 5.40)分。根据病情严重程度^[6-7],将脓症患者分为单纯脓毒症亚组(确诊或疑似感染,序贯器官衰竭评估评分较基线增加 2 分及以上)112 例与合并休克亚组(充分液体复苏后仍需使用血管活性药物以维持平均动脉压达到 65 mmHg 及以上,血乳酸浓度超过 2 mmol/L)34 例。根据 28 d 生存情况将脓症患者分为存活亚组 106 例和死亡亚组 40 例。另

按照 1:1 比例选取同期医院健康体检志愿者 146 例为健康对照组,男 77 例、女 69 例,年龄 44~70(56.62 ± 5.91)岁。研究组与健康对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准(2022-1070-07),受试者和/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符合脓毒症诊断标准^[8];②入住重症监护室时间>24 h;③年龄均>18 岁;④各项资料均完整。(2)排除标准:①近 3 个月内接受过营养治疗或免疫抑制治疗;②合并恶性肿瘤;③合并肺结核、间质性肺病;④自身免疫性疾病;⑤合并精神系统疾病;⑥妊娠期或哺乳期女性;⑦患者或家属自愿放弃治疗或转院治疗。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Trx1、PDCD4 水平检测:利用医院电子病历系统,收集研究组及健康对照组血清 Trx1、PDCD4 水平检测结果资料。所有血液样本均于空腹状态下采集,抽取肘静脉血 3 ml,经离心后分离血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 Trx1(上海信裕生物科技有限公司试剂盒,货号:XYEA703Hu)、PDCD4(上海联祖生物科技有限公司试剂盒,货号:LZ-E030592)水平。

1.3.2 实验室相关指标检测:利用医院电子病历系统,收集研究组患者实验室检查资料,重点收集 C 反应蛋白(CRP)、血肌酐(SCr)、降钙素原(PCT)、血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)检测结果。检测样本为患者入院时抽取的外周静脉血 6 ml,分装为 2 管,1 管采用贝克曼库尔特商贸有限公司生产的 DxC 700 AU 型全自动生化分析仪检测 CRP、SCr、PCT 水平,剩余 1 管采用希森美康医用电子有限公司生产的 XS-500i 型全自动血液分析仪检测 Hb、WBC、PLT 水平。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 23.0 软件及 R 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)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;采用点二列相关系数分析血清 Trx1、PDCD4 水平与脓毒症病情严重程度的相关性;Cox 回归分析脓毒症患者 28 d 生存情况的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Trx1、PDCD4 水平对脓毒症患者 28 d 生存情况的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Trx1、PDCD4 水平比较 研究组血清 Trx1 水平低于健康对照组,血清 PDCD4 水平高于健康对照组 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与研究组血清 Trx1、PDCD4 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum Trx1 and PDCD4 levels between the healthy control group and the study group

组别	例数	Trx1	PDCD4
健康对照组	146	11.25±2.85	0.32±0.05
研究组	146	8.53±2.37	31.35±8.64
<i>t</i> 值		8.867	43.407
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度脓毒症患者血清 Trx1、PDCD4 水

平比较 合并休克亚组血清 Trx1 水平低于单纯脓毒症亚组,PDCD4 水平高于单纯脓毒症亚组 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 单纯脓毒症亚组与合并休克亚组脓毒症患者血清 Trx1、PDCD4 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum Trx1 and PDCD4 levels in the simple sepsis subgroup and the shock subgroup

组别	例数	Trx1	PDCD4
单纯脓毒症亚组	112	9.11±1.98	29.82±7.68
合并休克亚组	34	6.64±2.59	36.09±9.97
<i>t</i> 值		5.106	3.320
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 血清 Trx1、PDCD4 水平与脓毒症病情严重程度的相关性分析 点二列相关性分析显示,血清 Trx1 水平与病情严重程度呈负相关($r/P = -0.441 / < 0.001$),血清 PDCD4 水平与病情严重程度呈正相关($r/P = 0.303 / < 0.001$)。

2.4 不同生存情况脓毒症患者临床资料及 Trx1、PDCD4 水平比较 死亡亚组脓毒症休克占比、入院时 APACHE II 评分、CRP 及 PDCD4 水平均高于存活亚组,血清 Trx1 水平低于存活亚组 ($P < 0.01$),见表 3。

表 3 存活亚组与死亡亚组脓毒症患者临床资料及 Trx1、PDCD4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of clinical data and Trx1, PDCD4 levels between survival subgroup and the death subgroup of patients

项目	存活亚组 ($n = 106$)	死亡亚组 ($n = 40$)	t/χ^2 值	<i>P</i> 值	
性别[例(%)]	男	56(52.83)	23(57.50)	0.255	0.614
	女	50(47.17)	17(42.50)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		59.12±6.04	58.85±5.98	0.242	0.810
心率($\bar{x} \pm s$, 次/min)		110.03±6.62	109.48±6.52	0.450	0.654
糖尿病[例(%)]		21(19.81)	9(22.50)	0.129	0.720
高血压[例(%)]		37(34.91)	15(37.50)	0.085	0.770
饮酒史[例(%)]		43(40.57)	18(45.00)	0.235	0.628
吸烟史[例(%)]		26(24.53)	10(25.00)	0.004	0.953
诱因[例(%)]	肺部感染	56(52.83)	24(60.00)	0.797	0.969
	腹腔感染	20(18.87)	7(17.50)		
	尿路感染	21(19.81)	6(15.00)		
	皮肤软组织感染	6(5.66)	2(5.00)		
	其他	3(2.83)	1(2.50)		
病程($\bar{x} \pm s$, h)		2.52±0.74	2.63±0.61	0.838	0.403
家族遗传史[例(%)]		6(5.66)	4(10.00)	0.312	0.577
疾病严重程度[例(%)]	单纯脓毒症	93(87.74)	21(52.50)	26.318	<0.001
	脓毒症休克	13(12.26)	19(47.50)		
入院时 APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)		14.03±5.20	19.25±3.89	6.561	<0.001
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)		114.72±29.59	135.08±40.24	3.343	0.001
SCr($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		83.72±24.03	85.97±23.59	0.507	0.613
PCT($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)		7.22±1.01	7.50±1.29	1.381	0.170
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)		103.05±26.72	106.25±25.13	0.656	0.513
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)		8.84±2.52	9.40±2.36	1.218	0.225
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)		117.35±5.44	116.59±5.87	0.737	0.463
Trx1($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)		9.25±1.87	6.60±2.48	6.168	<0.001
PDCD4($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)		28.83±7.36	38.02±8.28	6.485	<0.001

2.5 多因素 Cox 回归分析脓毒症患者 28 d 生存情况的影响因素 以脓毒症患者 28 d 生存情况为因变量(赋值:病死为“1”,存活为“0”),以表 3 中 $P < 0.05$ 项目为自变量行 Cox 回归分析,结果显示:入院时 APACHE II 评分高、CRP 水平高、血清 PDCD4 水平高为脓毒症患者 28 d 生存情况的独立危险因素,血清 Trx1 水平高为独立保护因素($P < 0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析脓毒症患者 28 d 生存情况的影响因素

Tab.4 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing 28-day survival in patients with sepsis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
脓毒症休克	0.228	0.409	0.310	0.578	1.256	0.563~2.799
入院时 APACHE II 评分高	0.101	0.035	8.420	0.004	1.106	1.033~1.184
CRP 高	0.014	0.005	7.941	0.005	1.014	1.004~1.023
Trx1 高	-0.262	0.084	9.728	0.002	0.770	0.653~0.907
PDCD4 高	0.075	0.024	10.076	0.002	1.078	1.029~1.128

2.6 血清 Trx1、PDCD4 水平对脓毒症患者 28 d 生存情况的预测价值 绘制血清 Trx1、PDCD4 水平预测脓毒症患者 28 d 生存情况的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 Trx1、PDCD4 及二者联合预测脓毒症患者 28 d 生存情况的 AUC 分别为 0.814、0.807、0.886,二者联合优于各自单独预测价值($Z/P = 1.670/0.047$ 、 $1.787/0.035$),见表 5、图 1。

表 5 血清 Trx1、PDCD4 水平对脓毒症患者 28 d 生存情况的预测价值

Tab.5 Value analysis of serum Trx1 and PDCD4 levels in predicting 28 day survival in sepsis patients

指 标	最佳截断值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Trx1	8.14	0.814	0.722~0.905	0.750	0.821	0.571
PDCD4	34.28	0.807	0.715~0.899	0.725	0.745	0.470
二者联合		0.886	0.818~0.953	0.875	0.736	0.611

3 讨 论

脓毒症作为临床常见的危急重症,其病理机制复杂,患者 28 d 病死率居高不下^[9]。本研究选取的 146 例脓毒症患者中,28 d 病死率为 27.40%(40/146),与吕攀峰等^[10]研究中 25.25%(25/99)的病死率相似。由此可见,脓毒症患者 28 d 病死风险高,亟需明确相关生物标志物以早期识别风险、制定干预措施,降低病死率。

在脓毒症中,过度的炎症反应和氧化应激是导致组织损伤的关键因素^[11]。血清 Trx1 作为抗氧化蛋白,可通过清除活性氧、抑制 NF- κ B 通路激活等方式,减轻氧化应激和炎症反应,保护内皮细胞及器官功

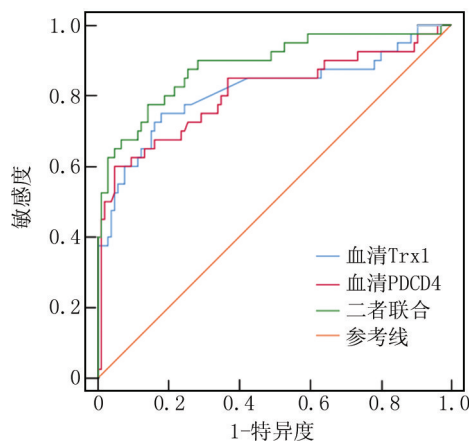


图 1 血清 Trx1、PDCD4 水平预测脓毒症患者 28 d 生存情况的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum Trx1 and PDCD4 levels predicting 28 day survival in sepsis patients

能^[12]。Shao 等^[13]证实 Trx1 可通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 活化减轻脓毒症炎症反应。而本研究观察到的 Trx1 水平降低,可能与脓毒症状态下氧化应激过载导致的 Trx1 消耗增加及合成抑制有关,与 Guo 等^[14]报道结论一致。本研究进一步发现合并休克亚组 Trx1 下降更显著,与病情严重程度呈负相关,提示 Trx1 耗竭可通过引发活性氧清除障碍,加剧脂质过氧化和 DNA 损伤的机制参与病情进展,故其水平越低患者病情越严重。

PDCD4 是一种促凋亡蛋白,在脓毒症中,过度的炎症反应和细胞应激可诱导 PDCD4 表达上调,促进细胞凋亡,加重组织损伤。Yu 等^[15]研究结果验证了 PDCD4 的促炎作用,发现其高表达可能加剧内皮细胞凋亡、线粒体功能障碍及器官损伤。本研究发现,脓毒症患者血清 PDCD4 水平与病情严重程度呈正相关,与上述研究结论一致,提示 PDCD4 在脓毒症中可能具有促炎和促凋亡作用,其高表达可能会推动病情恶化。

为分析血清 Trx1、PDCD4 与脓毒症患者 28 d 生存情况的关系,本研究通过 Cox 回归分析脓毒症患者 28 d 生存情况的影响因素,发现血清 Trx1 水平升高为 28 d 生存的保护因素,PDCD4 升高为危险因素。Trx1 可通过调节线粒体电子传递链和抗氧化酶活性,维持线粒体功能,且作为氧化应激的关键调节因子,其水平降低反映患者体内抗氧化系统耗竭,无法抑制过度激活的免疫反应,使得炎症因子可大量释放,加剧炎症反应,病死风险增加^[15]。而 PDCD4 水平升高可能通过促进线粒体分裂、抑制融合,导致线粒体动力学失衡,加剧氧化应激和细胞死亡,且 PDCD4 还可促进 CD4⁺T 细胞凋亡,导致免疫抑制,增加患者二次感染及病死风险^[16]。

ROC 曲线分析证实,血清 Trx1、PDCD4 联合可更为有效地预测脓毒症患者 28 d 生存情况。其原因在于,Trx1 通过维持细胞还原态抑制 PDCD4 的促凋亡活性,而 PDCD4 过度表达可降解 Trx1 的转录调控因子 Nrf2,形成负反馈环路,二者联合检测可反映机体的抗氧化、抗炎能力与促炎状态,从而更全面地评估脓毒症的病理进程,进而提高对预后预测的准确性,与周滢等^[17]提出的“氧化应激-炎性反应交互网络”理论相符。通过联合检测血清 Trx1、PDCD4 水平,临床医师可早期识别病死高风险患者,优化治疗策略,如强化抗炎、抗氧化治疗或靶向调控 PDCD4 表达等,从而改善预后。

另外,本研究还发现,入院时 APACHE II 评分高、CRP 水平高也为脓毒症患者 28 d 生存情况的危险因素,与既往研究结论一致^[18]。APACHE II 分数越高提示患者可能存在多器官功能障碍、严重代谢紊乱或基础疾病控制不佳,直接增加治疗难度及病死风险。CRP 持续高水平提示机体感染严重,易加剧器官损伤,且可通过激活补体系统促进炎性介质释放,加重血管通透性、微循环障碍及组织缺氧,病死风险更高。

4 结 论

综上所述,脓毒症患者血清 Trx1 水平显著降低,而 PDCD4 水平明显升高,二者均与患者病情严重程度及 28 d 生存情况密切相关,联合检测血清 Trx1 与 PDCD4 水平可作为评估脓毒症患者预后的有效生物学指标,对临床早期风险分层和干预决策具有重要指导意义。然而,本研究存在一定局限性,纳入的样本量较少,影响了研究结论的推广性,且血清 Trx1、PDCD4 表达水平影响脓毒症患者预后的作用机制尚不明确,后续仍需开展多中心前瞻性研究验证本研究结论,并进一步结合体外实验和动物实验探究二者作用机制,开发靶向治疗策略,改善预后。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

储文梅:研究方案设计,研究实施,论文撰写;李淑芳、陈莉云:数据整理,统计分析;袁忠钊、王文清:研究指导,论文修改

参考文献

[1] 杨倩茹,李玲,刘亚,等.脓毒症患者 28d 病死的预测模型构建及效果评价[J].中国临床医生杂志,2025,53(1):68-71. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2025.01.018.

[2] Zhu Y, He YJ, Yu Y, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 preserves mitochondrial function in the ischemic heart: A redox-dependent mechanism for AMPK activation by thioredoxin-1[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2024, 83(1):93-104. DOI:10.1097/FJC.0000000000001499.

[3] Zhu F, Zhang X, Wen J, et al. Celastrol extract reverses precancerous lesions of gastric cancer by inhibiting autophagy via regulating the PDCD4-ATG5 signaling pathway[J]. J Pharm Pharmacol, 2024, 76(3):257-268. DOI:10.1093/jpp/rgae006.

[4] Ye X, Huang Z, Li Y, et al. Human tumor suppressor PDCD4 directly interacts with ribosomes to repress translation[J]. Cell Res, 2024, 34(7):522-525. DOI:10.1038/s41422-024-00962-z.

[5] 黄民松,雷志英.急性生理学及慢性健康状况评分系统 IV 在预测老年脓毒症患者预后中的应用价值[J].河北医学,2014,20(12):1998-2000. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2014.12.022.

[6] Zhou XD, Zhang JY, Liu WY, et al. Quick chronic liver failure-sequential organ failure assessment: An easy-to-use scoring model for predicting mortality risk in critically ill cirrhosis patients[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(6):698-705. DOI:10.1097/MEG.0000000000000856.

[7] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].中国急救医学,2018,38(9):741-756. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2018.09.001.

[8] 刘大为.实用重症医学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2017:432-436.

[9] Zhang S, Fan T, Wang L, et al. Impact of the triglyceride-glucose index on 28-day mortality in non-diabetic critically ill patients with sepsis: A retrospective cohort analysis[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1):785. DOI:10.1186/s12879-024-09711-4.

[10] 吕攀峰,杨森,马红梅.血清葡萄糖调节蛋白 78、抗增殖蛋白 1 与急诊脓毒症患者预后不良的相关性分析[J].中国医师进修杂志,2025,48(6):528-534. DOI:10.3760/cma.j.cn115455-20240715-00602.

[11] 闫娅婷,谭睿敏,付优,等.脓毒症相关急性肾损伤发病机制的研究进展[J].疑难病杂志,2024,23(8):1006-1010. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.022.

[12] 樊冰玲,崔莉,张凤芹,等.血清 Trx1 在脓毒症并发急性肾损伤中的表达及其诊断价值[J].西部医学,2023,35(8):1228-1232. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.08.026.

[13] Shao R, Lou X, Xue J, et al. Thioredoxin-1 regulates IRE1 α to ameliorate sepsis-induced NLRP3 inflammasome activation and oxidative stress in Raw 264.7 cell[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2023, 45(3):277-286. DOI:10.1080/08923973.2022.2138431.

[14] Guo NK, Si LN, Li PQ, et al. Nano Acacetin mitigates intestinal mucosal injury in sepsis rats by protecting mitochondrial function and regulating TRX1 to inhibit the NLRP3 pyroptosis pathway[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19(1):14125-14141. DOI:10.2147/IJN.S497081.

[15] Yu L, Yang Y, Wang J, et al. PDCD4 promotes inflammation/fibrosis by activating the PPAR- γ /NF- κ B pathway in mouse atrial myocytes[J]. Mol Med Rep, 2024, 30(5):209. DOI:10.3892/mmr.2024.13333.

[16] Gu R, Bai L, Yan F, et al. Thioredoxin-1 decreases alpha-synuclein induced by MPTP through promoting autophagy-lysosome pathway[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1):93. DOI:10.1038/s41420-024-01848-0.

[17] 周滢,李晓茜,汪思琴.血清 OSM、Trx1 及 HBP 与脓毒症严重程度相关性以及对临床转归的预测研究[J].临床和实验医学杂志,2024,23(5):473-477. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2024.05.007.

[18] 范孟静,段美丽,林瑾,等.血清 sTM、PCT、CRP/PAB 比值与脓毒症患者 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性及其联合检测对预后的预测价值[J].现代生物医学进展,2023,23(4):660-665,685. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.04.012.

(收稿日期:2025-09-12)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.006

脓毒症专题

血清 CaMK II、PLD2 在重症急性胰腺炎并发脓毒症患者中的表达及临床意义

叶莉琪祯, 陈鑫钰, 王金娜, 韩双双, 杨春波



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C305)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院重症医学科

通信作者: 杨春波, E-mail: 271251516@qq.com

【摘要】目的 探讨血清钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II)、磷脂酶 D2 (PLD2) 在重症急性胰腺炎 (SAP) 并发脓毒症患者中的表达及临床意义。**方法** 前瞻性选取 2021 年 1 月—2025 年 1 月新疆医科大学第一附属医院重症医学科收治的 SAP 并发脓症患者 105 例为脓毒症组, 根据病情分为普通脓毒症亚组 45 例和脓毒性休克亚组 60 例, 根据 90 d 预后分为死亡亚组 41 例和存活亚组 64 例, 另按照 1:1 比例选取同期医院未并发脓毒症 SAP 患者 105 例为非脓毒症组。采用酶联免疫吸附法检测血清 CaMK II、PLD2 水平; 采用点二列相关分析血清 CaMK II、PLD2 水平与 SAP 并发脓症患者病情程度的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 SAP 并发脓症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 CaMK II、PLD2 水平对 SAP 并发脓症患者预后死亡的预测效能。**结果** 脓毒症组血清 CaMK II、PLD2 水平高于非脓毒症组 ($t/P=10.109/<0.001, 9.100/<0.001$); 脓毒性休克亚组血清 CaMK II、PLD2 水平高于普通脓毒症亚组 ($t/P=5.458/<0.001, 5.503/<0.001$); 点二列相关显示, SAP 并发脓症患者血清 CaMK II、PLD2 水平与病情程度呈正相关 ($r/P=0.574/<0.001, 0.563/<0.001$); 死亡亚组脓毒性休克占比、序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分、急性生理和慢性健康评估 II (APACHE II) 评分、血清 CaMK II 与 PLD2 水平均高于存活亚组 ($\chi^2/t/P=12.005/<0.001, 3.622/<0.001, 3.355/0.001, 6.036<0.001, 5.419/<0.001$); 脓毒性休克、SOFA 评分高、APACHE II 评分高、CaMK II 高、PLD2 高为 SAP 并发脓症患者预后死亡的独立危险因素 [$OR(95\% CI)=4.708(1.076\sim 20.599), 1.436(1.097\sim 1.880), 1.237(1.088\sim 1.405), 1.037(1.016\sim 1.059), 1.046(1.016\sim 1.077)$]; 血清 CaMK II、PLD2 水平单独及二者联合预测 SAP 并发脓症患者预后死亡的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.795、0.782、0.907, 二者联合的预测效能大于各自单独预测 ($Z/P=2.990/0.003, 3.141/0.002$)。**结论** 血清 CaMK II、PLD2 水平升高与 SAP 并发脓症患者病情加重密切相关, 二者联合预测 SAP 并发脓症患者预后死亡的效能较高。

【关键词】 重症急性胰腺炎; 脓毒症; 钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II; 磷脂酶 D2; 病情; 预后**【中图分类号】** R657.5⁺1; R631**【文献标识码】** A

Expression and clinical significance of serum CaMK II and PLD2 in patients with severe acute pancreatitis complicated by sepsis Ye Liqizhen, Chen Xinyu, Wang Jinna, Han Shuangshuang, Yang Chunbo. Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830054, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2021D01C305)

Corresponding author: Yang Chunbo, E-mail: 271251516@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of serum calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II) and phospholipase D2 (PLD2) in patients with severe acute pancreatitis (SAP) complicated by sepsis. **Methods** A total of 105 patients with SAP complicated by sepsis admitted to the Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, from January 2021 to January 2025 were prospectively enrolled as the sepsis group. According to disease severity, they were divided into the general sepsis subgroup ($n=45$) and the septic shock subgroup ($n=60$). Based on 90-day outcomes, patients were further divided into the death subgroup ($n=41$) and survival subgroup ($n=64$). Another 105 SAP patients without sepsis, matched 1:1 during the same period, were included as the non-sepsis group. Serum CaMK II and PLD2 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The relationship between serum CaMK II and PLD2 levels and disease severity in SAP patients with sepsis was analyzed using point-biserial correlation analysis. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of prognosis and death in patients with SAP

complicated with sepsis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the predictive efficacy of serum CaMK II and PLD2 levels on the prognosis and death of patients with SAP complicated with sepsis. **Results** Serum CaMK II and PLD2 levels were significantly higher in the sepsis group than in the non-sepsis group ($t/P=10.109/<0.001$ and $9.100/<0.001$, respectively). Patients in the septic shock subgroup had higher serum CaMK II and PLD2 levels than those in the general sepsis subgroup ($t/P=5.458/<0.001$ and $5.503/<0.001$, respectively). Point-biserial correlation analysis revealed that serum CaMK II and PLD2 levels were positively correlated with disease severity in SAP patients with sepsis ($r/P=0.574/<0.001$ and $0.563/<0.001$, respectively). The death subgroup had higher proportions of septic shock, sequential organ failure assessment (SOFA) scores, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, and serum CaMK II and PLD2 levels than the survival subgroup ($t/P=3.622/<0.001$, $3.355/0.001$, $12.005/<0.001$, $6.036/<0.001$, and $5.419/<0.001$, respectively). Multivariate logistic regression identified septic shock, higher SOFA and APACHE II scores, and elevated CaMK II and PLD2 levels as independent risk factors for mortality in SAP patients with sepsis [$OR(95\% CI) = 4.708 (1.076-20.599)$, $1.436 (1.097-1.880)$, $1.237 (1.088-1.405)$, $1.037 (1.016-1.059)$, and $1.046 (1.016-1.077)$, respectively]. The areas under the ROC curves (AUCs) for serum CaMK II, PLD2, and their combination in predicting mortality were 0.795, 0.782, and 0.907, respectively. The combined detection showed significantly higher predictive performance than either marker alone ($Z/P=2.990/0.003$ and $3.141/0.002$). **Conclusion** Elevated serum CaMK II and PLD2 levels are closely associated with disease progression in SAP patients complicated by sepsis. The combined measurement of serum CaMK II and PLD2 provides high predictive value for mortality in these patients.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Sepsis; Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II; Phospholipase D2; Disease severity; Prognosis

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是过度饮酒、胆石症等多种原因引起的胰腺炎性疾病,近年来 AP 发病率逐年攀升^[1]。重症 AP (severe acute pancreatitis, SAP) 约占 AP 的 20%,因系统性炎症反应综合征影响极易并发脓毒症,脓毒症与脓毒性休克患者病死率高达 30% 和 50%,并发脓毒症是导致 SAP 患者死亡的重要原因^[2-3]。炎症反应在 SAP 并发脓毒症过程中占据重要地位,钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent kinase II, CaMK II) 是一种信号传导分子,能通过激活炎症反应信号通路促进炎症反应^[4-5]。磷脂酶 D2 (phospholipase D2, PLD2) 是一种转磷脂酰酶,能通过调节免疫细胞功能发挥抗炎与促炎的双重作用^[6]。既往研究报道,血清 CaMK II 水平升高与 AP 患者病情加重及预后不良有关,血清 PLD2 蛋白降低与 AP 患者病情加重有关^[7-8]。但 CaMK II、PLD2 在 SAP 并发脓毒症患者血清中的变化及临床意义缺乏研究报道,鉴于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取 2021 年 1 月—2025 年 1 月新疆医科大学第一附属医院重症医学科收治的 SAP 并发脓症患者 105 例为脓毒症组,男 67 例,女 38 例,年龄 33~83 (57.48±10.47) 岁。另按照 1:1 比例选取同期医院未并发脓毒症 SAP 患者 105 例为非脓毒症组,男 70 例,女 35 例,年龄 26~79 (57.14±9.35) 岁。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2020-

132),患者和/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 SAP 和脓毒症诊断标准^[9-10];②年龄≥18 岁。(2) 排除标准:①SAP 前伴有严重心、肝、肾功能损害;②血液系统疾病、恶性肿瘤患者;③合并其他胃肠道疾病(如慢性胃炎、消化道溃疡等);④自身免疫性疾病、慢性胰腺炎;⑤住院时间<48 h;⑥精神病患者;⑦妊娠及哺乳期妇女;⑧自动出院或放弃治疗者;⑨临床资料不完整。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CaMK II、PLD2 水平检测:于患者入院时采集肘静脉血 3 ml,离心留取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 CaMK II (上海淳麦生物科技有限公司试剂盒,货号:CM-0236R1)、PLD2 (武汉菲恩生物科技有限公司试剂盒,货号:EH0809) 水平。

1.3.2 病情程度评估:SAP 并发脓症患者脓毒症基础上出现持续低血氧,且在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压≥65 mmHg 和血乳酸>2 mmol/L,定义为脓毒性休克^[9]。根据病情将 SAP 并发脓症患者分为普通脓毒症亚组 45 例和脓毒性休克亚组 60 例。

1.3.3 随访及预后分组:通过电话或门诊随访 90 d,随访截止时间为 2025 年 4 月,随访终点为患者死亡,根据 90 d 预后将 SAP 并发脓症患者分为死亡亚组 41 例和存活亚组 64 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件处理统计数据。计数资料以频数或构成比 (%) 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;采用点二列相关分析血清 CaMK II、PLD2 水平与 SAP 并发脓毒症患者病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析 SAP 并发脓毒症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 CaMK II、PLD2 水平对 SAP 并发脓毒症患者预后死亡的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 CaMK II、PLD2 水平比较 脓毒症组血清 CaMK II、PLD2 水平高于非脓毒症组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 非脓毒症组与脓毒症组 SAP 患者血清 CaMK II、PLD2 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

Tab.1 Comparison of serum CaMK II and PLD2 levels between non-sepsis and sepsis groups in SAP patients

组别	例数	CaMK II	PLD2
非脓毒症组	105	142.96 \pm 33.16	64.09 \pm 17.44
脓毒症组	105	192.38 \pm 37.54	94.77 \pm 29.82
t 值		10.109	9.100
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 SAP 并发脓毒症患者血清 CaMK II、PLD2 水平比较 脓毒性休克亚组血清 CaMK II、PLD2 水平高于普通脓毒症亚组($P<0.01$),见表 2。点二列相关显示,SAP 并发脓毒症患者血清 CaMK II、PLD2 水平与病情程度呈正相关($r/P=0.574/<0.001$ 、 $0.563/<0.001$)。

表 2 普通脓毒症亚组与脓毒性休克亚组 SAP 并发脓毒症患者血清 CaMK II、PLD2 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

Tab.2 Comparison of serum CaMK II and PLD2 levels between the general sepsis subgroup and the septic shock subgroup in SAP patients with sepsis

组别	例数	CaMK II	PLD2
普通脓毒症亚组	45	171.95 \pm 32.37	78.43 \pm 28.73
脓毒性休克亚组	60	207.71 \pm 33.85	107.02 \pm 24.41
t 值		5.458	5.503
P 值		<0.001	<0.001

2.3 不同预后 SAP 并发脓毒症患者临床资料及血清 CaMK II、PLD2 水平比较 SAP 并发脓毒症患者 105 例 90 d 死亡率为 39.05%(41/105)。死亡亚组脓毒性休克占比、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、急性生理和慢性健康评估 II (APACHE II) 评分及血清 CaMK

II、PLD2 水平均高于存活亚组($P<0.01$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 SAP 并发脓毒症患者预后死亡的影响因素 以 SAP 并发脓毒症患者预后死亡为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:脓毒性休克、SOFA 评分高、APACHE II 评分高、CaMK II 高、PLD2 高为 SAP 并发脓毒症患者预后死亡的独立危险因素($P<0.05$ 或 <0.01),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 SAP 并发脓毒症患者预后死亡的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of prognosis and mortality in patients with SAP complicated with sepsis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-21.733	4.207	26.683	<0.001	<0.001	-
脓毒性休克	1.549	0.753	4.232	0.040	4.708	1.076~20.599
SOFA 评分高	0.362	0.137	6.925	0.008	1.436	1.097~1.880
APACHE II 评分高	0.212	0.065	10.607	0.001	1.237	1.088~1.405
CaMK II 高	0.036	0.011	11.632	0.001	1.037	1.016~1.059
PLD2 高	0.045	0.015	8.945	0.003	1.046	1.016~1.077

2.5 血清 CaMK II、PLD2 水平对 SAP 并发脓毒症患者预后死亡的预测效能 绘制血清 CaMK II、PLD2 水平预测 SAP 并发脓毒症患者预后死亡的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CaMK II、PLD2 水平单独及二者联合预测 SAP 并发脓毒症患者预后死亡的 AUC 分别为 0.795、0.782、0.907,二者联合的预测效能大于各自单独预测($Z/P=2.990/0.003$ 、 $3.141/0.002$),见表 5、图 1。

表 5 血清 CaMK II、PLD2 水平对 SAP 并发脓毒症患者预后死亡的预测效能

Tab.5 Predictive performance of serum CaMK II and PLD2 levels for mortality in SAP patients with sepsis

指标	截断值(ng/L)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CaMK II	201.27	0.795	0.705~0.868	0.781	0.672	0.452
PLD2	99.69	0.782	0.690~0.856	0.976	0.438	0.414
二者联合		0.907	0.835~0.955	0.854	0.766	0.619

3 讨论

SAP 是 AP 最严重的一种类型,胰腺及其周围坏死组织形成后,肠道菌群易通过肠黏膜屏障功能受损部位移位,进入血液循环,诱发脓毒症或脓毒性休克^[11]。SAP 合并脓毒症后可进一步加剧多器官功能

表 3 存活亚组与死亡亚组 SAP 并发脓毒症患者临床资料及血清 CaMK II、PLD2 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum CaMK II and PLD2 levels between survival and death subgroups of SAP patients with sepsis

项 目		存活亚组 (n=64)	死亡亚组 (n=41)	χ^2/t 值	P 值
男 [例 (%)]		39 (60.94)	28 (68.29)	0.585	0.444
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		56.33 ± 10.03	59.27 ± 11.00	1.411	0.161
吸烟史 [例 (%)]		17 (26.56)	15 (36.59)	1.185	0.276
饮酒史 [例 (%)]		17 (26.56)	16 (39.02)	1.801	0.180
SAP 病因 [例 (%)]	酒精性	13 (20.31)	9 (21.95)	0.804	0.938
	脂源性	15 (23.44)	12 (29.27)		
	胆源性	26 (40.63)	14 (34.15)		
	特发性	4 (6.25)	3 (7.32)		
	其他	6 (9.38)	3 (7.32)		
病情程度 [例 (%)]	普通脓毒症	36 (56.25)	9 (21.95)	12.005	0.001
	脓毒性休克	28 (43.75)	32 (78.05)		
SOFA 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		10.23 ± 3.83	13.24 ± 4.62	3.622	<0.001
APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		23.59 ± 8.40	30.22 ± 10.72	3.355	0.001
PCT ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)		12.16 ± 3.73	13.72 ± 4.81	1.864	0.065
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)		99.96 ± 34.94	111.34 ± 38.74	1.560	0.122
BUN ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		6.63 ± 2.49	7.17 ± 2.60	1.066	0.289
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)		108.13 ± 28.22	101.05 ± 29.05	1.240	0.218
AMS ($\bar{x} \pm s$, U/L)		897.57 ± 165.05	961.53 ± 245.28	1.470	0.146
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)		13.57 ± 4.69	15.06 ± 5.29	1.510	0.134
SCr ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		78.61 ± 26.02	85.13 ± 16.17	1.584	0.116
PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)		189.56 ± 78.37	182.74 ± 81.70	0.428	0.670
UA ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		387.20 ± 151.74	435.29 ± 155.37	1.570	0.120
24 h 内干预措施 [例 (%)]	肾脏代替治疗	3 (4.69)	4 (9.76)	0.378	0.539
	血管活性药物	36 (56.25)	28 (68.29)		
	机械通气	57 (89.06)	39 (95.12)		
CaMK II ($\bar{x} \pm s$, ng/L)		177.09 ± 33.38	216.24 ± 30.85	6.036	<0.001
PLD2 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)		83.58 ± 27.60	112.24 ± 24.49	5.419	<0.001

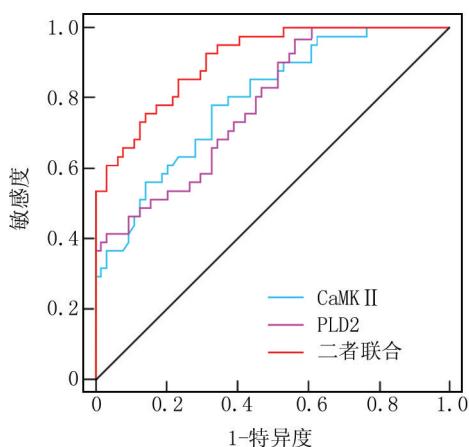


图 1 血清 CaMK II、PLD2 水平预测 SAP 并发脓毒症患者预后死亡的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum CaMK II and PLD2 levels for predicting mortality in SAP patients with sepsis

障碍进展,从而增加病死率,尽管相关救治措施取得显著进步,但其病死率依然很高^[12]。本研究中 39.05%

的 SAP 并发脓毒症患者 90 d 内死亡,与陈文凤等^[13]报道的 35.43% 相近,也提示该类患者预后不理想。当前临床主要依靠 SOFA 评分、APACHE II 评分预测 SAP 并发脓毒症患者预后,但评分系统计算繁复,不利于早期和动态预测患者预后,且准确性受限,有必要寻找更可靠的生物标志物。

炎症反应在 SAP 并发脓毒症的发生发展中起核心作用,SAP 介导的全身炎症反应综合征能引起免疫功能紊乱和肠屏障损伤,导致肠道菌群容易移位和感染,从而促进脓毒症^[13]。CaMK II 是广泛表达于免疫细胞中的一种蛋白激酶,能通过激活多条炎症反应信号通路增强炎症因子表达,从而参与炎症反应过程^[5]。实验显示,CaMK II 在 SAP 小鼠胰腺组织中高表达,使用 CaMK II 抑制剂能抑制核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 和细胞外调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路,减轻胰腺炎性反应^[14]。脂多糖诱导的脓毒症相关肝损伤大鼠模型中,CaMK II 上调能增强高迁移率族蛋白 B1 细胞内易位,增强肝脏炎症反应损

伤^[15]。下调 CaMK II 也能减轻脓毒症相关心肌病小鼠心肌炎性反应^[16]。尽管有研究指出,AP 患者血清 CaMK II 水平升高与病情加重及预后不良有关^[7],但 SAP 并发脓毒症患者血清 CaMK II 水平变化尚未见报道。本研究发现,SAP 并发脓毒症患者血清 CaMK II 水平升高,脓毒性休克患者血清 CaMK II 水平进一步升高,且每升高 1 ng/L,死亡风险增加 1.037 倍,提示 CaMK II 升高与病情加重及预后不良相关。CaMK II 升高能激活 NF- κ B、细胞外调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶、高迁移率族蛋白 B1 等多条炎症反应信号通路,加剧多组织器官功能损伤,促进 SAP 并发脓毒症的发生发展^[14-15]。其次,CaMK II 可调控线粒体功能和抑制 AMP 活化蛋白激酶、谷胱甘肽过氧化物酶 4 表达等,通过氧化应激和铁死亡损伤器官功能,导致病情加重及死亡风险增加^[17-18]。同时,CaMK II 能通过自噬激活受体相互作用蛋白 3/混合谱系激酶域样蛋白信号通路,通过细胞凋亡与坏死导致组织器官损伤进一步加重,促进病情进展并降低预后^[19-20]。

PLD2 是广泛表达于多种组织细胞尤其是免疫细胞中的一种磷脂代谢酶,能通过调节中性粒细胞趋化、巨噬细胞吞噬和抗原递呈能力,从而在维持免疫稳态方面发挥作用^[21]。实验显示,PLD2 在雨蛙素诱导的 AR42J 胰腺细胞炎症反应模型中低表达,上调 PLD2 能激活核因子红细胞 2 相关因子 2 抗氧化应激信号通路,抑制 NF- κ B 信号通路,减轻胰腺氧化应激和炎症反应损伤^[22]。另一项实验中,PLD2 能调控核因子红细胞 2 相关因子 2/NF- κ B 信号通路,下调胰腺肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 和白介素-10 等炎症因子表达,减轻胰腺细胞凋亡和细胞水肿^[23]。然而,在脂多糖诱导脓毒症小鼠模型中,PLD2 过表达能激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3/胱天蛋白酶-1/消皮素 D 信号通路,增强心肌炎性反应^[24]。提示 PLD2 在不同疾病状态或炎症反应阶段中可能具有双向调节作用。既往研究指出,AP 患者血清 PLD2 蛋白降低与病情加重有关^[8]。但血清 PLD2 与 SAP 并发脓毒症患者的关系仍不清楚。本研究发现,SAP 并发脓毒症患者血清 PLD2 水平升高,脓毒性休克患者进一步升高,且每升高 1 ng/L,死亡风险增加 1.046 倍,提示 PLD2 升高与病情加重及预后不良相关,但与 Niu 等^[8]报道结果不一致,其原因可能与 AP 和 SAP 并发脓毒症在病理机制上存在显著差异有关,AP 以胰腺局部炎症反应为主,而 SAP 并发脓毒症则涉及系统性炎症反应综合征、免疫失衡和多器官功能障碍^[25-27]。PLD2 在不同疾病状态或炎症反应阶段中可能发挥不同的生物学效

应,导致血清 PLD2 变化不一致^[28]。已有研究表明,PLD2 在脓毒症模型中可能作为促炎因子参与靶器官损伤的发生发展,而敲除 PLD2 能通过 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3/胱天蛋白酶-1/消皮素 D、磷脂酸/信号转导和转录激活因子 3 信号通路和下调 C-X-C 趋化因子受体 2,通过抑制炎症反应改善脓毒症小鼠心肌损伤、急性肺损伤等器官功能损害,并降低其病死率^[24,29]。总之,PLD2 在 SAP 并发脓毒症过程中的具体作用有待进一步实验验证。本研究 ROC 曲线分析 SAP 并发脓症患者预后预测效能中,血清 CaMK II、PLD2 水平二者联合预测的 AUC 最大,说明同时检测血清 CaMK II、PLD2 水平对预后具有较好的预测效能。在未来临床实践中,血清 CaMK II、PLD2 水平联合检测可能作为一种辅助评估 SAP 并发脓症患者预后风险的生物标志物组合,在患者入院或早期诊断阶段动态监测 CaMK II、PLD2 水平变化,帮助医生对高危患者进行早期识别、强化监护和干预,优化资源配置,降低病死率。

4 结 论

综上所述,SAP 并发脓症患者血清 CaMK II、PLD2 水平升高与病情加重有关,为预后不良的独立危险因素,血清 CaMK II、PLD2 水平联合预测 SAP 并发脓症患者预后死亡的效能较高。但本研究样本量相对有限,存在选择偏倚;其次本研究无法明确 CaMK II、PLD2 在 SAP 合并脓毒症发病机制中的因果关系。未来可通过多中心、大样本前瞻性研究,并结合动物或细胞实验探讨其作用机制,同时开展动态监测提高临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

叶莉琪:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陈鑫钰:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程;王金娜:论文修改;韩双双:进行统计学分析;杨春波:分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Wen Y, Luo Y, Huang Y, et al. Global, regional, and national pancreatitis burden and health inequality of pancreatitis from 1990 to 2019 with a prediction from 2020 to 2034[J]. BMC Public Health, 2024, 24(1):3329. DOI:10.1186/s12889-024-20796-z.
- [2] 李壮丽,李跃东,苑俊,等.重症监护病房内急性胰腺炎并发脓毒症的风险[J].中华急诊医学杂志,2024,33(10):1390-1397. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.10.008.
- [3] Li W, Li N, Zhan Y, et al. Blood urea nitrogen to albumin ratio as predictor of mortality among acute pancreatitis patients in ICU: A retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2025, 20(5):e0323321. DOI:10.1371/journal.pone.0323321.

- [4] Mun SJ, Cho E, Kim HK, et al. Enhancing acute inflammatory and sepsis treatment: Superiority of membrane receptor blockade [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1424768. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1424768.
- [5] Tan YQ, Zhang W, Xie ZC, et al. CaMK II in cardiovascular diseases, especially CaMK II- δ : Friends or enemies [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18:3461-3476. DOI:10.2147/DDDT.S473251.
- [6] Bowling FZ, Frohman MA, Airola MV. Structure and regulation of human phospholipase D [J]. *Adv Biol Regul*, 2021, 79: 100783. DOI:10.1016/j.jbior.2020.100783.
- [7] Yu L, Zhao H, Cheng Y, et al. Assessment of Variations in HAPS Scores, CaMK II expression levels, and prognostic outcomes among AP patients with diverse disease severities [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2025, 18:2193-2200. DOI:10.2147/JMDH.S515125.
- [8] Niu JW, Zhang GC, Ning W, et al. Clinical effects of phospholipase D2 in attenuating acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(2):97239. DOI:10.3748/wjg.v31.i2.97239.
- [9] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [10] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(7):730-739. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210622-00297.
- [11] 陶丽华,左爽,孙飞,等. 血清 α -MSH 和 MCP-1 对急性胰腺炎严重程度早期评估及预后的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(10):1035-1039. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.007.
- [12] Cajander S, Kox M, Scicluna BP, et al. Profiling the dysregulated immune response in sepsis: Overcoming challenges to achieve the goal of precision medicine [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(4):305-322. DOI:10.1016/S2213-2600(23)00330-2.
- [13] 陈文凤,殷锐,黄海容,等.重症急性胰腺炎并发脓毒症患者血清再生家庭成员 3α 和 Orai 钙释放激活钙调节剂 1 水平的变化及对预后的预测价值[J]. *中国医药*, 2025, 20(1):68-73. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2025.01.014.
- [14] 蒋文,吴俊,曾佳容,等. CaMK II 在小鼠重症急性胰腺炎胰腺损伤中的作用 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(2):286-292. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2022.02.17.
- [15] Tian T, Yao D, Zheng L, et al. Sphingosine kinase 1 regulates HMGB1 translocation by directly interacting with calcium/calmodulin protein kinase II- δ in sepsis-associated liver injury [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12):1037. DOI:10.1038/s41419-020-03255-6.
- [16] Zhang Y, Zhang Y, Deng H, et al. Naringenin exerts antiarrhythmic action in septic cardiomyopathy by downregulating the CaMK II/Drp1/Bcl-2 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2025, 145:157006. DOI: 10.1016/j.phymed.2025.157006.
- [17] Yang L, Xiao JJ, Zhang L, et al. Methionine sulfoxide reductase a deficiency aggravated ferroptosis in LPS-induced acute kidney injury by inhibiting the AMPK/NRF2 axis and activating the CaMK II/HIF-1 α pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 234:248-263. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2025.04.040.
- [18] Zhu Q, Hao L, Shen Q, et al. CaMK II inhibition attenuates ROS dependent necroptosis in acinar cells and protects against acute pancreatitis in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:4187398. DOI:10.1155/2021/4187398.
- [19] Ji L, Wang ZH, Zhang YH, et al. ATG7-enhanced impaired autophagy exacerbates acute pancreatitis by promoting regulated necrosis via the miR-30b-5p/CAMK II pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3):211. DOI:10.1038/s41419-022-04657-4.
- [20] Liu X, Wu J, Wang N, et al. Artesunate reverses LPS tolerance by promoting ULK1-mediated autophagy through interference with the CaMK II-IP3R-CaMKK β pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87:106863. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106863.
- [21] Park SH, Kang JH, Bae YS. The role and regulation of phospholipase D in metabolic disorders [J]. *Adv Biol Regul*, 2024, 91:100988. DOI:10.1016/j.jbior.2023.100988.
- [22] Wu H, Chen H, Zhou R. Phospholipase D2 targeted by miR-5132-5p alleviates cerulein-induced acute pancreatitis via the Nrf2/NF κ B pathway [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(5):e831. DOI:10.1002/iid3.831.
- [23] Zhou R, Fan Y, Wu H, et al. The molecular mechanism of PLD2-mediated regulation of apoptosis and cell edema in pancreatic cells via the Nrf2/NF- κ B pathway [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):25563. DOI:10.1038/s41598-024-76274-4.
- [24] Li J, Teng D, Jia W, et al. PLD2 deletion ameliorates sepsis-induced cardiomyopathy by suppressing cardiomyocyte pyroptosis via the NLRP3/caspase 1/GSDMD pathway [J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(6):1033-1046. DOI:10.1007/s00011-024-01881-w.
- [25] 刘毓杰,沈晨,马鹏飞,等.血清 AIFM2、UMOD 水平对重症急性胰腺炎并发急性肾损伤的预测价值 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(11):1346-1351. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.013.
- [26] 高洪媛.急性重症胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征的预测因素与治疗进展 [J]. *中国当代医药*, 2023, 30(31):24-27. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2023.31.007.
- [27] 韩文君,李晓凡,李欣,等.乌司他丁联合序贯透析及持续血液滤过治疗重症急性胰腺炎脓毒症休克临床效果 [J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(20):87-90. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2024.20.018.
- [28] Marshall T, Dysert K, Young M, et al. Pathophysiology of sepsis [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2025, 48(2):88-92. DOI:10.1097/CNQ.0000000000000552.
- [29] Qian T, Qi B, Fei Y, et al. PLD2 deletion alleviates disruption of tight junctions in sepsis-induced ALI by regulating PA/STAT3 phosphorylation pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114:109561. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109561.

(收稿日期:2025-07-24)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.007

脓毒症专题

血清 CITED2、BMAL1、NSUN3 水平与脓毒症并发急性肾损伤患者病情的相关性及对预后的影响

陈曼宁, 李璐, 刘睿, 黎璞, 彭细娟, 高雅



基金项目: 陕西省重点研发计划(2023-YBSF-635)

作者单位: 710038 西安, 空军军医大学唐都医院重症医学科

通信作者: 高雅, E-mail: gaoya121121GY@163.com

【摘要】 目的 分析血清富含 ED 尾的 CBP/p300 相互作用反式激活因子 2 (CITED2)、脑-肌肉芳烃受体核转录因子样蛋白-1 (BMAL1)、NOP2/Sun RNA 甲基转移酶 3 (NSUN3) 水平与脓毒症并发急性肾损伤 (AKI) 患者病情的相关性及对预后不良的影响。方法 选取 2023 年 2 月—2025 年 3 月空军军医大学唐都医院重症医学科收治的脓毒症并发 AKI 患者 123 例作为脓毒症 AKI 组, 脓毒症并发 AKI 患者根据 AKI 分期标准分为 I 期 45 例、II 期 40 例、III 期 38 例, 根据治疗 28 d 的生存情况分为生存亚组 81 例与死亡亚组 42 例, 另选取同期医院收治的单纯脓毒症患者 115 例作为脓毒症组、健康志愿者 123 例作为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 CITED2 水平, qRT-PCR 法检测血清 BMAL1、NSUN3 mRNA 表达; Pearson 相关性分析变量间关系; 多因素 Cox 分析影响脓毒症并发 AKI 患者预后不良的因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析脓毒症并发 AKI 患者预后不良的预测价值。结果 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平依次升高, 血清 BMAL1 mRNA 水平依次降低 ($F/P=544.535/<0.001$ 、 $728.950/<0.001$ 、 $478.098/<0.001$); I 期、II 期、III 期脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平依次升高, 血清 BMAL1 mRNA 水平依次降低 ($F/P=33.532/<0.001$ 、 $22.012/<0.001$ 、 $72.544/<0.001$); 死亡亚组血清 CITED2、NSUN3 mRNA 高于生存亚组, 血清 BMAL1 mRNA 水平低于生存亚组 ($t/P=7.514/<0.001$ 、 $7.639/<0.001$ 、 $8.095/<0.001$); 脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 mRNA 分别与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关 (CITED2: $r/P=0.512/<0.001$ 、 $0.508/<0.001$; NSUN3 mRNA: $0.506/<0.001$ 、 $0.513/<0.001$), 血清 BMAL1 mRNA 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关 ($r/P=-0.527/<0.001$ 、 $-0.519/<0.001$); APACHE II 评分高、SOFA 评分高、CITED2 高、NSUN3 mRNA 高是脓毒症 AKI 患者预后不良的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=2.078(1.353\sim 3.192)$ 、 $2.343(1.458\sim 3.765)$ 、 $2.436(1.763\sim 3.366)$ 、 $2.651(1.777\sim 3.954)$], BMAL1 mRNA 高是独立保护因素 [$HR(95\%CI)=0.314(0.172\sim 0.572)$]; 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 单独及三者联合预测脓毒症 AKI 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.794、0.814、0.810、0.916, 三者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P=2.780/0.005$ 、 $2.084/0.037$ 、 $2.435/0.015$)。结论 脓毒症并发 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平升高, BMAL1 mRNA 水平下降, 三者与病情程度、预后不良有关, 可作为潜在的脓毒症并发 AKI 患者 28 d 内死亡的生物指标。

【关键词】 脓毒症; 急性肾损伤; 富含 ED 尾的 CBP/p300 相互作用反式激活因子 2; 脑-肌肉芳烃受体核转录因子样蛋白-1; NOP2/Sun RNA 甲基转移酶 3; 病情程度; 预后

【中图分类号】 R631 **【文献标识码】** A

The relationship between serum CITED2, BMAL1, and NSUN3 levels and the condition of patients with sepsis complicated with acute kidney injury and their impact on prognosis Chen Manning, Li Lu, Liu Rui, Li Pu, Peng Xijuan, Gao Ya. Department of Critical Care Medicine, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi, Xi'an 710038, China
Funding program: Shaanxi Provincial Key Research and Development Programme (2023-YBSF-635)

Corresponding author: Gao Ya, E-mail: gaoya121121GY@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between serum levels of CBP/p300 interacting transactivator 2 (CITED2), brain and muscle Arnt-like 1 (BMAL1), and NOP2/Sun RNA methyltransferase 3 (NSUN3) and the condition of patients with sepsis complicated by acute kidney injury (AKI), and their impact on prognosis. **Methods** A total of 123 patients with sepsis complicated by AKI admitted to the Department of Critical Care Medicine at Tangdu Hospital, Air Force Medical University, between February 2023 and March 2025 were selected as the sepsis-AKI group. According to AKI staging

criteria, cases were classified into stage I (45 cases), stage II (40 cases), and stage III (38 cases). Patients were divided into a survival subgroup (81 cases) and a mortality subgroup (42 cases) based on 28-day survival status. Additionally, 115 patients with uncomplicated sepsis admitted during the same period were selected as the sepsis group, and 123 healthy volunteers constituted the healthy control group. ELISA was used to detect serum CITED2 levels. Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was used to detect the relative expression levels of serum BMAL1 mRNA and NSUN3 mRNA. Pearson correlation analysis was used to examine relationships between variables. Multivariate Cox proportional hazards analysis was performed to identify factors associated with poor prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the predictive value of these biomarkers for poor prognosis in patients with sepsis complicated by AKI. **Results** Serum CITED2 and NSUN3 mRNA levels progressively increased across the healthy control, sepsis, and sepsis-AKI groups, while serum BMAL1 mRNA levels progressively decreased ($F=544.535, 728.950, 478.098$; all $P<0.001$). Serum CITED2 and NSUN3 mRNA levels progressively increased across stages I, II, and III, while serum BMAL1 mRNA levels progressively decreased ($F=33.532, 22.012, 72.544$; all $P<0.001$). The mortality subgroup exhibited significantly higher serum CITED2 and NSUN3 mRNA levels, higher APACHE II scores, higher SOFA scores, and higher serum creatinine levels compared to the survival subgroup, while serum BMAL1 mRNA levels were significantly lower ($t\chi^2=7.514, 7.639, 7.732, 9.627, 6.264$, all $P<0.001$). Serum CITED2 was positively correlated with APACHE II and SOFA scores ($r=0.512, 0.508$, both $P<0.001$); serum NSUN3 mRNA was positively correlated with APACHE II and SOFA scores ($r=0.506, 0.513$, both $P<0.001$); and serum BMAL1 mRNA was negatively correlated with APACHE II and SOFA scores ($r=-0.527, -0.519$, both $P<0.001$). Elevated CITED2, NSUN3 mRNA, APACHE II score, and SOFA score were independent risk factors for poor prognosis [$HR(95\% CI)=2.078 (1.353-3.192), 2.343 (1.458-3.765), 2.436 (1.763-3.366), 2.651 (1.777-3.954)$], while elevated BMAL1 mRNA was an independent protective factor [$HR(95\% CI)=0.314 (0.172-0.572)$]. The AUC values for predicting poor prognosis in sepsis-associated AKI patients using serum CITED2, BMAL1 mRNA, NSUN3 mRNA individually and in combination were 0.794, 0.814, 0.810, and 0.916, respectively. The combined assessment demonstrated superior predictive value compared to individual markers ($Z=2.780, 2.084, 2.435$; $P=0.005, 0.037, 0.015$). **Conclusion** Patients with sepsis-associated AKI exhibit elevated serum levels of CITED2 and NSUN3 alongside decreased BMAL1 levels. These three markers correlate with disease severity and poor prognosis, potentially serving as biomarkers for predicting 28-day mortality in patients with sepsis-associated AKI.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; CBP/p300 interacting transactivator 2; Brain and muscle Arnt-like 1; NOP2/Sun RNA methyltransferase 3; Severity; Prognosis

脓毒症是一种危及生命的器官功能障碍,在脓毒症患者中,肾脏是最常受累的器官之一^[1]。脓毒症并发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发病率较高,且当 AKI 进展为重症时,可进一步恶化为肾功能衰竭,从而增加患者的死亡风险^[2]。因此,寻找能够评估脓毒症患者病情严重程度和预测预后不良的生物指标至关重要。富含 ED 尾的 CBP/p300 相互作用反式激活因子 2(CBP/p300 interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 2, CITED2)是一种参与调控炎症反应和能量代谢的结合蛋白。其过表达可通过介导肾小管上皮细胞的代谢重编程,加剧代谢功能障碍和炎症反应,从而促进脓毒症相关 AKI 的发生与发展^[3]。脑-肌肉芳烃受体核转录因子样蛋白-1(brain and muscle arnt-like 1, BMAL1)是一种关键转录因子,参与调控昼夜节律及多种生理过程。有研究指出, BMAL1 在脓毒症诱导的 AKI 中表达降低,并对脓毒症诱导的 AKI 发挥保护作用^[4]。NOP2/Sun RNA 甲基转移酶 3(NOP2/Sun RNA methyltransferase 3,

NSUN3)是一种具有 RNA 结合和甲基转移酶活性的蛋白质,参与细胞黏附、细胞基质重塑及免疫调控过程。NSUN3 的激活可促进脓毒症相关 AKI 的进展^[5-6]。基于上述背景,本研究主要分析脓毒症并发 AKI 患者血清中 CITED2、BMAL1 及 NSUN3 的水平变化,并探讨其与患者病情及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 2 月—2025 年 3 月空军军医大学唐都医院重症医学科收治的脓毒症并发 AKI 患者 123 例作为脓毒症 AKI 组,另选取同期医院收治的单纯脓毒症患者 115 例作为脓毒症组、健康志愿者 123 例作为健康对照组。3 组临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(K202302-19),受试者和/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脓毒症组符合脓毒症诊断标准^[7],脓毒症 AKI 组符合脓毒症^[7]及 AKI 诊断标准^[8];②住院时间>48 h;③发病至入院时

表 1 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data among the healthy control group, the sepsis group, and the sepsis AKI group

项 目		健康对照组 (n=123)	脓毒症组 (n=115)	脓毒症 AKI 组 (n=123)	F/t/χ ² 值	P 值
性别[例(%)]	男	60(48.78)	58(50.43)	65(52.85)	0.411	0.814
	女	63(51.22)	57(49.57)	58(47.15)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		62.24±8.03	62.85±8.19	63.07±8.52	0.333	0.717
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		21.87±2.34	21.96±2.42	22.46±2.55	2.077	0.127
病程($\bar{x}\pm s$,d)		-	7.05±1.18	7.11±1.26	0.379	0.705
诱因[例(%)]	肺炎	-	12(10.43)	17(13.82)	1.967	0.742
	消化系统感染	-	32(27.83)	31(25.20)		
	腹膜炎	-	21(18.26)	26(21.14)		
	多发伤	-	28(24.35)	23(18.70)		
	其他	-	22(19.13)	26(21.14)		
合并症[例(%)]	高血压	-	39(33.91)	49(39.84)	0.895	0.344
	糖尿病	-	28(24.35)	37(30.08)	0.984	0.321
	冠心病	-	14(12.17)	18(14.63)	0.309	0.578
吸烟史[例(%)]		36(29.27)	37(32.17)	39(31.71)	0.275	0.872
饮酒史[例(%)]		23(17.89)	20(17.39)	22(18.70)	0.071	0.965
家庭遗传史[例(%)]		-	2(1.74)	4(3.25)	0.109	0.741

间<24 h;④临床资料完整。(2)排除标准:①其他原因致 AKI 者;②具有长期服用免疫抑制剂史;③存在其他恶性肿瘤者;④具有肾移植或慢性肾病患者;⑤入院后 72 h 内死亡者;⑥伴有精神疾病者;⑦不配合或拒绝随访者;⑧存在血液系统疾病、自身免疫性疾病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CITED2 水平检测:采集所有受试者(健康对照组体检当日,脓毒症及脓毒症 AKI 患者入组次日)空腹肘静脉血 8 ml,离心(3 000 r/min,10 min,离心半径 8 cm)留取血清,于-80℃状态下保存。采用 ELISA 法检测血清 CITED2(天津睿创生物科技有限公司试剂盒,货号 RC-P934900)水平,严格按照说明书流程操作,最后于酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司,型号 SpectraMax Mini]450 nm 处测定吸光度,计算 CITED2 水平。

1.3.2 血清 BMAL1、NSUN3 mRNA 相对表达水平检测:取上述血清,采用 qRT-PCR 检测血清 BMAL1、NSUN3 mRNA 相对表达水平。使用 TRIzol 试剂(上海鹿森生物工程有限公司,货号 15596018)提取血清总 RNA,逆转录试剂盒(北京全式金生物技术股份有限公司,货号 AT301-02)合成单链 cDNA。使用 qRT-PCR 反应仪(北京卡尤迪生物科技股份有限公司,型号 Mini8 Plus)对含 BMAL1、NSUN3 mRNA(西安热默尔生物科技股份有限公司,货号 K0252)引物的 PCR 反应混合物进行扩增。扩增体系和反应条件见说明书,引物序列见表 2。以 GAPDH 为内参,使用 2^{-ΔΔCt} 法计算相对表达量。

表 2 BMAL1、NSUN3 引物序列

Tab.2 BMAL1 and NSUN3 primer sequences

基因	上游引物	下游引物
BMAL1	5'-TGACCCTCATGGAAG-GTTAGAA-3'	5'-GGACATTGCATTGCA-TGTGTG-3'
NSUN3	5'-GCCTGAAATGTTTGA-CAAGGTGT-3'	5'-GAAAGCGCTGCATGTA-GAGAGT-3'
GAPDH	5'-AGGTCGGTGTGAACG-GATTTC-3'	5'-TGTAGACCATGTAGT-TGAGGTC-3'

1.3.3 病情程度和预后评估:参照 AKI 分期指南标准^[8],将脓毒症 AKI 患者分为 I 期(45 例)、II 期(40 例)、III 期(38 例);依据患者 28 d 内的生存情况,分为生存亚组(81 例)、死亡亚组(42 例)。APACHE II 评分由 3 部分组成(急性生理学评分、年龄评分、慢性健康状况评分),总分范围 0~71 分,评分越高,提示患者病情越重^[9];SOFA 评分涵盖 6 个器官系统(呼吸、凝血、肝脏、循环、神经、肾脏系统等),总分范围 0~24 分,评分越高,代表患者病情越重^[10]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ² 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,多组间比较采用 F 检验;Pearson 相关系数分析血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性;多因素 Cox 回归分析影响脓毒症 AKI 患者预后的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平预测脓毒症 AKI 患者预后不良的价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平比较 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平依次升高,血清 BMAL1 mRNA 水平依次降低 ($P<0.01$),见表 3。

表 3 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum CITED2, BMAL1 mRNA and NSUN3 mRNA levels among the healthy control group, the sepsis group and the sepsis AKI group

组别	例数	CITED2($\mu\text{g/L}$)	BMAL1 mRNA	NSUN3 mRNA
健康对照组	123	0.69±0.11	1.05±0.16	1.02±0.14
脓毒症组	115	1.12±0.13 ^a	0.74±0.10 ^a	1.37±0.19 ^a
脓毒症 AKI 组	123	1.36±0.22 ^{ab}	0.58±0.09 ^{ab}	2.14±0.33 ^{ab}
F 值		544.535	478.098	728.950
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与脓毒症组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 不同病情程度脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平比较 I 期、II 期、

III 期脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平依次升高,血清 BMAL1 mRNA 水平依次降低 ($P<0.01$),见表 4。

表 4 不同病情程度脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of serum CITED2, BMAL1 mRNA and NSUN3 mRNA levels in AKI patients with sepsis of different disease degrees

分期	例数	CITED2($\mu\text{g/L}$)	BMAL1 mRNA	NSUN3 mRNA
I 期	45	1.18±0.19	0.69±0.11	1.93±0.29
II 期	40	1.36±0.22 ^a	0.58±0.09 ^a	2.12±0.34 ^a
III 期	38	1.57±0.24 ^{ab}	0.45±0.06 ^{ab}	2.41±0.36 ^{ab}
F 值		33.532	72.544	22.012
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 期比较,^a $P<0.05$;与 II 期比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 不同预后脓毒症 AKI 患者临床资料比较 与生存亚组比较,死亡亚组患者 APACHE II 评分、SOFA 评分及血肌酐、CITED2、NSUN3 mRNA 水平升高,血清 BMAL1 mRNA 水平降低 ($P<0.01$),见表 5。

表 5 生存亚组与死亡亚组脓毒症 AKI 患者临床资料比较

Tab.5 Comparison of clinical data of AKI patients with sepsis between the survival subgroup and the death subgroup

项目		生存亚组 ($n=81$)	死亡亚组 ($n=42$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	42(51.85)	23(54.76)	0.094	0.759
	女	39(48.15)	19(45.24)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		62.84±8.76	63.51±8.05	0.413	0.680
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		22.43±2.56	22.51±2.53	0.165	0.869
诱因[例(%)]	肺炎	9(11.11)	8(19.05)	4.077	0.396
	消化系统感染	20(24.69)	11(26.19)		
	腹膜炎	16(19.75)	10(23.81)		
	多发伤	15(18.52)	8(19.05)		
	其他	21(25.93)	5(11.90)		
合并症[例(%)]	高血压	31(38.27)	18(42.86)	0.243	0.622
	糖尿病	23(28.40)	14(33.33)	0.321	0.571
	冠心病	10(12.35)	8(19.05)	0.994	0.319
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)		19.56±4.98	27.23±5.65	7.732	<0.001
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)		10.16±2.54	15.23±3.17	9.627	<0.001
肾脏代替治疗[例(%)]		9(11.11)	7(16.67)	0.754	0.385
血管活性药物治疗[例(%)]		46(56.79)	22(52.38)	0.218	0.641
血肌酐($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		304.16±39.45	352.74±43.28	6.264	<0.001
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)		110.61±25.28	105.13±23.59	1.166	0.246
白蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)		31.95±4.68	30.34±4.52	1.830	0.070
C 反应蛋白($\bar{x}\pm s$,mg/L)		87.39±15.23	91.42±16.51	1.352	0.179
白细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		12.67±3.01	13.43±3.09	1.316	0.191
血小板计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		155.73±26.49	156.28±26.61	0.109	0.913
CITED2($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)		1.25±0.21	1.56±0.23	7.514	<0.001
BMAL1 mRNA($\bar{x}\pm s$)		0.63±0.10	0.49±0.07	8.095	<0.001
NSUN3 mRNA($\bar{x}\pm s$)		1.98±0.32	2.46±0.35	7.639	<0.001

2.4 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性 Pearson 相关性分析显示,脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 mRNA 分别与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关,血清 BMAL1 mRNA 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关($P<0.01$),见表 6。

表 6 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性

Tab.6 The correlation between the levels of serum CITED2, BMAL1 mRNA and NSUN3 mRNA and APACHE II score and SOFA score

指 标	CITED2		BMAL1 mRNA		NSUN3 mRNA	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
APACHE II 评分	0.512	<0.001	-0.527	<0.001	0.506	<0.001
SOFA 评分	0.508	<0.001	-0.519	<0.001	0.513	<0.001

2.5 多因素 Cox 回归分析影响脓毒症 AKI 患者预后的因素 以脓毒症 AKI 患者预后不良(赋值:生存=0,死亡=1)为因变量,以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量(连续变量,原值代入)进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:APACHE II 评分高、SOFA 评分高、CITED2 高、NSUN3 mRNA 高是脓毒症 AKI 患者预后不良的独立危险因素,BMAL1 mRNA 高是独立保护因素($P<0.001$),见表 7。

表 7 多因素 Cox 回归分析影响脓毒症 AKI 患者预后的因素

Tab.7 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing poor prognosis in sepsis-related AKI patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
APACHEII评分高	0.731	0.219	11.154	0.001	2.078	1.353~3.192
SOFA 评分高	0.851	0.242	12.379	<0.001	2.343	1.458~3.765
心肌酐高	0.367	0.289	1.610	0.204	1.443	0.819~2.543
CITED2 高	0.890	0.165	29.118	<0.001	2.436	1.763~3.366
BMAL1 mRNA 高	-1.158	0.306	14.330	<0.001	0.314	0.172~0.572
NSUN3 mRNA 高	0.975	0.204	22.840	<0.001	2.651	1.777~3.954

2.6 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平预测脓毒症 AKI 患者预后不良的价值 绘制血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平单独及联合预测脓毒症 AKI 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 单独及三者联合预测脓毒症 AKI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.794、0.814、0.810、0.916,三者联合优于各自单独预测价值($Z/P=2.780/0.005, 2.084/0.037, 2.435/0.015$),见表 8、图 1。

表 8 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平预测脓毒症 AKI 患者预后不良的价值

Tab.8 Value of serum CITED2, BMAL1 mRNA, and NSUN3 mRNA in predicting poor prognosis in patients with sepsis-associated AKI

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CITED2	1.38 $\mu\text{g/L}$	0.794	0.711~0.861	0.786	0.679	0.465
BMAL1 mRNA	0.55	0.814	0.734~0.878	0.691	0.765	0.456
NSUN3 mRNA	2.18	0.810	0.730~0.875	0.786	0.716	0.502
三者联合		0.916	0.853~0.959	0.929	0.753	0.682

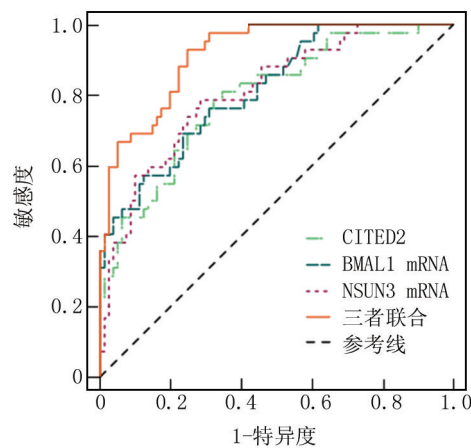


图 1 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平预测脓毒症 AKI 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for serum CITED2, BMAL1 mRNA, and NSUN3 mRNA predicting poor prognosis in patients with sepsis-associated AKI

3 讨论

CITED2 是一种共转录调节因子,可作为治疗内皮细胞胰岛素抵抗、糖尿病血管并发症的有前途的治疗靶点。如 Kunkemoeller 等^[11]研究显示,在糖尿病状态下 CITED2 高表达可抑制缺氧诱导因子活性,减少胰岛素受体底物 2 表达,同时阻断磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)/Akt 信号通路抑制内皮胰岛素信号传导,最终导致内皮细胞胰岛素抵抗,血管内皮功能障碍,进而促进血管并发症发生。CITED2 还可通过抑制信号转导和转录激活因子 1 和干扰素调节因子 1 来限制干扰素刺激基因表达,从而降低机体抗菌和促炎活性^[12]。类似地,在 E21 先天性膈疝幼鼠肺组织中,CITED2 RNA 及 CITED2 蛋白丰度显著升高,从而进一步增加 AKI 发生风险^[13-14]。本研究结果显示,血清 CITED2 水平呈健康对照组<脓毒症组<脓毒症 AKI 组的升高趋势,且 I 期<II 期<III 期,基于 Deng 等^[3]研究推测,CITED2

表达上调可能通过 AKT 信号通路介导肾小管上皮细胞的功能障碍,进而加重炎症反应并促进肾损伤发生发展。本研究还发现,CITED2 升高是脓毒症 AKI 患者预后不良的影响因素,提示 CITED2 可能会影响脓毒症 AKI 患者预后不良,其水平升高可能会加重 AKI 病情进展,导致预后不良风险增加。

有研究发现,昼夜节律紊乱与脓毒症的发病和严重程度密切相关。BMAL1 是昼夜节律调控通路的关键组成因子,与脓毒症和感染性休克患者内分泌失调、免疫系统紊乱有关^[15]。Li 等^[16]研究发现,在脓毒症期间腹膜巨噬细胞和肝脏 Kupffer 细胞中,BMAL1 表达显著下调,并通过介导相关信号通路加剧脓毒症诱导的全身炎症反应和多器官损伤。巨噬细胞中 BMAL1 缺乏还可上调 CXC 基序趋化因子配体 2 表达,并与其结合促进多形核中性粒细胞募集、中性粒细胞胞外陷阱形成,进一步加剧脓毒症中的肺损伤^[17]。李铮等^[18]发现,BMAL1 与生物钟紊乱导致炎症代谢损伤、免疫功能障碍有关,经模拟睡眠干预后,脓症患者生物钟基因 BMAL1 表达较治疗前升高。本研究结果与上述研究结果相似,血清 BMAL1 mRNA 水平呈健康对照组>脓毒症组>脓毒症 AKI 组的下降趋势,且随分期升高逐渐降低,表明 BMAL1 低表达与病情严重程度具有一定的关联,但本研究未监测治疗前后不同时间点的血清 BMAL1 水平变化,可能无法完整反映病情的动态变化。此外,本研究还发现,BMAL1 升高会降低脓毒症 AKI 患者预后不良风险,提示 BMAL1 可能参与脓毒症 AKI 患者预后不佳的过程。其机制可能是 BMAL1 表达下降导致其靶基因 YAP 表达,并介导 Hippo 信号通路促进肾小管上皮细胞损伤和铁死亡,导致脓症患者肾损伤加重。研究显示,BMAL1 可通过蛋白激酶 B/肿瘤蛋白 53 信号通路抑制脂多糖诱导的铁死亡^[17]。可能原因是 BMAL1 水平下降还可能通过靶向蛋白激酶 B/肿瘤蛋白 53、细胞衰老相关蛋白 1 通路,加剧线粒体损伤、炎症反应及细胞凋亡,进一步增加预后不良风险^[19-20]。

NSUN3 是一种多功能酶,可调节 mRNA 稳定性和氨基酸代谢,同时 NSUN3 还可介导线粒体 tRNA 中 5-甲基胞嘧啶(m5C)修饰调控线粒体功能和细胞能量代谢。近期研究显示,NSUN3 与代谢紊乱、免疫失调及炎症反应相关疾病有关^[21]。Wang 等^[22]研究显示,在急性肺损伤大鼠模型肺组织和脂多糖刺激的人肺微血管内皮细胞中,NSUN3 表达上调,而抑制 NSUN3 表达可降低炎症细胞因子水平,并减轻肺损伤程度。本研究发现,脓毒症组血清 NSUN3 mRNA 表达量升高,

在脓毒症 AKI 组中进一步升高,同时 I 期<II 期<III 期,表明 NSUN3 可能参与患者病情严重进展过程。分析原因为 NSUN3 介导的 m5TAK1 修饰可增强炎症反应和免疫功能紊乱,引起器官炎症损伤,诱导 AKI 发生发展^[23]。本研究结果显示,NSUN3 mRNA 升高会增加脓毒症 AKI 患者预后不良的风险,提示 NSUN3 与脓毒症 AKI 患者预后有关。类似地,有学者报道,NSUN3 可促进 ROS 积累并激活 PI3K/AKT 通路,而 PI3K/AKT 通路激活可介导 M1 巨噬细胞极化,进一步加重炎症细胞因子释放,加剧肾功能损伤,导致预后效果不佳,患者死亡风险升高^[24-25]。

本研究结果显示,血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关,血清 BMAL1 mRNA 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关,考虑 APACHE II 评分、SOFA 评分与脓毒症 AKI 患者病情严重程度有关,提示 CITED2、BMAL1、NSUN3 异常表达反映患者已出现肾损伤,与既往研究结果相符^[26-27],证实 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 可能协同参与脓毒症 AKI 患者病情进展和预后不良。进一步绘制 ROC 曲线发现,血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 联合预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的预测效能优于单独指标,提示三者联合检测可有较高预测价值,有利于临床及时优化治疗方案,改善患者的预后结局。

4 结 论

综上所述,脓毒症并发 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 水平升高,BMAL1 水平下降,三者与病情程度、预后不良有关,或可作为潜在的脓毒症并发 AKI 患者 28 d 内死亡的生物指标。但本研究的样本量偏小,可能存在混杂因素干扰,导致结论存在偏倚,故需谨慎解读;同时本研究尚未阐明 CITED2、BMAL1、NSUN3 在脓毒症并发 AKI 中的具体分子机制。未来还需进一步扩大样本规模、联合多医疗中心开展研究,以验证本研究结果,并结合基础/动物研究深入探索其作用机制,以完善相关证据体系。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈曼宁:研究方案设计、实施,数据分析,论文撰写;李璐:数据处理与分析,论文修订;刘睿:资料搜集,论文修订;黎璞:统计学分析,实施研究过程;彭细娟:资料搜集整理,数据处理与分析;高雅:病例采集

参考文献

- [1] Balkrishna A, Sinha S, Kumar A, et al. Sepsis-mediated renal dysfunction; Pathophysiology, biomarkers and role of phytoconstituents in its management[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165:115183-

115191. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115183.
- [2] Wang M, Wang X, Zhu B, et al. The effects of timing onset and progression of AKI on the clinical outcomes in AKI patients with sepsis: A prospective multicenter cohort study[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1):1-10. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2138433.
- [3] Deng R, Yang H, Zhong W, et al. CITED2 mediates metabolic reprogramming in renal tubular epithelial cells via the AKT signaling pathway to induce sepsis-associated acute kidney injury [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17(1): 9485-9505. DOI: 10.2147/JIR.S486596.
- [4] Yang S, Ye Z, Chen W, et al. BMAL1 alleviates sepsis-induced AKI by inhibiting ferroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(1):113159. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113159.
- [5] Zhu J, Kuang J, Yang Y, et al. A prognostic model based on NSUN3 was established to evaluate the prognosis and response to immunotherapy in liver hepatocellular carcinoma [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023:6645476. DOI: 10.1155/2023/6645476.
- [6] Zhang C, Shen W, Zheng X, et al. NSUN3 aggravates sepsis-associated acute kidney injury by stabilising TIFA mRNA through m5C [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2025, 52(4): 70026-70035. DOI: 10.1111/1440-1681.70026.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. *中国急救医学*, 2018, 38(9): 741-756. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.09.001.
- [8] 国家慢性肾病临床医学研究中心, 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国急性肾损伤临床实践指南专家组, 等. 中国急性肾损伤临床实践指南 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(42): 3332-3366. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230802-00133.
- [9] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10):818-829.
- [10] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. on behalf of the working group on sepsis-related problems of the european society of intensive care medicine [J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7):707-710. DOI: 10.1007/BF01709751.
- [11] Kunkemoeller B, Chen K, Lockhart SM, et al. The transcriptional coregulator CITED2 suppresses expression of IRS-2 and impairs insulin signaling in endothelial cells [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(2): 252-259. DOI: 10.1152/ajpendo.00435.2020.
- [12] Subramani A, Hite MEL, Garcia S, et al. Regulation of macrophage IFN γ -stimulated gene expression by the transcriptional coregulator CITED1 [J]. *J Cell Sci*, 2023, 136(1):260529. DOI: 10.1242/jcs.260529.
- [13] Jank M, Schwartz J, Miyake Y, et al. Dysregulation of CITED2 in abnormal lung development in the nitrofen rat model [J]. *Pediatr Surg Int*, 2024, 40(1): 43-52. DOI: 10.1007/s00383-023-05607-7.
- [14] Elgendy MM, Adisa A, Farghaly M, et al. Acute kidney injury in infants diagnosed with congenital diaphragmatic hernia [J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(3): 1083-1088. DOI: 10.1038/s41372-022-01378-6.
- [15] Ramsay SD, Nenke MA, Meyer EJ, et al. Unveiling the novel role of circadian rhythms in sepsis and septic shock: Unexplored implications for chronotherapy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16(1):1508848. DOI: 10.1038/s41372-022-01378-6.
- [16] Li X, Qi F, Yao B, et al. BMAL1 deficiency in macrophages exacerbates sepsis-induced inflammatory response and organ damage by regulating PGC-1 α [J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2025, 14(2):86-95. DOI: 10.62347/QCMB2857.
- [17] Zeng T, Liang L, Deng W, et al. BMAL1 plays a crucial role in immune homeostasis during sepsis-induced acute lung injury [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226(1): 116379. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116379.
- [18] 李铮, 居培红, 华玮, 等. 模拟睡眠对脓毒症患者生物钟基因 Bmal1、Per2 表达和免疫功能、短期临床转归的影响 [J]. *医学临床研究*, 2024, 41(5): 669-673. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2024.05.008.
- [19] Lin H, Ji F, Lin KQ, et al. LPS-aggravated ferroptosis via disrupting circadian rhythm by bmal1/AKT/p53 in sepsis-induced myocardial injury [J]. *Inflammation*, 2023, 46(4): 1133-1143. DOI: 10.1007/s10753-023-01804-7.
- [20] Ye P, Li W, Huang X, et al. BMAL1 regulates mitochondrial homeostasis in renal ischaemia-reperfusion injury by mediating the SIRT1/PGC-1 α axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(7):1994-2009. DOI: 10.1111/jcmm.17223.
- [21] Zhang Q, Bao X, Cui M, et al. Identification and validation of key biomarkers based on RNA methylation genes in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1231898. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1231898.
- [22] Wang J, Ding Z, Wu B. NSUN3-mediated mC modification of TAK1 promotes sepsis-induced pulmonary injury through regulating inflammation [J]. *Mol Immunol*, 2025, 184(1):32-39. DOI: 10.1016/j.molimm.2025.05.023.
- [23] Lin S, Cai K, Feng S, et al. Identification of m5C-Related gene diagnostic biomarkers for sepsis: A machine learning study [J]. *Front Genet*, 2024, 15(1):1444003. DOI: 10.3389/fgene.2024.1444003.
- [24] Liu H, Liang S, Peng C, et al. NSUN3-mediated ROS accumulation promotes hepatocellular carcinoma proliferation and activates PI3K/AKT pathway [J]. *Biochem Genet*, 2025, 23(1):1-8. DOI: 10.1007/s10528-025-11158-4.
- [25] Zeng Y, Yuan W, Feng C, et al. Trametinib alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting macrophage polarization through the PI3K/Akt pathway [J]. *Transpl Immunol*, 2025, 89(1):102183. DOI: 10.1016/j.trim.2025.102183.
- [26] 马丽, 王成立, 李刚, 等. 脓毒症急性肾损伤患者血清 lncRNA CRNDE 和 SIRT1 mRNA 水平与急性肾损伤分期及 28d 内预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(7): 792-798. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.005.
- [27] 马浩楠, 李琼, 商雅琦, 等. 生物钟蛋白 Bmal1 对实验性牙周炎相关肾损伤的影响 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2024, 42(2): 163-171. DOI: 10.7518/hxkq.2024.2023245.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.008

脓毒症专题

血清 NETs 相关标志物对脓毒性休克患者多器官功能衰竭的预测价值

陈聂, 赵姝月, 杨德建, 晏东, 戴忠红

基金项目: 四川省科技计划项目(2023JDR0209)

作者单位: 611230 四川省崇州市人民医院重症医学科

通信作者: 戴忠红, E-mail: 83336517@qq.com



【摘要】目的 探讨脓毒性休克患者血清中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)相关标志物水平及其对多器官功能障碍综合征(MODS)发生风险的预测价值。**方法** 前瞻性选取2023年5月—2025年5月崇州市人民医院重症医学科收治的脓毒性休克患者212例作为研究对象,根据患者住院期间是否发生MODS分为MODS组86例和非MODS组126例。采用酶联免疫吸附试验检测血清循环游离DNA(cfDNA)、瓜氨酸化组蛋白H3(CitH3)、髓过氧化物酶(MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)水平;采用Pearson相关性检验分析血清NETs标志物与MODS程度的相关性;多因素Logistic回归分析脓毒性休克患者发生MODS的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清NETs相关标志物预测脓毒性休克患者发生MODS的效能。**结果** MODS组患者年龄、合并糖尿病比例、混合感染比例、入院后首次确诊脓毒性休克时急性生理与慢性健康评估Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分及cfDNA、CitH3、MPO、NE水平均高于非MODS组($t/P=2.342/0.020$ 、 $4.707/0.030$ 、 $4.046/<0.001$ 、 $4.222/<0.001$ 、 $5.131/<0.001$ 、 $3.630/<0.001$ 、 $3.512/0.001$ 、 $3.728/<0.001$ 、 $3.210/0.002$);合并糖尿病、混合感染、APACHE Ⅱ评分高、SOFA评分高、cfDNA高、CitH3高、MPO高、NE高是脓毒性休克患者发生MODS的独立危险因素[$OR(95\%CI)=2.187(1.007\sim 4.750)$ 、 $2.123(1.031\sim 4.373)$ 、 $1.178(1.055\sim 1.315)$ 、 $1.615(1.226\sim 2.127)$ 、 $1.010(1.001\sim 1.020)$ 、 $1.035(1.014\sim 1.056)$ 、 $1.045(1.022\sim 1.067)$ 、 $1.012(1.004\sim 1.035)$];血清cfDNA、CitH3、MPO、NE水平单独及四者联合预测脓毒性休克患者发生MODS的曲线下面积(AUC)分别为0.628、0.642、0.610、0.600、0.806,四者联合预测的效能高于四者单独检测($Z/P=4.056/<0.001$ 、 $3.816/<0.001$ 、 $4.720/<0.001$ 、 $4.814/<0.001$)。**结论** 血清cfDNA、CitH3、MPO、NE等NETs标志物水平在发生MODS的脓毒性休克患者中显著升高,且均为脓毒性休克患者发生MODS的独立危险因素,NETs标志物的联合检测为临床早期预测脓毒性休克患者MODS的发生风险提供了新的思路。

【关键词】 脓毒性休克;多器官功能障碍综合征;中性粒细胞胞外诱捕网;预测价值**【中图分类号】** R631⁺.4;R446.11**【文献标识码】** A

Predictive value of serum NETs-related markers for multiple organ dysfunction in patients with septic shock Chen Nie, Zhao Shuyue, Yang Dejian, Yan Dong, Dai Zhonghong. Intensive Care Unit, Chongzhou People's Hospital, Sichuan, Chongzhou 611230, China

Funding program: Sichuan Province Science and Technology Project (2023JDR0209)

Corresponding author: Dai Zhonghong, E-mail: 83336517@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of serum neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with septic shock and their predictive value for the risk of developing multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods** This prospective observational study included 212 patients with septic shock treated at our hospital between May 2023 and May 2025. The patients were divided into a MODS group and a non-MODS group based on whether MODS occurred during hospitalization. Basic clinical characteristics, septic shock features, treatment details, and serum NETs markers at admission were collected and compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify independent factors associated with MODS in septic shock patients. The predictive efficacy of individual and combined NETs markers for MODS in septic shock patients was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves and the area under the curve (AUC). **Results** The MODS group had higher age, proportion of diabetes comorbidity, proportion of mixed infections, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) scores at the first diagnosis of septic shock after

admission, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores, and serum levels of circulating free DNA (cfDNA), citrullinated histone H3 (CitH3), myeloperoxidase (MPO), and neutrophil elastase (NE) compared to the non-MODS group ($t\chi^2/P=2.342/0.020, 4.707/0.030, 4.222/<0.001, 5.131/<0.001, 3.630/<0.001, 3.512/0.001, 3.728/<0.001, 3.210/0.002$). Diabetes comorbidity, mixed infections, higher APACHE II scores, higher SOFA scores, and elevated serum levels of cfDNA, CitH3, MPO, and NE were identified as risk factors for MODS in septic shock patients [$OR(95\% CI)=2.187 (1.007-4.750), 2.123 (1.031-4.373), 1.178 (1.055-1.315), 1.615 (1.226-2.127), 1.010 (1.001-1.020), 1.035 (1.014-1.056), 1.045 (1.022-1.067), 1.012 (1.004-1.035)$]. The AUCs for serum cfDNA, CitH3, MPO, NE, and their combination in predicting MODS risk in septic shock patients were 0.628, 0.642, 0.610, 0.600, and 0.806, respectively. The combined prediction of the four NETs markers demonstrated the highest efficacy ($Z=4.056, 3.816, 4.720, 4.814, all P<0.001$). **Conclusion** Serum levels of NETs markers, including cfDNA, CitH3, MPO, and NE, are significantly elevated in septic shock patients who develop MODS and are independent risk factors for MODS. The combined detection of NETs markers provides a new approach for the early clinical prediction of MODS risk in septic shock patients.

【Key words】 Septic shock; Multiple organ dysfunction syndrome; Neutrophil extracellular traps; Prognostic value

脓毒性休克是由感染引发的全身炎性反应综合征,属于临床常见急危重症,其 30 d 病死率显著高于普通脓毒症患者及无感染人群^[1-2]。多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是脓毒性休克常见且严重的并发症,合并 MODS 的患者病死率可超过 60%^[3-4]。尽管急性生理和慢性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA) 评分等系统能在一定程度上反映脓毒性休克患者的病情严重程度,但其对 MODS 的早期预测价值有限^[5-6]。中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs) 是中性粒细胞受刺激后释放的网状结构,NETs 在脓毒症进程中不仅发挥抗菌作用,也可能介导组织损伤与器官功能障碍^[7-9]。然而,血清 NETs 相关标志物对脓毒性休克患者发生 MODS 的预测价值尚不明确,本研究对其进行探讨,以期临床早期识别 MODS 高危患者提供新的方法与依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取 2023 年 5 月—2025 年 5 月崇州市人民医院重症医学科收治的脓毒性休克患者 212 例作为研究对象,根据患者住院期间是否发生 MODS 分为 MODS 组 86 例和非 MODS 组 126 例。与非 MODS 组比较,MODS 组年龄大、合并糖尿病比例高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 2 组其他临床资料比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(2023-068-21), 患者和/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 Sepsis3.0 中脓毒性休克的诊断标准^[10]; 存在明确感染源, SOFA 评分 ≥ 2 分, 收缩压 ≤ 90 mmHg 或平均动脉压 (MAP) \leq

表 1 非 MODS 组与 MODS 组脓毒性休克患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of patients in the MODS group in the non-MODS group

项 目	非 MODS 组 (n=126)	MODS 组 (n=86)	$t\chi^2$ 值	P 值	
性别[例(%)]	男	65(51.59)	48(55.81)	0.367	0.545
	女	61(48.41)	38(44.19)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	54.77 \pm 8.92	57.70 \pm 8.97	2.342	0.020	
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	22.39 \pm 1.30	22.31 \pm 1.30	0.431	0.667	
病程($\bar{x}\pm s$, d)	5.67 \pm 2.12	6.23 \pm 1.56	1.945	0.058	
诱因 [例(%)]	肺部感染	68(53.97)	48(55.81)	1.892	0.389
	腹腔感染	30(23.81)	25(29.07)		
	其他	28(22.22)	13(15.12)		
基础病史 [例(%)]	高血压	46(36.51)	35(40.70)	0.380	0.538
	糖尿病	27(21.43)	30(34.88)		
	冠心病	21(16.67)	18(20.93)	0.619	0.431
吸烟史	40(31.75)	32(37.21)	0.785	0.375	
饮酒史	35(27.78)	28(32.56)	0.543	0.461	

65 mmHg 或收缩压较基线下降 ≥ 40 mmHg, 需使用去甲肾上腺素(或等效血管活性药物)维持 MAP ≥ 65 mmHg, 动脉血乳酸 > 2 mmol/L; ②年龄 > 18 岁。(2) 排除标准:①合并恶性肿瘤; ②合并慢性肾功能衰竭, 入院前已行规律透析治疗; ③合并自身免疫性疾病; ④入院前 1 个月内有重大创伤或手术史; ⑤因外伤、烧伤等非感染因素导致休克; ⑥妊娠或哺乳期女性。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 脓毒性休克病情及治疗情况收集: 记录患者感染部位(肺部、腹腔、泌尿系统、血液等)、致病菌种类(革兰阴性/阳性菌、真菌、病毒), 是否混合感染(≥ 2 种病原体感染)、入院后首次确诊脓毒性休克时的 APACHE II 评分(包含急性生理学评分、年龄评分和慢性健康状况评分 3 个部分, 总分 0~71 分, 分值越高表示病情越严重)和 SOFA 评分(从呼吸、凝血、肝脏、心血管、神经、肾脏 6 个方面对器官功能进行评估, 总

分 0~24 分,分数越高表示器官衰竭越严重)、血管活性药物(多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素)、机械通气时间。

1.3.2 血清 NETs 标志物检测:于入院 24 h 内采集患者肘静脉血 5 ml,离心留取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清循环游离 DNA(cfDNA)、瓜氨酸化组蛋白 H3(CitH3)、髓过氧化物酶(MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)水平。ELISA 试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司(货号 JL58240、JL48343、JL11580、JL12352),严格按照试剂盒说明书进行操作。使用 Spectra Max Mini 多功能酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度值,根据标准曲线计算各标志物的浓度。

1.3.3 MODS 评估:根据改良版 MODS 评分,基于肺、肾、肝、心血管、血液、中枢神经 6 个器官系统功能障碍诊断标准,每个器官按功能障碍程度评 0~4 分,总评分 ≥ 4 分可诊断 MODS^[11]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)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;采用 Pearson 相关性检验分析血清 NETs 标志物与 MODS 程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析脓毒性休克患者发生 MODS 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 NETs 相关标志物预测脓毒性休克患者发生 MODS 的效能。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组脓毒性休克患者病情及治疗情况比较 MODS 组混合感染比例、入院后首次确诊脓毒性休克时 APACHE II 评分及 SOFA 评分均高于非 MODS 组 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。2 组其他脓毒性休克病情及治疗情况比较,差异均无统计学意义 (*P* > 0.05),见表 2。

2.2 2 组血清 NETs 标志物水平比较 MODS 组患者血清 cfDNA、CitH3、MPO 及 NE 水平均高于非 MODS 组患者 (*P* < 0.001),见表 3。

2.3 血清 NETs 标志物与 MODS 程度的相关性分析 Pearson 相关性检验表明,脓毒性休克患者血清

cfDNA、CitH3、MPO、NE 水平均与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关 (*P* < 0.01),见表 4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析脓毒性休克患者发生 MODS 的影响因素 以脓毒性休克患者发生 MODS 为因变量,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:合并糖尿病、混合感染、APACHE II 评分高、SOFA 评分高、cfDNA 高、CitH3 高、MPO 高、NE 高是脓毒性休克患者发生 MODS 的独立危险因素 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),见表 5。

表 2 非 MODS 组与 MODS 组脓毒性休克患者病情及治疗情况比较

Tab.2 Comparison of the conditions and treatment characteristics of patients in the non-MODS group and MODS group

项 目	非 MODS 组 (<i>n</i> = 126)	MODS 组 (<i>n</i> = 86)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
感染部位[例(%)]				
肺部	68(53.97)	48(55.81)	0.070	0.791
腹腔	56(44.44)	40(46.51)	0.088	0.767
泌尿系统	22(17.46)	13(15.12)	0.204	0.652
血液	26(20.63)	18(20.93)	0.003	0.958
致病菌种类[例(%)]				
革兰阴性菌	62(49.21)	46(53.49)	0.375	0.540
革兰阳性菌	44(34.92)	29(33.72)	0.033	0.857
真菌	23(18.25)	15(17.44)	0.023	0.880
病毒	22(17.46)	15(17.44)	0.000	0.997
混合感染	40(31.75)	39(45.35)	4.046	0.044
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	19.85 \pm 3.21	21.92 \pm 3.90	4.222	<0.001
SOFA 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	5.92 \pm 1.02	6.95 \pm 1.90	5.131	<0.001
血管活性药物[例(%)]				
多巴胺	92(73.02)	68(79.07)	1.012	0.314
去甲肾上腺素	74(58.73)	56(65.12)	0.879	0.349
肾上腺素	32(25.40)	20(23.26)	0.127	0.722
机械通气时间($\bar{x} \pm s$, d)	6.09 \pm 1.04	5.92 \pm 1.05	1.156	0.249

表 4 血清 NETs 标志物与 MODS 程度的相关性分析

Tab.4 Correlation analysis between serum NETs markers and the degree of MODS

指 标	APACHE II 评分		SOFA 评分	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
cfDNA	0.535	<0.001	0.578	<0.001
CitH3	0.423	<0.001	0.559	<0.001
MPO	0.411	<0.001	0.601	<0.001
NE	0.397	<0.001	0.424	<0.001

表 3 非 MODS 组与 MODS 组脓毒性休克患者血清 NETs 标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum NETs marker levels in non-MODS group and MODS group

组 别	例数	cfDNA(μ g/L)	CitH3(ng/L)	MPO(μ g/L)	NE(μ g/L)
非 MODS 组	126	85.69 \pm 32.74	37.64 \pm 16.15	40.25 \pm 13.21	23.95 \pm 13.82
MODS 组	86	105.16 \pm 45.34	46.22 \pm 19.25	50.99 \pm 28.12	31.67 \pm 21.21
<i>t/P</i> 值		3.630 / <0.001	3.512 / 0.001	3.728 / <0.001	3.210 / 0.002

2.5 血清 NETs 相关标志物预测脓毒性休克患者发生 MODS 的价值 绘制血清 NETs 标志物预测脓毒性休克患者发生 MODS 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 cfDNA、CitH3、MPO、NE 水平单独及四者联合预测脓毒性休克患者发生 MODS 的 AUC 分别为 0.628、0.642、0.610、0.600、0.806, 四者联合预测的效能最高 ($Z/P = 4.056 / <0.001$ 、 $3.816 / <0.001$ 、 $4.720 / <0.001$ 、 $4.814 / <0.001$),见表 6、图 1。

表 5 多因素 Logistic 回归分析脓毒性休克患者发生 MODS 的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of the impact of MODS in patients with septic shock

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	0.038	0.022	3.095	0.079	1.039	0.996~1.084
合并糖尿病	0.782	0.396	3.910	0.048	2.187	1.007~4.750
混合感染	0.753	0.369	4.170	0.041	2.123	1.031~4.373
APACHE II 评分高	0.164	0.056	8.531	0.003	1.178	1.055~1.315
SOFA 评分高	0.479	0.141	11.630	0.001	1.615	1.226~2.127
cfDNA 高	0.010	0.005	4.593	0.032	1.010	1.001~1.020
CitH3 高	0.034	0.011	10.426	0.001	1.035	1.014~1.056
MPO 高	0.044	0.011	15.736	<0.001	1.045	1.022~1.067
NE 高	0.012	0.004	8.566	0.002	1.012	1.004~1.035

表 6 血清 NETs 相关标志物预测脓毒性休克患者发生 MODS 的价值

Tab.6 Comparison of serum NETs markers predicting the risk of MODS in patients with septic shock

指标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
cfDNA	92.50 $\mu\text{g/L}$	0.628	0.550~0.707	0.686	0.571	0.257
CitH3	41.30 ng/L	0.642	0.563~0.720	0.709	0.556	0.265
MPO	45.80 $\mu\text{g/L}$	0.610	0.529~0.690	0.663	0.587	0.250
NE	27.50 $\mu\text{g/L}$	0.600	0.523~0.677	0.651	0.564	0.215
四项联合		0.806	0.742~0.871	0.814	0.691	0.505

3 讨论

本研究发现,发生 MODS 的脓毒性休克患者血清 cfDNA、CitH3、MPO、NE 等 NETs 标志物水平均显著高于非 MODS 组,多因素 Logistic 回归分析表明,这些标志物是脓毒性休克患者发生 MODS 的独立危险因素,提示血清 NETs 标志物水平变化与脓毒性休克患者发生 MODS 密切相关。血清 cfDNA 作为 NETs 的主要成分之一,其水平升高可能反映了体内 NETs 的大量生成和释放。NETs 通过释放 cfDNA 和组蛋白等成分直接驱动全身炎症反应和器官损伤^[12]。在脓毒性休克患者中,血浆 cfDNA 水平与其他 NETs 标志物水平均显著升高,且与 SOFA 评分呈正相关^[13]。与本研究结

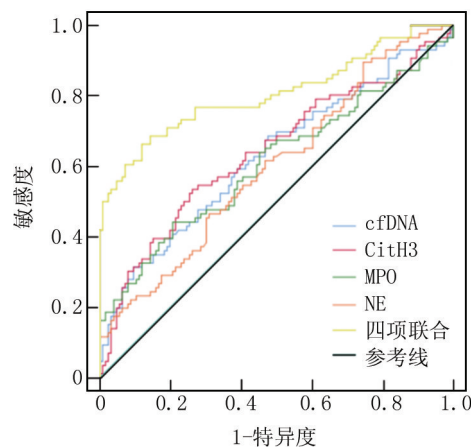


图 1 血清 NETs 标志物预测脓毒性休克患者发生 MODS 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum NETs markers predicting the risk of MODS in patients with septic shock

果类似,Charoensappakit 等^[14]通过 Meta 分析发现 cfDNA 对脓毒症预后具有较高预测价值,其独立预测脓毒症患者死亡风险的 AUC (95%CI) 为 0.76 (0.64~0.87)。此外,死亡的脓症患者 cfDNA 水平较存活者提高近 5 倍,且持续高水平的 cfDNA 提示 MODS 迁延和不良结局^[15]。CitH3 是 NETs 中重要的修饰蛋白,在发生脓毒症时中性粒细胞受到炎症反应刺激并导致蛋白精氨酸脱亚氨酶 4 (PAD4) 被激活,促使组蛋白 H3 发生瓜氨酸化修饰、形成 CitH3 并随 NETs 释放到细胞外^[16]。Dong 等^[17]指出高水平的 CitH3 不仅直接参与了 NETs 的形成和结构稳定,还可诱导肿瘤坏死因子 α 、白介素 1β 等促炎因子产生并加重组织和器官损伤。此外,既往研究也指出 CitH3 可通过 ERK/MMP-9 通路加重急性肺损伤、下调紧密连接蛋白损害肠黏膜屏障并加剧肠缺血再灌注损伤^[18]。在脓毒性休克患者体内,MPO 引起的氧化应激直接破坏细胞膜完整性、引起线粒体功能障碍并导致器官功能衰竭^[19]。在脓症患者中,MPO 衍生的活性氧 (ROS) 也会加剧内皮屏障破坏并促进微血管渗漏,最终增加患者 MODS 风险^[20]。Zhang 等^[21]也指出 MPO 还可通过激活核因子- κB (NF- κB) 等炎症信号通路,促进炎症细胞因子的表达和释放并进一步加剧炎症反应,最终导致脓毒性休克患者不良预后风险增加。NE 作为丝氨酸蛋白酶可直接降解弹性蛋白、胶原蛋白等多种细胞外基质成分^[22]。在脓症患者中中性粒细胞活化释放的 NE 通过破坏细胞外基质损害肺组织的正常结构和功能^[23-25]。Tan 等^[26]指出 NE 还能通过刺激巨噬细胞释放促炎性细胞因子,在缺血再灌注损伤中发挥

重要作用。结合既往研究及本研究结果可知,血清 NETs 标志物 cfDNA、CitH3、MPO、NE 水平升高与脓毒性休克患者 MODS 的发生密切相关,其内在机制可能涉及炎症反应的加剧、组织和细胞的损伤以及凝血功能的紊乱等多个方面。NETs 标志物不仅反映了脓毒性休克患者体内 NETs 的生成和释放情况,还在 MODS 的发生发展过程中发挥着重要的作用。

为了进一步验证 NETs 标志物对脓毒性休克患者 MODS 风险的预测价值,ROC 曲线分析提示 cfDNA、CitH3、MPO、NE 独立预测脓毒性休克患者发生 MODS 风险的 AUC 均大于 0.6,其中 4 项联合预测的 AUC (95%CI) 为 0.806(0.742~0.871),显著高于各标志物单独预测,进一步提示联合检测能够提高对脓毒性休克患者 MODS 的预测效能。与既往相似研究对比,本研究中各指标预测脓毒性休克患者 MODS 风险的价值更高,可为临床早期识别 MODS 高风险患者提供有力的辅助诊断依据,有助于临床为脓毒性休克患者制定更合理的治疗方案以改善预后^[27-32]。

本研究仍存在一定局限性,为单中心研究,可能受到单一医院的患者来源、医疗水平、治疗方案等因素的影响导致结果存在一定的局限性。其次,本研究仅观察了脓毒性休克患者住院期间 MODS 发生风险,未评估血清 NETs 标志物对脓毒性休克患者远期预后的影响。后续研究可开展多中心、大样本的临床研究,使研究结果更具推广价值;并延长 MODS 患者随访时间,进一步探讨血清 NETs 标志物与患者长期生存、生活质量等远期预后指标之间的关系。

4 结 论

本研究发现合并 MODS 的脓毒性休克患者血清中 cfDNA、CitH3、MPO、NE 等 NETs 标志物水平较非 MODS 组均显著升高。进一步分析发现,这 4 项 NETs 标志物水平均与患者 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关,提示其水平变化与脓毒性休克患者病情严重程度及器官损伤程度密切相关。多因素 Logistic 回归分析进一步证实 cfDNA、CitH3、MPO、NE 均为脓毒性休克患者发生 MODS 的独立危险因素,上述 NETs 标志物的联合检测能更精准评估患者 MODS 发生风险,为临床早期识别高风险患者、及时制定个体化干预方案以改善预后提供了新的思路与客观依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈曷:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;赵姝月:提出研究思路,数据获取;杨德建、晏东:研究构思,统计分析;戴忠红:修订论文、论文终审

参考文献

- [1] Szric I, Nesek Adam V, Tunjic Pejak D. Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines [J]. Acta Clin Croat, 2022, 61 (Suppl 1):67-72. DOI: 10.20471/acc.2022.61.s1.11.
- [2] 彭海伦,赵月丽,徐崇孝,等.成人脓毒症分型研究进展[J].解放军医学杂志,2023,48(9):1107-1112. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.1426.2022.0915.
- [3] Tang F, Zhao XL, Xu LY, et al. Endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic targets for sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117180. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117180.
- [4] 李晗,田李均,徐俊贤,等.早期肠内营养治疗对脓毒症及脓毒性休克治疗效果的 Meta 分析[J].肠外与肠内营养,2022,29(1):35-40,45. DOI:10.16151/j.1007-810x.2022.01.007.
- [5] Tekin B, Kilic J, Taskin G, et al. The comparison of scoring systems: SOFA, APACHE-II, LODS, MODS, and SAPS-II in critically ill elderly sepsis patients [J]. J Infect Dev Ctries, 2024, 18 (1):122-130. DOI: 10.3855/jidc.18526.
- [6] Thakur R, Naga rohith V, Arora JK. Mean SOFA score in comparison with APACHE II score in predicting mortality in surgical patients with sepsis [J]. Cureus, 2023, 15 (3): e36653. DOI: 10.7759/cureus.36653.
- [7] 秦利静,杨智慧.中性粒细胞胞外诱捕网在脓毒症及其器官功能障碍中的研究进展[J].中华微生物学和免疫学杂志,2025,45(3):264-268. DOI:10.3760/cma.j.cn112309-20231111-00130.
- [8] Shi Y, Wu D, Wang Y, et al. Treg and neutrophil extracellular trap interaction contributes to the development of immunosuppression in sepsis [J]. JCI Insight, 2024, 9 (14): e180132. DOI: 10.1172/jci.insight.180132.
- [9] 程毅,叶涛.基于生物信息学鉴定脓毒症中铁死亡及中性粒细胞胞外诱捕网相关基因[J].中国处方药,2025,23(15):6-12. DOI:10.3969/j.issn.1671-945X.2025.15.002.
- [10] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [11] 肖坤,郭超,阮吉寿,等. MODS 修订评分对老年多器官功能障碍综合征患者的预后评估[J/OL].中华肺部疾病杂志:电子版,2020,13(2):183-187. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2020.02.011.
- [12] Zhang D, Guo J, Shi C, et al. MPO-DNA complexes and cf-DNA in patients with sepsis and their clinical value [J]. Biomedicines, 2024, 12 (10): 2190. DOI: 10.3390/biomedicines12102190.
- [13] Dadam MN, Hien LT, Makram EM, et al. Role of cell-free DNA levels in the diagnosis and prognosis of sepsis and bacteremia: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2024, 19 (8): e0305895. DOI: 10.1371/journal.pone.0305895.
- [14] Charoensappakit A, Sae-Khow K, Rattanaliam P, et al. Cell-free DNA as diagnostic and prognostic biomarkers for adult sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 19624. DOI: 10.1038/s41598-023-46663-2.
- [15] Janíková M, Pribulová N, Kmetová K, et al. Extracellular DNA and

- deoxyribonuclease activity as prognostic markers in sepsis[J]. *Bio-medicines*, 2024, 12 (11): 2565. DOI: 10. 3390/biomedicines12112565.
- [16] Seol SI, Oh SA, Davaanyam D, et al. Blocking peptidyl arginine deiminase 4 confers neuroprotective effect in the post-ischemic brain through both NETosis-dependent and -independent mechanisms[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2025, 13 (1): 33. DOI: 10. 1186/s40478-025-01951-y.
- [17] Dong T, Ouyang W, Yu X, et al. Synergistic inhibition of CitH3 and S100A8/A9: A novel therapeutic strategy for mitigating sepsis-induced inflammation and lung injury[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2025, 39:3946320251338661. DOI: 10.1177/03946320251338661.
- [18] Li J, Xuan R, Wu W, et al. CTRP6 suppresses neutrophil extracellular traps formation to ameliorate sepsis-induced lung injury through inactivation of ERK pathway[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50(6):53-59. DOI: 10.15586/aei.v50i6.677.
- [19] Lin W, Chen H, Chen X, et al. The roles of neutrophil-derived myeloperoxidase (MPO) in diseases: The new progress [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13 (1): 132. DOI: 10. 3390/antiox13010132.
- [20] Clemen R, Minkus L, Singer D, et al. Multi-oxidant environment as a suicidal inhibitor of myeloperoxidase[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(11):1936. DOI: 10.3390/antiox12111936.
- [21] Zhang Z, Niu R, Zhao L, et al. Mechanisms of neutrophil extracellular trap formation and regulation in cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12):10265. DOI: 10.3390/ijms241210265.
- [22] Gangemi R, Bignotti M, Denardo A, et al. Identification of an exosite at the neutrophil elastase/alpha-1-antitrypsin interface[J]. *FEBS J*, 2025, 292(8):1887-1903. DOI: 10.1111/febs.17387.
- [23] 黎玉霜,田继先.中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在脓毒症相关 ARDS 中作用的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45 (14): 1761-1766. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.14.019.
- [24] 王雷,应佑国,夏正新,等.血清 eCIRP、suPAR 预测脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值分析[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (5): 557-562. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.010.
- [25] 董运辉,顾慧,王红蕊,等.NLR、PLR、PCT 对重症脓毒症患者感染性休克的预测价值[J]. *河北医药*, 2024, 46(24):3788-3790, 3794. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.24.024.
- [26] Tan Y, Zuo W. Neutrophil elastase as a potential target in ischemia-reperfusion injury[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2025, 23(4):235-246. DOI:10.2174/0115701611345395241217053615.
- [27] 贺明铁,王春梅,翟文亮,等.脓毒症休克患者预后影响因素研究[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(6):570-573, 578. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.06.06.
- [28] 梁青,杨晰晰,温彬.APACHE II 评分、PAR 与老年脓毒症病情严重程度及对短期预后的预测价值[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(4):64-70. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2021.04.014.
- [29] 张辉,赵磊,甄洁,等.人血白蛋白联合液体复苏对脓毒症休克并发急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子水平及血流动力学的影响[J]. *中国医药*, 2024, 19(1):89-92. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2024.01.019.
- [30] 张德保,杨爱祥,夏菲,等.血清 NGAL、尿液 KIM-1 及外周血 NLR、RDW 联合检测对脓毒症发生急性肾损伤的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(9):956-961. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.012.
- [31] 王文强,陈美珠,林俊杰.血清可溶性髓样细胞触发受体-1、组蛋白 H4 与脓毒症患者病情严重程度及其对预后的评估价值[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(29):58-61, 66. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.29.014.
- [32] 李佳卓,梁群,姜芊竹,等.脓毒症心功能障碍患者中西医结合预后临床预测模型构建及验证[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42 (12): 57-61. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2024.12.012.

(收稿日期:2025-09-29)

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来,各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化,相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷,对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读,可为国内同行提供相关参考证据,有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践,有利于规范临床诊疗活动,提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目,邀请相关专家组织了一系列专栏文章,收到良好的效果,文章获得较高的下载率和引用率。2026 年我刊继续面向广大专家学者进行征稿,对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读,其内容包括:指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等,字数 5 000~6 000 字。稿件一经专家审定,即可在《疑难病杂志》当期发表,稿酬从优,欢迎踊跃赐稿。

投稿邮箱:ynbzz@163.com

投稿系统:https://ynbz.cbpt.cnki.net

联系电话:(0311)85901735

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.009

论著 · 临床

血清 PKM2、SERPINA3 水平与腔隙性脑梗死患者脑白质变性及认知障碍的关系

韩爽, 王珏, 刘畅, 汪明阳



基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(2020-109)

作者单位: 164000 黑龙江北安, 黑龙江省第三医院神经内科

通信作者: 韩爽, E-mail: hanshuang654@163.com

【摘要】目的 探讨血清丙酮酸激酶 M2 型(PKM2)、丝氨酸蛋白酶抑制剂家族 A 成员 3(SERPINA3)与腔隙性脑梗死患者脑白质变性及认知障碍的关系。**方法** 选取 2020 年 5 月—2025 年 5 月黑龙江省第三医院神经内科收治的腔隙性脑梗死患者 193 例为腔隙性脑梗死组,根据 Fazekas 评分将腔隙性脑梗死患者分为无脑白质变性亚组 89 例和脑白质变性亚组 104 例,根据蒙特利尔认知功能评估(MoCA)评分将腔隙性脑梗死患者分为认知正常亚组 95 例和认知障碍亚组 98 例,另随机选取同期医院健康体检者 193 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 PKM2、SERPINA3 水平;Spearman 秩相关分析血清 PKM2、SERPINA3 水平与脑白质变性程度、认知障碍程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 PKM2、SERPINA3 水平诊断腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的价值。**结果** 腔隙性脑梗死组血清 PKM2、SERPINA3 高于健康对照组($t/P=15.776/<0.001$ 、 $23.092/<0.001$);脑白质变性亚组血清 PKM2、SERPINA3 水平高于无脑白质变性亚组($t/P=6.061/<0.001$ 、 $10.468/<0.001$);随着腔隙性脑梗死患者脑白质变性程度加重,轻度脑白质变性亚组、中度脑白质变性亚组、重度脑白质变性亚组血清 PKM2、SERPINA3 水平依次升高($F/P=22.141/<0.001$ 、 $52.482/<0.001$);腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平分别与脑白质变性程度呈正相关($r_s/P=0.621/<0.001$ 、 $0.597/<0.001$);认知障碍亚组血清 PKM2、SERPINA3 水平均高于认知正常亚组($t/P=10.812/<0.001$ 、 $8.986/<0.001$);腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平分别与认知障碍程度呈正相关($r_s/P=0.708/<0.001$ 、 $0.692/<0.001$);年龄增大、有脑白质变性、Hey 升高、PKM2 升高、SERPINA3 升高是腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的独立危险因素[OR(95%CI)=1.432(1.193~1.718)、2.863(1.517~5.403)、2.241(1.406~3.573)、1.865(1.334~2.607)、2.071(1.367~3.138)];PKM2、SERPINA3 及二者联合诊断认知障碍的 AUC 分别为 0.802、0.825、0.907,两项指标联合诊断价值大于单一指标($Z/P=2.804/0.001$ 、 $2.290/0.004$)。**结论** 腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平上调,并与脑白质变性和认知障碍相关,早期联合检测可辅助临床诊断认知障碍。

【关键词】 腔隙性脑梗死;脑白质变性;认知障碍;丙酮酸激酶 M2 型;丝氨酸蛋白酶抑制剂家族 A 成员 3**【中图分类号】** R743.33 **【文献标识码】** A

The relationship between serum PKM2 and SERPINA3 levels and white matter degeneration and cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction Han Shuang, Wang Jue, Liu Chang, Wang Mingyang. Department of Neurology, Third Hospital of Heilongjiang Province, Heilongjiang, Beian 164000, China

Funding program: Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (2020-109)

Corresponding author: Han Shuang, E-mail: hanshuang654@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum pyruvate kinase M2 (PKM2) and serpin family A member 3 (SERPINA3) levels and white matter degeneration and cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction. **Methods** A total of 193 patients with lacunar cerebral infarction admitted to the Department of Neurology, the Third Hospital of Heilongjiang Province from May 2020 to May 2025 were selected as the lacunar cerebral infarction group. According to the Fazekas score, patients were divided into a subgroup without leukoaraiosis (89 cases) and a subgroup with leukoaraiosis (104 cases). According to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score, patients were divided into a normal cognition subgroup (95 cases) and a cognitive impairment subgroup (98 cases). In addition, 193 healthy subjects from the same period were randomly selected as the healthy control group. Serum PKM2 and SERPINA3 levels were detected by enzyme-

linked immunosorbent assay. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between serum PKM2, SERPINA3 levels and the degree of white matter degeneration and cognitive impairment. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the diagnostic value of serum PKM2 and SERPINA3 levels for cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction. **Results** Serum PKM2 and SERPINA3 levels were significantly higher in the lacunar infarction group than in the healthy control group ($t/P=15.776/<0.001$, $23.092/<0.001$). With increasing severity of white matter degeneration, serum PKM2 and SERPINA3 levels progressively increased across mild, moderate, and severe white matter degeneration subgroups ($F/P=22.141/<0.001$, $52.482/<0.001$). Serum PKM2 and SERPINA3 levels were positively correlated with the degree of white matter degeneration ($r_s/P=0.621/<0.001$, $0.597/<0.001$). Serum PKM2 and SERPINA3 levels were significantly higher in the cognitive impairment subgroup than in the normal cognition subgroup ($t/P=10.812/<0.001$, $8.986/<0.001$). Serum PKM2 and SERPINA3 levels were positively correlated with the degree of cognitive impairment ($r_s/P=0.708/<0.001$, $0.692/<0.001$). Age, elevated homocysteine (Hcy), white matter degeneration, elevated PKM2, and elevated SERPINA3 were independent risk factors for cognitive impairment in patients with lacunar infarction [OR(95% CI)=1.432 (1.193–1.718), 2.863 (1.517–5.403), 2.241 (1.406–3.573), 1.865 (1.334–2.607), 2.071 (1.367–3.138)]. The AUCs for PKM2, SERPINA3, and their combination in diagnosing cognitive impairment were 0.802, 0.825, and 0.907, respectively. The combined diagnostic value was significantly greater than that of either marker alone ($Z/P=2.804/0.001$, $2.290/0.004$). **Conclusion** Serum PKM2 and SERPINA3 expression is upregulated in patients with lacunar cerebral infarction and is associated with white matter degeneration and cognitive impairment. Early combined detection of these markers may assist in the clinical diagnosis of cognitive impairment.

【Key words】 Lacunar cerebral infarction; White matter degeneration; Cognitive impairment; Pyruvate kinase M2; Serpin family A member 3

腔隙性脑梗死占缺血性卒中的 20%~30%^[1], 其中 40%~80% 的患者伴有脑白质变性, 可使神经传导效率下降和执行功能、记忆及信息处理速度受损, 中重度脑白质变性患者认知障碍风险显著增加^[2]。丙酮酸激酶 M2 型 (pyruvate kinase M2, PKM2) 是糖酵解关键限速酶, 通过增强有氧糖酵解过程导致乳酸堆积, 引发少突胶质细胞酸中毒和髓鞘蛋白变性, 促进脑白质病变进展, 下调海马区突触相关蛋白表达损害突触可塑性, 影响学习记忆功能^[3-4]。丝氨酸蛋白酶抑制剂家族 A 成员 3 (serpin family A member 3, SERPINA3) 是急性期反应蛋白, 其表达上调通过促进 β -淀粉样蛋白沉积和加剧内皮损伤介导阿尔茨海默病认知功能障碍, 其基因多态性与脑小血管病脑白质变性程度有关, 通过内皮细胞功能障碍和血管周围炎性反应加速脑白质变性^[5-6]。关于 PKM2 和 SERPINA3 在腔隙性脑梗死患者脑白质变性及认知功能障碍中的研究相对较少, 本研究旨在探讨两指标与腔隙性脑梗死脑白质变性及认知功能障碍的关系, 为临床早期风险分层和靶向干预提供新依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 5 月—2025 年 5 月黑龙江省第三医院神经内科收治的腔隙性脑梗死患者 193 例为腔隙性脑梗死组, 男 117 例, 女 76 例; 年龄 37~78 (62.85 \pm 11.06) 岁; 体质指数 (BMI) 20~28 (23.34 \pm

2.51) kg/m²; 文化程度: 文盲及小学 38 例, 初中 59 例, 中专及高中 63 例, 大学及以上 33 例。按照 1:1 比例另随机选取同期医院健康体检者 193 例为健康对照组, 男 105 例, 女 88 例; 年龄 39~75 (61.70 \pm 10.96) 岁; BMI 19~27 (23.02 \pm 2.43) kg/m²; 文化程度: 文盲及小学 30 例, 初中 67 例, 中专及高中 70 例, 大学及以上 26 例。2 组性别、年龄、BMI、文化程度比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2020-S120-03), 受试者和/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根据病史和体征, 经头颅 MR 检查确诊为腔隙性脑梗死, 且符合《中国无症状脑梗死诊治共识》^[7] 中腔隙性脑梗死的诊断标准; ②首次发病, 发病至入院时间 < 72 h; ③患者年龄 \geq 18 岁; ④临床病历资料完整且具备用于血清 PKM2、SERPINA3 检测的血液标本。(2) 排除标准: ①心功能不全, 肝、肾功能障碍者; ②伴有脑瘫、脑肿瘤、脑出血等神经系统疾病患者; ③伴有急、慢性炎性反应性疾病或自身免疫性疾病患者; ④恶性肿瘤及精神疾病患者; ⑤既往有脑部外伤史或手术史患者; ⑥纳入研究前 1 个月内接受过益智药物治疗患者; ⑦妊娠期及哺乳期的女性患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 脑白质变性评估: 基于 Fazekas 量表评估腔隙

性脑梗死患者脑白质变性程度。完善头颅磁共振成像检查(包括 T1WI、T2WI、T2-FLAIR 序列),从深部白质和脑室周围白质两个关键解剖区域进行评分^[8]。深部白质评分标准^[9]:未见明确病变 0 分,斑点状或小片状病灶 1 分,大片斑片状病灶并开始融合 2 分,病灶广泛融合并累及大部分白质区域 3 分。脑室周围白质评分标准:未见明确病变 0 分,侧脑室角铅笔线样信号、薄层戴帽样、脑室周围晕圈样改变 1 分,光滑连续晕圈样病变 2 分,大面积融合性病灶并表现为粗糙、厚而不规则的病灶 3 分。两部分评分相加,总分 6 分,分数越高表示脑白质病变越严重。根据评分将患者分为无脑白质变性亚组(0 分, $n=89$)和脑白质变性亚组(≥ 1 分, $n=104$)。脑白质变性患者进一步分为轻度脑白质变性亚组(1~3 分)43 例,中度脑白质变性亚组(4~5 分)35 例,重度脑白质变性亚组(6 分)26 例。

1.3.2 认知障碍评定:使用蒙特利尔认知功能评估表(MoCA)对腔隙性脑梗死患者的认知功能进行评估^[10-11]。该量表涵盖语言表达、抽象思维、记忆力、执行力和定向力等多个维度,满分 30 分,分数越低表示认知障碍越严重。对于教育年限不超过 12 年的患者,评分额外加 1 分。基于最终得分划分为认知正常亚组(MoCA 评分 ≥ 26 分)98 例,认知障碍亚组(MoCA 评分 < 26 分)95 例。认知障碍患者进一步划分为轻度认知障碍亚组(18~25 分)41 例,中度认知障碍亚组(10~17 分)37 例,重度认知障碍亚组(0~10 分)20 例。

1.3.3 血清 PKM2 和 SERPINA3 水平检测:腔隙性脑梗死患者样本于入院治疗前、健康对照组样本于体检当日清晨空腹状态下采集外周静脉血 4 ml, 3 500 r/min 离心 10 min,分离血清并保存于 -80°C 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 PKM2[生工生物工程(上海)股份有限公司,货号:D711376-0048]、SERPINA3(上海羽喙生物科技有限公司,货号:YEF20252)。检测仪器为赛默飞 Varioskan LUX 多功能全自动酶标仪。严格按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)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,多组间比较采用 F 检验;Spearman 秩相关分析血清 PKM2、SERPINA3 水平与脑白质变性程度、认知障碍程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 PKM2、SERPINA3 水平诊断腔隙性脑梗死患者发生认

知障碍的价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 PKM2、SERPINA3 水平比较 腔隙性脑梗死组血清 PKM2 (19.49 ± 3.62) $\mu\text{g/L}$ 、SERPINA3 (312.28 ± 50.11) mg/L 水平高于健康对照组的 (13.92 ± 3.31) $\mu\text{g/L}$ 、(201.28 ± 44.16) mg/L , 差异有统计学意义 ($t/P=15.776/<0.001$, $23.092/<0.001$)。

2.2 不同程度脑白质变性腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平比较 脑白质变性亚组血清 PKM2 (21.03 ± 4.04) $\mu\text{g/L}$ 、SERPINA3 (349.51 ± 56.27) mg/L 水平高于无脑白质变性亚组的 (17.68 ± 3.57) $\mu\text{g/L}$ 、(268.77 ± 49.90) mg/L , 差异有统计学意义 ($t/P=6.061/<0.001$, $10.468/<0.001$)。随着腔隙性脑梗死患者脑白质变性程度加重,轻度脑白质变性亚组、中度脑白质变性亚组、重度脑白质变性亚组血清 PKM2、SERPINA3 水平依次升高 ($P<0.01$), 见表 1。Spearman 相关分析显示,腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平分别与脑白质变性程度呈正相关 ($r_s/P=0.621/<0.001$, $0.597/<0.001$)。

表 1 不同程度脑白质变性腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum PKM2 and SERPINA3 levels in patients with leukoaraiosis and lacunar cerebral infarction of varying severity

组别	例数	PKM2($\mu\text{g/L}$)	SERPINA3(mg/L)
轻度脑白质变性亚组	43	18.53 \pm 3.78	295.02 \pm 49.93
中度脑白质变性亚组	35	21.16 \pm 3.90 ^a	361.51 \pm 51.08 ^a
重度脑白质变性亚组	26	24.98 \pm 4.11 ^{ab}	423.49 \pm 53.37 ^{ab}
F 值		22.141	52.482
P 值		<0.001	<0.001

注:与轻度脑白质变性亚组比较,^a $P<0.05$;与中度脑白质变性亚组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 认知正常亚组与认知障碍亚组腔隙性脑梗死患者临床资料比较 认知障碍亚组年龄、脑白质变性比例及血清 Hcy、PKM2、SERPINA3 水平均高于认知正常亚组 ($P<0.05$), 见表 2。

2.4 不同认知障碍程度腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平比较 轻度认知障碍亚组、中度认知障碍亚组、重度认知障碍亚组腔隙性脑梗死患者认知障碍程度加重,血清 PKM2、SERPINA3 水平依次升高 ($P<0.01$), 见表 3。Spearman 相关分析显示,腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平分别与认知障碍程度呈正相关 ($r_s/P=0.708/<0.001$, $0.692/<0.001$)。

表 2 认知正常亚组与认知障碍亚组腔隙性脑梗死患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical characteristics in lacunar infarction patients between cognitively normal subgroup and cognitive impairment subgroup

项目	认知正常亚组 (n=95)	认知障碍亚组 (n=98)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	65(66.33)	2.714	0.099
	女	43(45.26)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	60.89±10.90	64.75±11.92	2.349	0.020
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.28±1.89	23.40±2.01	0.434	0.670
文化程度 [例(%)]	文盲及小学	21(21.43)	3.163	0.367
	初中	29(30.53)		
	中专及高中	36(37.89)		
	大学及以上	13(13.68)		
高血压史[例(%)]	19(20.00)	23(23.47)	0.341	0.559
糖尿病史[例(%)]	10(10.53)	15(15.31)	0.977	0.323
高血脂史[例(%)]	9(9.47)	7(7.14)	0.345	0.557
吸烟史[例(%)]	14(14.74)	19(19.39)	0.736	0.391
饮酒史[例(%)]	35(36.84)	34(34.69)	0.097	0.756
脑白质变性[例(%)]	37(38.95)	67(68.37)	16.802	<0.001
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.99±0.26	6.04±0.28	1.279	0.201
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.51±0.44	1.58±0.50	1.032	0.304
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.39±0.86	4.62±0.97	1.739	0.083
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.07±0.09	1.05±0.09	1.543	0.124
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	3.34±1.02	3.57±1.05	1.539	0.125
Hcy($\bar{x}\pm s$, mol/L)	15.08±3.39	19.76±4.11	8.621	<0.001
PKM2($\bar{x}\pm s$, μg/L)	17.12±2.85	21.79±3.14	10.812	<0.001
SERPINA3($\bar{x}\pm s$, mg/L)	285.29±38.87	338.45±43.09	8.986	<0.001

表 3 不同认知障碍程度腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum PKM2 and SERPINA3 levels in lacunar cerebral infarction patients with different severity of cognitive impairment

组别	例数	PKM2(μg/L)	SERPINA3(mg/L)
轻度认知障碍亚组	41	18.43±2.29	289.92±51.03
中度认知障碍亚组	37	22.73±2.77 ^a	346.85±52.76 ^a
重度认知障碍亚组	20	26.95±3.01 ^{ab}	422.39±54.50 ^b
F 值		74.201	43.727
P 值		<0.001	<0.001

注:与轻度认知障碍亚组比较,^a $P<0.05$;与中度认知障碍亚组比较,^b $P<0.05$ 。

2.5 多因素 Logistic 回归分析腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素 以腔隙性脑梗死患者是否发生认知障碍为因变量(是=1,否=0),以表 2 中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄增大、有脑白质变性、Hcy 升高、PKM2 升高、SERPINA3 升高是腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的独立危险因素($P<0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	0.359	0.093	14.901	<0.001	1.432	1.193~1.718
脑白质变性	1.052	0.324	10.542	<0.001	2.863	1.517~5.403
Hcy 高	0.807	0.238	11.497	<0.001	2.241	1.406~3.573
PKM2 高	0.623	0.171	13.273	<0.001	1.865	1.334~2.607
SERPINA3 高	0.728	0.212	11.792	<0.001	2.071	1.367~3.138

2.6 血清 PKM2、SERPINA3 水平诊断腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的价值 以腔隙性脑梗死认知障碍患者为阳性样本,无认知障碍患者为阴性样本绘制 ROC 曲线。血清 PKM2、SERPINA3 及二者联合诊断认知障碍的 AUC 分别为 0.802、0.825、0.907,二者联合诊断价值大于单一指标($Z/P = 2.804/0.001$ 、 $2.290/0.004$),见表 5、图 1。

表 5 血清 PKM2、SERPINA3 水平诊断腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的价值

Tab.5 Diagnostic value of serum PKM2 and SERPINA3 level for cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
PKM2	20.21 μg/L	0.802	0.751~0.853	0.724	0.746	0.470
SERPINA3	309.85 mg/L	0.825	0.778~0.869	0.836	0.698	0.534
二者联合		0.907	0.867~0.946	0.858	0.809	0.667

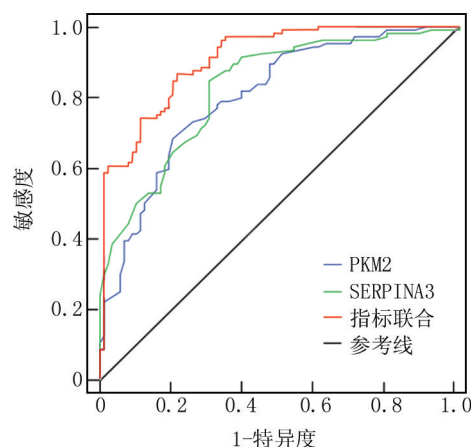


图 1 血清 PKM2、SERPINA3 水平诊断腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum PKM2 and SERPINA3 level for diagnosing cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction

3 讨论

腔隙性脑梗死是脑小血管病的重要表现形式,其伴随的脑白质变性和认知障碍已成为严峻的公共卫生问题,数据显示,约 60% 患者在 3 年内出现脑白质变性,其中 30% ~ 50% 进展为认知障碍,增加痴呆风险^[12-13]。目前临床对脑白质变性和认知障碍的评估主要依赖神经影像学和心理量表,但存在敏感度不足和操作复杂等局限,尤其对于早期微小的脑白质病变和轻度认知功能下降,传统方法往往难以精准捕捉,导致干预时机延误^[14]。脑白质变性发生机制与慢性低灌注、血脑屏障破坏、神经炎性反应及少突胶质细胞损伤等病理因素相关,探索与上述机制相关的生物标志物,对早期识别高危患者、动态监测病情及指导个体化干预有重要意义^[15-16]。

PKM2 基因(1q21)编码的蛋白具有独特的构象可塑性,在低活性二聚体和高活性四聚体间动态转换,生理状态下,PKM2 以四聚体形式高效催化糖酵解终末反应,病理状态下则倾向形成二聚体导致糖酵解中间产物大量蓄积,为生物合成提供前体物质^[17-18]。最新研究发现,PKM2 在神经系统疾病中发挥重要作用^[19]。缺血性脑血管病小鼠模型脑组织 PKM2 在活化的星形胶质细胞和小胶质细胞中表达上调,其核转位通过与乙酰化 H3K9 结合,并激活缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 依赖性途径上调 CCL2 表达,促进小胶质细胞向促炎表型极化,加剧神经炎性反应;白藜芦醇通过抑制 PKM2 介导的糖酵解代谢重编程,调控小胶质细胞 M2 型极化倾向,进而减轻脊髓损伤后炎症反应程度^[20-22]。本研究发现,腔隙性脑梗死患者血清 PKM2 升高,尤其在脑白质变性患者中更为显著,并可反映脑白质变性严重程度,提示 PKM2 参与了腔隙性脑梗死脑白质变性进展。脑梗死后慢性低灌注引起脑组织缺氧,激活 HIF-1 α 信号通路上调 PKM2 表达,导致有氧糖酵解亢进而使乳酸大量堆积,通过酸性环境抑制少突胶质细胞髓鞘碱性蛋白合成;PKM2 核转位下调 OLIG2 等关键转录因子表达阻碍少突胶质前体细胞分化,加重脑白质损伤^[23-24]。该结果也提示,血清 PKM2 检测可无创评估脑白质变性进展,早期检测可指导临床制定个体化治疗方案。

SERPINA3 又称为 α 1-抗胰凝乳蛋白酶,属于 SERPINA 基因簇家族成员,其基因位于人 14 号染色体(14q32.1),编码 45 ~ 55 kDa 的糖蛋白。研究显示,SERPINA3 在疾病发生过程中表现出独特的“双相效应”,在急性损伤早期表达升高主要通过抑制组织蛋白酶 G 和颗粒酶 B 发挥抗炎、抗凋亡的保护作

用^[6, 25];在慢性病理状态下持续高表达促进纤维化、异常蛋白沉积和慢性炎性反应。这种双重作用与其微环境依赖性密切相关,特别是在中枢神经系统疾病中表现尤为显著,阿尔茨海默病(AD)的研究为此提供了重要证据,SERPINA3 异常高表达可致 AD 患者小胶质细胞功能持续失调,通过形成慢性神经炎性反应环境破坏少突胶质细胞功能和髓鞘完整性^[26]。本研究发现,腔隙性脑梗死患者血清 SERPINA3 表达上调,且在脑白质变性患者更为明显,推测可能是因为升高的 SERPINA3 通过激活 NF- κ B 信号通路使小胶质细胞向促炎性 M1 表型转化,激活的小胶质细胞释放白介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等促炎因子形成炎性微环境,加速中性粒细胞浸润及星形胶质细胞增生和纤维化,阻碍髓鞘再生,导致白质结构破坏、神经传导异常,加速脑白质变性^[27]。结果还显示,血清 SERPINA3 与脑白质变性严重程度呈正相关,提示该指标可作为临床辅助评估脑白质变性进展的生物标志物。

腔隙性脑梗死患者常伴有认知障碍,研究显示,神经炎性反应和糖酵解异常介导的代谢紊乱在认知障碍发病过程中起到关键作用^[28-31]。本研究中,腔隙性脑梗死合并认知障碍患者血清 PKM2 和 SERPINA3 表达上调,并与认知障碍严重程度密切相关,提示二者参与了认知功能损害的病理过程。PKM2 升高加剧糖酵解导致乳酸积累和线粒体功能障碍,影响神经元能量供应,引发认知障碍;同时,糖酵解增强过程中活性氧生成增加,氧化应激增强而损伤神经元和突触功能,导致认知能力下降,上述代谢紊乱可直接影响海马区神经元的可塑性,进而损害学习和记忆功能^[32]。SERPINA3 升高表明机体处于炎症反应激活状态,慢性神经炎性反应导致神经元损伤和突触功能障碍而引发认知障碍,同时突触功能障碍会直接损伤神经信号传递,导致学习和记忆能力下降;神经炎性反应还会促进 β -淀粉样蛋白的生成和沉积,进一步激活胶质细胞,形成炎症反应和神经退行性变的恶性循环,这种炎症反应-退行性变的相互作用可能是认知障碍持续进展的关键因素^[33]。本研究发现,单独检测 PKM2 和 SERPINA3 对认知障碍的诊断价值分别只有 0.802 和 0.825,二者联合时的 AUC 可提升至 0.907,诊断效能优于单一指标,这一结果提示两指标联合可显著提高对认知障碍的早期识别率,从而指导临床制定针对性诊疗方案及时干预以延缓认知功能衰退。

4 结论

综上所述,血清 PKM2 和 SERPINA3 表达上调分

别通过驱动糖酵解代谢紊乱和加剧神经炎症反应与氧化应激、促进慢性神经炎症反应并影响少突胶质细胞功能与髓鞘完整性共同参与脑白质损伤及认知功能下降的病理生理过程。联合检测两指标可作为评估脑白质病变与认知损伤程度的辅助生物标志物。本研究样本来源于单中心且规模相对有限,可能存在选择偏倚而影响结果的普遍性。未来需开展更大样本、多中心的前瞻性队列研究检验结论的可靠性,并进一步探索两指标的动态变化轨迹,从而明确其在疾病风险分层、进展监测中的全面应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩爽:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王珏:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;刘畅:实施研究过程,资料搜集整理;汪明阳:进行统计学分析,论文修改

参考文献

[1] Zedde M, Napoli M, Grisendi I, et al. CT perfusion in lacunar stroke: A systematic review [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(9):1564. DOI: 10.3390/diagnostics13091564.

[2] Hu W, Guo X, Du Y. Lacunar infarction aggravates the cognitive deficit in the elderly with white matter lesion [J]. *Open Life Sci*, 2022, 17(1):272-278. DOI: 10.1515/biol-2022-0027.

[3] Toller-Kawahisa JE, Hiroki CH, Silva CMS, et al. The metabolic function of pyruvate kinase M2 regulates reactive oxygen species production and microbial killing by neutrophils [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):4280. DOI: 10.1038/s41467-023-40021-6.

[4] Hu Y, Tang J, Xu Q, et al. Role of pyruvate kinase M2 in regulating sepsis (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 30(4):185. DOI: 10.3892/mmr.2024.13309.

[5] De Mezer M, Rogalinski J, Przewozny S, et al. SERPINA3: Stimulator or inhibitor of pathological changes [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(1):156. DOI: 10.3390/biomedicines11010156.

[6] Norton ES, Da Mesquita S, Guerrero-Cazares H. SERPINA3 in glioblastoma and Alzheimer's disease [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(18):21812-21813. DOI: 10.18632/aging.203603.

[7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国无症状脑梗死诊治共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):692-698. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.006.

[8] Joo L, Shim WH, Suh CH, et al. Diagnostic performance of deep learning-based automatic white matter hyperintensity segmentation for classification of the Fazekas scale and differentiation of subcortical vascular dementia [J]. *PLoS One*, 2022, 17(9):e0274562. DOI: 10.1371/journal.pone.0274562.

[9] Andreassen S, Lindland EMS, Solheim AM, et al. Cognitive function, fatigue and Fazekas score in patients with acute neuroborreliosis [J]. *Ticks Tick Borne Dis*, 2021, 12(3):101678. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2021.101678.

[10] Reyes A, Hermann BP, Prabhakaran D, et al. Validity of the MoCA as a cognitive screening tool in epilepsy: Are there implications for

global care and research [J]. *Epilepsia Open*, 2024, 9(4):1526-1537. DOI: 10.1002/epi4.12991.

[11] Aiello EN, Solca F, Torre S, et al. Reliable change indices for the Italian version of the Montreal cognitive assessment (MoCA) in nondemented Parkinson's disease patients [J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1):427. DOI: 10.1186/s12883-024-03920-9.

[12] Zhou YN, Gao HY, Zhao FF, et al. The study on analysis of risk factors for severity of white matter lesions and its correlation with cerebral microbleeds in the elderly with lacunar infarction [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(4):e18865. DOI: 10.1097/MD.00000000000018865.

[13] Wang J, Wang B, Wang K. Review of neuroimaging research progress of cerebral small vessel disease [J]. *Folia Neuropathol*, 2023, 61(1):1-7. DOI: 10.5114/fn.2023.124712.

[14] 姜雯静, 聂俊英. 血清 pNF-H、Prdx6 水平与腔隙性脑梗死患者脑白质变性、认知障碍的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(17):2169-2173. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.027.

[15] Alateeq K, Walsh EI, Cherbuin N. Dietary magnesium intake is related to larger brain volumes and lower white matter lesions with notable sex differences [J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62(5):2039-2051. DOI: 10.1007/s00394-023-03123-x.

[16] 钦佩, 马建华. 脑白质变性患者认知障碍的相关因素及列线图模型构建 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2025, 28(9):1099-1104. DOI: 10.12083/SYSJ.241412.

[17] Dhanesha N, Patel RB, Doddapattat P, et al. PKM2 promotes neutrophil activation and cerebral thromboinflammation: Therapeutic implications for ischemic stroke [J]. *Blood*, 2022, 139(8):1234-1245. DOI: 10.1182/blood.2021012322.

[18] Lin M, Huang L, Huang J, et al. Modulation of PKM2 inhibits follicular helper T cell differentiation and ameliorates inflammation in lupus-prone mice [J]. *J Autoimmun*, 2024, 145:103198. DOI: 10.1016/j.jaut.2024.103198.

[19] 谭继元, 高妍, 李京超, 等. 丙酮酸激酶 M2 在神经系统疾病中的研究进展 [J]. *军事医学*, 2025, 49(2):152-157. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2025.02.011.

[20] Ren J, Gao J, Yao X, et al. Bilateral transcranial direct-current stimulation confers neuroprotection through suppression of PKM2 after mouse cerebral ischemia injury [J]. *Brain Res*, 2025, 1849:149353. DOI: 10.1016/j.brainres.2024.149353.

[21] Wu Y, Wang Y, Yao H, et al. MNX1-AS1, a c-Myc induced lncRNA, promotes the Warburg effect by regulating PKM2 nuclear translocation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):337. DOI: 10.1186/s13046-022-02547-3.

[22] 冯天保, 王阿茜, 胡佳婷, 等. 白藜芦醇通过抑制 HIF-1 α /PKM2 减少大鼠继发性脊髓损伤及小胶质细胞糖酵解的机制研究 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(6):1345-1354. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.001.

[23] Pu F, Liu J, Jing D, et al. LncCCAT1 interaction protein PKM2 up-regulates SREBP2 phosphorylation to promote osteosarcoma tumorigenesis by enhancing the Warburg effect and lipogenesis [J]. *Int J Oncol*, 2022, 60(4):44. DOI: 10.3892/ijo.2022.5334.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.010

论著 · 临床

血清 NLRP3、NLRC4 水平对高血压基底节区脑出血术后近期预后的预测价值

张轩宇, 崔宇, 高翔, 郑虎林, 霍国进



基金项目: 陕西省卫生健康科研项目(2022D0028)

作者单位: 719000 陕西省榆林市第一医院神经外科

通信作者: 霍国进, E-mail: huoguojin@126.com

【摘要】目的 探讨血清 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)、含 NOD 样受体家族 CARD 结构域 4 (NLRC4) 水平对高血压基底节区脑出血 (HBGH) 术后近期预后的预测价值。**方法** 选取 2022 年 1 月—2025 年 5 月榆林市第一医院神经外科接受微创血肿清除术的 HBGH 患者 182 例为 HBGH 组, HBGH 患者根据病情程度分为轻度 (34 例)、中度 (45 例)、中重度 (47 例)、重度 (56 例), 根据 3 个月预后分为不良亚组 61 例和良好亚组 121 例, 另选取同期医院健康体检者 125 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 NLRP3、NLRC4 水平; Spearman 相关分析 HBGH 患者血清 NLRP3、NLRC4 水平与病情程度的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析 HBGH 患者术后近期不良预后的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 NLRP3、NLRC4 水平预测 HBGH 患者术后近期不良预后的价值。**结果** HBGH 组血清 NLRP3、NLRC4 水平高于健康对照组 ($t/P=21.239/<0.001$ 、 $16.528/<0.001$); 轻度、中度、中重度、重度患者血清 NLRP3、NLRC4 水平依次升高 ($F/P=134.782/<0.001$ 、 $178.737/<0.001$); HBGH 患者血清 NLRP3、NLRC4 水平分别与病情程度呈正相关 ($r_s/P=0.826/<0.001$ 、 $0.878/<0.001$); 不良亚组 NLRP3、NLRC4 水平高于良好亚组 ($t/P=7.020/<0.001$ 、 $7.727/<0.001$); 重度 HBGH、血肿体积大、NLRP3 高、NLRC4 高为 HBGH 患者术后近期预后不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=13.097(2.009\sim 85.400)$ 、 $1.128(1.057\sim 1.203)$ 、 $3.027(1.648\sim 5.561)$ 、 $1.080(1.039\sim 1.123)$], GCS 评分高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.646(0.529\sim 0.790)$]; 血清 NLRP3、NLRC4 水平单独及二者联合预测 HBGH 患者术后近期预后不良的 AUC 分别为 0.781、0.793、0.860, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=2.914/0.004$ 、 $2.736/0.006$)。 **结论** HBGH 患者血清 NLRP3、NLRC4 水平升高, 与病情加重及术后近期预后不良相关, 两项联合对 HBGH 患者术后近期预后的预测价值较高。

【关键词】 高血压基底节区脑出血; NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; 含 NOD 样受体家族 CARD 结构域 4; 微创血肿清除术; 预后

【中图分类号】 R743.34; R544.1

【文献标识码】 A

Predictive value of serum NLRP3 and NLRC4 levels for short-term prognosis after surgery in patients with hypertensive basal ganglia intracerebral hemorrhage Zhang Xuanyu, Cui Yu, Gao Xiang, Zheng Hulin, Huo Guojin. Department of Neurosurgery, The First Hospital of Yulin, Shaanxi, Yulin 719000, China

Funding program: Shaanxi Province Health Research Project (2022D0028)

Corresponding author: Huo Guojin, E-mail: huoguojin@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of serum NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) and NOD-like receptor family CARD domain containing 4 (NLRC4) levels for short-term prognosis after surgery in patients with hypertensive basal ganglia intracerebral hemorrhage (HBGH). **Methods** A total of 182 HBGH patients (HBGH group) who underwent minimally invasive hematoma evacuation in the Department of Neurosurgery, Yulin First Hospital, from January 2022 to May 2025, and 125 healthy controls (healthy control group) during the same period were enrolled. Serum levels of NLRP3 and NLRC4 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Based on disease severity, HBGH patients were categorized into mild ($n=34$), moderate ($n=45$), moderately severe ($n=47$), and severe ($n=56$) subgroups. The correlation between serum NLRP3, NLRC4 levels and disease severity was analyzed using Spearman correlation. According to 3-month prognosis, HBGH patients were divided into poor prognosis and good prognosis subgroups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing short-term postoperative poor prognosis; ROC curve

analysis was employed to assess the value of serum NLRP3 and NLRC4 levels in predicting short-term postoperative poor prognosis. **Results** Serum NLRP3 and NLRC4 levels were significantly higher in the HBGH group than in the healthy control group ($t/P=21.239/<0.001$, $16.528/<0.001$). Serum NLRP3 and NLRC4 levels increased progressively across the mild, moderate, moderately severe, and severe HBGH subgroups ($F/P=396.166/<0.001$, $487.216/<0.001$). A positive correlation was observed between serum NLRP3, NLRC4 levels and disease severity in HBGH patients ($r_s/P=0.826/<0.001$, $0.878/<0.001$). The poor prognosis rate among the 182 HBGH patients was 33.52% (61/182). NLRP3 and NLRC4 levels were significantly higher in the poor prognosis subgroup than in the good prognosis subgroup ($t/P=7.020/<0.001$, $7.727/<0.001$). Severe HBGH, larger hematoma volume, elevated NLRP3, and elevated NLRC4 were identified as independent risk factors for short-term postoperative poor prognosis, while higher Glasgow Coma Scale (GCS) score was an independent protective factor [$OR(95\% CI)=13.097 (2.009-85.400)$, $1.128 (1.057-1.203)$, $3.027 (1.648-5.561)$, $1.080 (1.039-1.123)$, $0.646 (0.529-0.790)$]. The AUCs for serum NLRP3 level, NLRC4 level, and their combination in predicting short-term postoperative poor prognosis were 0.781, 0.793, and 0.860, respectively. The combined predictive value was superior to that of either biomarker alone ($Z/P=2.914/0.004$, $2.736/0.006$). **Conclusion** Elevated serum NLRP3 and NLRC4 levels in HBGH patients are associated with increased disease severity and short-term postoperative poor prognosis. The combination of these two biomarkers demonstrates high predictive value for short-term postoperative prognosis in HBGH patients.

【Key words】 Hypertensive basal ganglia intracerebral hemorrhage; NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3; NOD-like receptor family CARD domain containing 4; Minimally invasive hematoma evacuation; Prognosis

高血压基底节区脑出血(hypertensive basal ganglia hemorrhage, HBGH)是指高血压患者因脑血管破裂而发生的急性脑血管事件, 占所有高血压性脑出血的 50%~70%, 超过 1/3 的患者在急性期死亡^[1-2]。尽管微创血肿清除术是治疗 HBGH 的重要手段, 可在减轻颅内压的同时减少手术创伤, 但部分患者预后仍然较差^[3]。研究显示, 神经炎症反应和细胞凋亡在脑出血发展中起关键作用^[4]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 和含 NOD 样受体家族 CARD 结构域 4(NOD-like receptor family CARD domain containing 4, NLRC4) 是炎性小体家族的重要成员, 在炎症反应和细胞凋亡中具有核心调控作用^[5-6]。张佳乐等^[7]报道, 血清 NLRP3 水平升高是脑出血开颅手术后继发颅内感染及不良预后的影响因素。张杰等^[8]报道, 血清 NLRC4 水平升高与急性幕上脑出血患者早期神经系统恶化及预后不良相关。然而, 关于血清 NLRP3、NLRC4 水平对 HBGH 患者术后近期预后的预测价值, 目前尚缺乏报道。鉴于此, 本研究拟进行如下分析, 以期改善 HBGH 患者预后提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2025 年 5 月榆林市第一医院神经外科接受微创血肿清除术的 HBGH 患者 182 例为 HBGH 组, 男 110 例, 女 72 例; 年龄 37~83 (62.19±9.45) 岁; 体质指数 18.21~31.66 (24.36±2.34) kg/m²; 高血压病程 4~25 年, 中位数 13.00

(8.00, 17.25) 年; 根据病情程度[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[9]]分为轻度(≤4 分, 34 例)、中度(5~15 分, 45 例)、中重度(>15~20 分, 47 例)、重度(≥21 分, 56 例)。另选取同期医院健康体检者 125 例为健康对照组, 男 75 例, 女 50 例; 年龄 25~77 (61.88±8.63) 岁; 体质指数 18.14~27.88 (24.05±2.17) kg/m²。2 组性别、年龄、体质指数比较, 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(2021-036), 受试者和/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首次卒中, 符合高血压性脑出血诊断标准^[10], 且出血区域为基底节区; ②年龄>18 岁; ③发病至入院时间≤12 h, 接受微创血肿清除术; ④临床资料完整。(2) 排除标准: ①其他脑卒中类型者; ②颅脑手术史者; ③妊娠及哺乳期妇女; ④院内死亡者; ⑤血液系统疾病者; ⑥不能随访或随访数据缺失者; ⑦精神病患者; ⑧合并帕金森病、癫痫、中枢神经系统感染等其他神经系统疾病者; ⑨恶性肿瘤患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集性别、年龄、高血压病程、烟酒嗜好、血压、基础疾病、发病至入院时间、血肿体积、入院时格拉斯哥昏迷(GCS)评分、血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、C 反应蛋白(CRP)等资料。

1.3.2 血清 NLRP3、NLRC4 水平检测: 于患者入院时及健康对照组体检时抽取肘静脉血 3 ml, 离心提取血

清,采用酶联免疫吸附法检测 NLRP3(上海信帆生物科技有限公司试剂盒,货号 X0666)、NLRC4(无锡天萃生物科技有限公司试剂盒,货号 YRX101691H)水平。

1.3.3 预后及分组:HBGH 患者行微创血肿清除术后,通过门诊或视频电话进行为期 3 个月的随访,根据预后(改良 Rankin 量表评估,0~6 级,分级越高则神经功能结局越差)分为不良亚组(>2 级,61 例)和良好亚组(≤ 2 级,121 例)^[11]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)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,多组间比较采用 *F* 检验,组间两两比较采用邦弗伦尼校正(校正后 *P* 均 < 0.013);Spearman 相关分析 HBGH 患者血清 NLRP3、NLRC4 水平与病情程度的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 HBGH 患者术后近期不良预后的影响因素;ROC 曲线分析血清 NLRP3、NLRC4 水平预测 HBGH 患者术后近期不良预后的价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 NLRP3、NLRC4 水平比较 HBGH 组血清 NLRP3、NLRC4 水平高于健康对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 1。

表 1 健康对照组与 HBGH 组血清 NLRP3、NLRC4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum NLRP3 and NLRC4 levels between the HBGH group and the healthy control group

组别	例数	NLRP3($\mu\text{g/L}$)	NLRC4(ng/L)
健康对照组	125	0.53 \pm 0.12	65.60 \pm 33.34
HBGH 组	182	2.74 \pm 1.40	342.06 \pm 222.04
<i>t</i> 值		21.239	16.528
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情 HBGH 患者血清 NLRP3、NLRC4 水平比较 轻度、中度、中重度、重度 HBGH 患者血清 NLRP3、NLRC4 水平依次升高,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 2。

2.3 血清 NLRP3、NLRC4 水平与病情程度的相关性 Spearman 相关性分析显示,HBGH 患者血清 NLRP3、NLRC4 水平分别与病情程度呈正相关($r_s = 0.826/\leq 0.001, 0.878/\leq 0.001$)。

2.4 不同预后 HBGH 患者临床资料及血清 NLRP3、NLRC4 水平比较 HBGH 患者 182 例的预后不良率

表 2 不同病情 HBGH 患者血清 NLRP3、NLRC4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum NLRP3 and NLRC4 levels in HBGH patients with different disease severities

级别	例数	NLRP3($\mu\text{g/L}$)	NLRC4(ng/L)
轻度	34	0.88 \pm 0.63	81.98 \pm 59.46
中度	45	2.00 \pm 0.63	207.61 \pm 109.7
中重度	47	3.27 \pm 0.98	357.80 \pm 122.16
重度	56	4.01 \pm 0.78	594.81 \pm 127.37
<i>F</i> 值		134.782	178.737
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

为 33.52%(61/182)。与良好亚组比较,不良亚组患者年龄大、重度病情比例高、血肿体积大、GCS 评分低、血清 NLRP3 与 NLRC4 水平高(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),见表 3。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 HBGH 患者术后近期不良预后的影响因素 以 HBGH 患者术后近期预后不良为因变量,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:重度 HBGH、血肿体积大、NLRP3 高、NLRC4 高为 HBGH 患者术后近期预后不良的独立危险因素,GCS 评分高为独立保护因素(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 HBGH 患者术后近期不良预后的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing short-term postoperative poor prognosis in HBGH patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
常量	-8.099	2.933	7.627	0.006	<0.001	—
年龄大	0.016	0.032	0.236	0.627	1.016	0.956~1.082
病情重度	2.572	0.957	7.231	0.007	13.097	2.009~85.400
血肿体积大	0.120	0.033	13.285	<0.001	1.128	1.057~1.203
GCS 评分高	-0.436	0.102	18.214	<0.001	0.646	0.529~0.790
NLRP3 高	1.108	0.310	12.745	<0.001	3.027	1.648~5.561
NLRC4 高	0.077	0.020	14.944	<0.001	1.080	1.039~1.123

2.6 血清 NLRP3、NLRC4 水平预测 HBGH 患者术后近期不良预后的价值 绘制血清 NLRP3、NLRC4 水平预测 HBGH 患者术后近期预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 NLRP3、NLRC4 水平单独及二者联合预测 HBGH 患者术后近期预后不良的 AUC 分别为 0.781、0.793、0.860,二者联合优于各自单独预测效能(*Z/P* = 2.914/0.004, 2.736/0.006),见表 5、图 1。

表 3 良好亚组与不良亚组 HBGH 患者临床资料及血清 NLRP3、NLRC4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of clinical data and serum NLRP3 and NLRC4 levels in HBGH patients with different prognoses

项 目	良好亚组 (n=121)	不良亚组 (n=61)	χ^2/t 值	P 值	
性别[例(%)]	男	70(57.85)	40(65.57)	1.012	0.315
	女	51(42.15)	21(34.43)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.19±9.48	64.16±9.16	2.020	0.045	
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.47±2.40	24.14±2.23	0.907	0.366	
高血压病程($\bar{x}\pm s$,年)	12.19±5.81	13.90±6.28	1.826	0.069	
饮酒史[例(%)]	47(38.84)	28(45.90)	0.834	0.361	
吸烟史[例(%)]	33(27.27)	22(36.07)	1.487	0.223	
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	154.07±10.96	156.89±12.77	1.543	0.125	
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	96.44±4.99	97.95±5.46	1.870	0.063	
基础疾病[例(%)]	糖尿病	29(23.97)	19(31.15)	1.077	0.299
	高脂血症	20(16.53)	14(22.95)	1.101	0.294
	冠心病	26(21.49)	15(24.59)	0.224	0.636
病情程度[例(%)]	轻度	34(28.10)	0	7.464	<0.001
	中度	42(34.71)	3(4.92)		
	中重度	25(20.66)	22(36.07)		
	重度	20(16.53)	36(59.02)		
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$, h)	6.33±2.00	6.51±1.55	0.644	0.520	
血肿体积($\bar{x}\pm s$, ml)	37.48±24.37	70.56±33.11	6.915	<0.001	
GCS 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	11.02±3.50	6.84±3.55	7.566	<0.001	
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)	140.81±17.58	139.16±14.96	0.663	0.508	
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	14.72±4.80	15.75±4.93	1.354	0.178	
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	240.21±37.05	238.71±36.26	0.261	0.794	
SCr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	76.58±11.01	78.47±8.76	1.254	0.212	
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.13±1.23	6.39±1.09	1.499	0.136	
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	49.47±9.91	52.07±9.21	1.709	0.089	
NLRP3($\bar{x}\pm s$,μg/L)	2.28±1.28	3.65±1.15	7.020	<0.001	
NLRC4($\bar{x}\pm s$,ng/L)	263.60±182.06	497.70±213.07	7.727	<0.001	

表 5 血清 NLRP3、NLRC4 水平预测 HBGH 患者术后近期不良预后的价值

Tab.5 Predictive efficacy of serum NLRP3 and NLRC4 levels for short-term postoperative poor prognosis in HBGH patients

指 标	AUC	95%CI	截断值	敏感度	特异度	约登指数
NLRP3	0.781	0.714~0.839	2.93 μg/L	0.738	0.686	0.424
NLRC4	0.793	0.727~0.849	434.31 ng/L	0.656	0.793	0.449
二者联合	0.860	0.801~0.907		0.771	0.818	0.589

3 讨 论

HBGH 是长期高血压引起脑内小动脉发生玻璃样变性、坏死及破裂而导致脑实质出血的一种严重脑血管疾病,具有高致残率和高病死率的特点,是我国卒中相关死亡的重要原因之一^[12]。尽管微创血肿清除术等治疗措施不断发展,能在最大限度保留脑组织的前提下有效清除血肿,减轻颅内压和改善脑循环,但由于 HBGH 发病急骤、进展迅速,预后仍不理想^[13]。本研究中 HBGH 患者预后不良率为 33.52%,这与王茵等^[14]报道的 29.21%相近,提示 HBGH 患者预后较差。因此,探索并识别影响 HBGH 术后近期预后的关键生

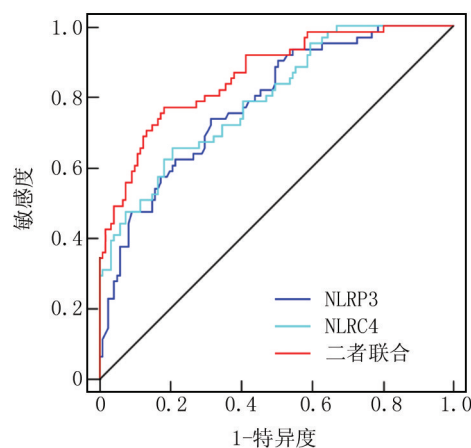


图 1 血清 NLRP3、NLRC4 水平预测 HBGH 患者术后近期预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum NLRP3 and NLRC4 levels for predicting short-term postoperative poor prognosis in HBGH patients

物学指标,对早期干预、个体化治疗及改善预后具有重要临床意义。

HBGH 进展过程中神经炎性反应和细胞凋亡发挥关键作用,脑出血后血肿刺激能激活神经胶质细胞,释放大量的炎性因子引起强烈神经炎性反应,破坏血脑屏障并诱导神经细胞凋亡,进一步加重脑组织结构和功能损害,促进 HBGH 的进展^[4]。NLRP3 是多种细胞表达的一种胞质模式识别受体,当 NLRP3 感知病原体、过敏原、代谢产物等内源性危险信号或微生物时,可结合凋亡相关斑点样蛋白和半胱天冬酶-1 (Caspase-1) 前体,组装形成 NLRP3 炎性小体复合物,该复合物可将前体形式的白介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-18 剪切为成熟形式,放大炎性反应^[15]。NLRC4 也是由多种细胞在感染、损伤或炎性反应刺激下表达的一种细胞内模式识别受体,在感知胞内病原体或损伤相关信号后也能结合凋亡相关斑点样蛋白和 Caspase-1 组装成 NLRC4 炎性小体,激活 Caspase-1 促使 IL-1 β 、IL-18 前体蛋白切割成熟并分泌,从而放大炎性反应^[16]。NLRP3 和 NLRC4 作为重要的炎性小体,已被证实与神经炎性反应密切相关。实验显示,NLRP3 在蛛网膜下腔出血大鼠中高表达,可增加 IL-1 β 、IL-18、Caspase-1 释放促进神经炎性反应,从而加剧脑出血后的早期脑损伤^[17];抑制蛋白激酶 C/p38/NLRP3 信号通路激活,可减轻小鼠脑出血后神经炎性反应和脑水肿^[18]。NLRC4 在脑出血大鼠中高表达,可增强 IL-1 β 、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子- α 等多种炎性反应因子表达促进神经炎性反应,反之下调 NLRC4 表达可阻断 NLRC4 炎性小体活化,改善神经炎性反应^[19]。尽管有研究指出,血清 NLRP3、NLRC4 水平升高与急性脑出血患者早期肾功能恶化及预后不良相关^[20-21]。但尚无研究报道血清 NLRP3、NLRC4 水平对 HBGH 患者的临床价值。本研究中 HBGH 患者血清 NLRP3、NLRC4 水平升高,考虑与 HBGH 患者脑出血后 NLRP3、NLRC4 构象改变被激活有关,与上述报道一致。进一步研究发现,血清 NLRP3、NLRC4 水平随着 HBGH 患者病情加重而升高,且其水平升高是术后近期预后不良风险的危险因素。这说明血清 NLRP3、NLRC4 水平升高与 HBGH 患者病情加重及术后近期预后不良相关。其机制可能为,血清 NLRP3、NLRC4 水平升高反映 NLRP3 和 NLRC4 炎性小体激活,活化的 NLRP3、NLRC4 炎性小体能促进 IL-1 β 、IL-18 表达增强神经炎性反应,破坏血脑屏障并诱导神经元凋亡,导致神经元损伤和神经功能恶化^[22-23]。同时,NLRP3、NLRC4 炎性小体介导的 Caspase-1 活化还可裂解消皮素 D,形成膜孔洞引发细胞焦亡,进一步放大炎性级联反应,加重脑组织及神经损伤^[24-25]。此外,NLRP3 炎性小体介导的炎性反应可

破坏抗氧化防御系统,诱导活性氧大量生成而增强神经氧化应激,不仅直接损伤神经元膜脂质、蛋白质及 DNA,还可刺激 NLRP3 炎性小体的持续激活,形成炎性反应-氧化应激正反馈循环,导致 HBGH 患者病情加重及预后不良^[26]。

本研究结果还显示,重度 HBGH、血肿体积增加为 HBGH 患者术后近期预后不良的独立危险因素,GCS 评分增加为独立保护因素。重度 HBGH 患者往往存在更明显的神经炎性反应和氧化应激反应,伴随血脑屏障破坏及神经元凋亡加重,可进一步恶化神经功能^[27];血肿体积增加可导致颅内压显著升高、脑组织受压及脑灌注压下降,从而加重脑水肿及神经炎性反应,因此预后更差^[28]。而较高的 GCS 评分反映患者原发损伤较轻,意识水平较高,因此术后预后更好^[14]。本研究 ROC 曲线显示,血清 NLRP3、NLRC4 水平及联合预测 HBGH 患者术后近期预后不良的 ROC 曲线下面积分别为 0.781、0.793、0.860,二者联合预测 HBGH 患者术后近期预后不良的价值大于血清 NLRP3、NLRC4 水平单独预测。这提示血清 NLRP3、NLRC4 在 HBGH 患者术后预后预测中可能具有协同促进作用,二者联合可能更准确地反映患者术后神经炎性反应水平,从而更准确地预测预后。

4 结 论

综上所述,HBGH 患者血清 NLRP3、NLRC4 水平升高,二者与 HBGH 患者病情严重程度及术后近期预后不良密切相关,提示 NLRP3、NLRC4 在 HBGH 发病及预后过程中可能发挥重要作用。ROC 曲线分析表明,二者联合预测术后近期不良预后的效能优于单独指标,具有较高的临床应用潜力,可为术前风险评估及个体化管理提供参考。然而,本研究仅在术前单一时间点检测血清 NLRP3、NLRC4 水平,未进行动态监测,难以全面反映其变化规律;此外,未结合影像学指标及其他炎性因子进行联合分析,可能影响预测精度。未来可通过多中心、大样本研究验证本结果,并探索多指标联合及多时点动态监测,以进一步提高术后预测的准确性和临床指导价值,为 HBGH 患者的精准治疗提供理论依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张轩宇:提出研究思路,设计研究方案,指导研究实施,论文终审;崔宇:设计研究流程,实施研究,数据收集与分析,论文撰写与修改;高翔:临床数据采集与整理,参与统计分析,协助论文修改;郝虎林:实施研究过程,文献调研与资料整理,参与论文起草;霍国进:参与课题设计,监督研究质量,审核分析结果,修订论文

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版)[J]. 中华高血压杂志, 2024, 32(7): 603-700. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002.
- [2] Li W, Ruan X, Yang H, et al. Global, regional and national trends in the burden of intracranial hemorrhage, 1990-2021: Results from the global burden of disease study [J]. *Heliyon*, 2025, 11(4): e42608. DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e42608.
- [3] Wang H, Li S, Nie Y, et al. Online dynamic nomogram for predicting 90-day prognosis of patients with primary basal ganglia cerebral hemorrhage after microscopic keyhole craniotomy for hematoma removal [J]. *Brain Behav*, 2025, 15(2): e70344. DOI: 10.1002/brb3.70344.
- [4] Jones OA, Mohamed S, Hinz R, et al. Neuroinflammation and blood-brain barrier breakdown in acute, clinical intracerebral hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2025, 45(2): 233-243. DOI: 10.1177/0271678X241274685.
- [5] Cabral JE, Wu A, Zhou H, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome for inflammatory disease therapy [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2025, 46(6): 503-519. DOI: 10.1016/j.tips.2025.04.007.
- [6] Zhang W, Zhang L, Fu S, et al. Roles of NLR4 inflammasome in neurological disorders: Mechanisms, implications, and therapeutic potential [J]. *Pharmacol Ther*, 2025, 267: 108803. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2025.108803.
- [7] 张佳乐, 李传坤. 血清 Nod 样受体蛋白 3、降钙素基因相关肽以及内皮型一氧化氮合酶预测脑出血开颅手术后继发颅内感染及预后的价值 [J]. *实用临床医药杂志*, 2025, 29(16): 40-45. DOI: 10.7619/jcmp.20251992.
- [8] 张杰, 杜垣锋, 孙承龙, 等. 血清 NLR4 水平对急性幕上脑出血患者预后的预测价值 [J]. *浙江医学*, 2025, 47(17): 1830-1834. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2025.47.17.2025-498.
- [9] 朱蔚骏, 黄庆锋, 罗勇华, 等. 血清 Omentin-1、Bcl-2、CD163 水平与高血压脑出血病情程度和预后的关系 [J]. *山东医药*, 2023, 63(13): 56-59. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.13.013.
- [10] 中华医学会神经外科学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南 [J]. *中国急救医学*, 2020, 40(8): 689-702. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2020.08.001.
- [11] Wang H, Li S, Nie Y, et al. Online dynamic nomogram for predicting 90-day prognosis of patients with primary basal ganglia cerebral hemorrhage after microscopic keyhole craniotomy for hematoma removal [J]. *Brain Behav*, 2025, 15(2): e70344. DOI: 10.1002/brb3.70344.
- [12] Zhang Y, Yang S, Wang S, et al. Prevalence and 10-year risk of intracerebral hemorrhage in central China using estimates from the 1 million cross-sectional study [J]. *Neurology*, 2025, 104(10): e213545. DOI: 10.1212/WNL.0000000000213545.
- [13] Xu X, Zhang H, Zhang J, et al. Minimally invasive surgeries for spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage (MISICH): A multicenter randomized controlled trial [J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 244. DOI: 10.1186/s12916-024-03468-y.
- [14] 王茵, 王毓, 赵静, 等. 基底节区高血压脑出血患者预后的危险因素及风险预测模型构建 [J]. *保健医学研究与实践*, 2025, 22(1): 34-40. DOI: 10.11986/j.issn.1673-873X.2025.01.06.
- [15] Wang H, Ma L, Su W, et al. NLRP3 inflammasome in health and disease (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2025, 55(3): 48. DOI: 10.3892/ijmm.2025.5489.
- [16] Chiarini A, Armato U, Gui L, et al. "Other Than NLRP3" inflammasomes: Multiple roles in brain disease [J]. *Neuroscientist*, 2024, 30(1): 23-48. DOI: 10.1177/10738584221106114.
- [17] Ming Y, Zhao P, Zhang H, et al. Complement molecule C3a exacerbates early brain injury after subarachnoid hemorrhage by inducing neuroinflammation through the C3aR-ERK-P2X7-NLRP3 inflammasome signaling axis [J]. *Inflammation*, 2025, 48(4): 1791-1810. DOI: 10.1007/s10753-024-02155-7.
- [18] Qi D, Wei P, Cui Y, et al. Inhibition of C3a/C3aR by SB290157 attenuates neuroinflammation via PKC/P38/NLRP3 signaling pathway after intracerebral hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2025, 43(1): 44-58. DOI: 10.1007/s12028-025-02226-z.
- [19] Gan H, Zhang L, Chen H, et al. The pivotal role of the NLR4 inflammasome in neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(11): 1807-1818. DOI: 10.1038/s12276-021-00702-y.
- [20] Cai Y, Ma Y, Tang C, et al. Prognostic significance of serum NLRP3 in spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Int J Gen Med*, 2025, 18: 745-757. DOI: 10.2147/IJGM.S507518.
- [21] Li W, Lv X, Ma Y, et al. Prognostic significance of serum NLR4 in patients with acute supratentorial intracerebral hemorrhage: A prospective longitudinal cohort study [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1125674. DOI: 10.3389/fneur.2023.1125674.
- [22] He KL, Yu X, Xia L, et al. A new perspective on the regulation of neuroinflammation in intracerebral hemorrhage: Mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and therapeutic strategies [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1526786. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1526786.
- [23] Darabniya A. The forgotten inflammasomes: AIM2, NLRP1, and NLR4 in spinal cord injury and neuroinflammation [J]. *Inflammopharmacology*, 2025. DOI: 10.1007/s10787-025-02009-0.
- [24] Yoon SH, Kim CY, Lee E, et al. Microglial NLRP3-gasdermin D activation impairs blood-brain barrier integrity through interleukin-1 β -independent neutrophil chemotaxis upon peripheral inflammation in mice [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 699. DOI: 10.1038/s41467-025-56097-1.
- [25] Ding M, Jin L, Wei B, et al. Tumor necrosis factor-stimulated gene-6 ameliorates early brain injury after subarachnoid hemorrhage by suppressing NLR4 inflammasome-mediated astrocyte pyroptosis [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(5): 1064-1071. DOI: 10.4103/1673-5374.385311.
- [26] Cao L, Pi W, Zhang Y, et al. Targeting the NLRP3-ROS Axis: Disrupting the oxidative-inflammatory vicious cycle in intracerebral hemorrhage [J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 9849-9870. DOI: 10.2147/JIR.S529884.
- [27] 谭林, 王成中. 血清 Galectin-9 和 PD-L1 蛋白水平与高血压脑出血病人病情严重程度及预后的相关性分析 [J]. *安徽医药*, 2024, 28(10): 2069-2072. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.10.033.
- [28] 孟德浩, 黄煌, 文涛, 等. 基于真实世界的高血压脑出血列线图预后预测模型的构建 [J]. *中国现代手术学杂志*, 2024, 28(4): 291-298. DOI: 10.16260/j.cnki.1009-2188.2024.04.005.

(收稿日期: 2025-10-29)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.011

论著 · 临床

宏基因组二代测序技术在重症肺炎病原学诊断中的应用价值

于婧, 赵靖, 付琳琳, 崔彤彤, 潘文森



基金项目: 河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目(20221094); 河北省中医药类科学研究课题计划项目(2023074)

作者单位: 050000 河北石家庄, 河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学二科(于婧、赵靖、潘文森); 050033 河北石家庄, 河北省胸科医院呼吸与危重症医学二科(付琳琳), 重症医学二科(崔彤彤)

通信作者: 潘文森, E-mail: 27400010@hebmu.edu.cn

【摘要】目的 评估宏基因组二代测序技术(mNGS)在重症肺炎病原学诊断中的应用价值,并与传统病原学检测及血清学检测进行对比分析。**方法** 选取2021年2月—2022年10月河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学二科重症监护病房收治的重症肺炎患者127例作为研究对象,所有患者均通过电子支气管镜采集支气管肺泡灌洗液(BALF)标本,分别进行mNGS检测、传统病原学检测(涂片、培养及抗酸染色)及血清学检测(九项呼吸道病原体IgM抗体检测及PCR核酸检测)。比较不同检测方法的病原体阳性率及一致性,评估mNGS检测在重症肺炎病原学诊断中的准确性与时效性。**结果** mNGS检测总体阳性率为89.76%(114/127),显著高于传统病原学检测的63.78%(81/127)和血清学检测的51.18%(65/127),差异有统计学意义($\chi^2/P=24.04/<0.001, 45.43/<0.001$)。在细菌检测中,mNGS检测阳性率(71.65%)显著优于传统检测(55.12%)和血清学检测(10.24%),差异有统计学意义($\chi^2/P=7.48/0.006, 99.09/<0.001$);在真菌检测中,mNGS检测阳性率(62.99%)亦显著高于传统病原学检测(21.26%)和血清学检测(11.81%),差异均有统计学意义($\chi^2/P=45.36/<0.001, 71.05/<0.001$)。然而,在非典型病原体检测中,血清学检测优于mNGS检测(9.45% vs. 2.36%, $\chi^2/P=5.74/0.017$)。mNGS检测与传统病原学检测及血清学检测的一致性均较差(Kappa=0.052, 0.085)。在混合感染诊断中,mNGS检测阳性率(65.35%)显著高于传统病原学检测(11.81%)和血清学检测(17.32%),差异均有统计学意义($\chi^2/P=76.83/<0.001, 60.41/<0.001$)。**结论** mNGS检测在重症肺炎病原学诊断中具有高阳性率和快速全面的检测优势,尤其在细菌、真菌检测及混合感染诊断中表现突出。

【关键词】 重症肺炎;宏基因组二代测序;病原学诊断;应用价值**【中图分类号】** R563.1;R446.5**【文献标识码】** A

Diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in the etiologic diagnosis of severe pneumonia

Yu Jing*, Zhao Jing, Fu Linlin, Cui Tongtong, Pan Wensen.* Department of Pulmonary and Critical Care Medicine II, The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei, Shijiazhuang 050000, China

Funding program: Hebei Provincial Health Commission Medical Science Research Program (20221094); Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Scientific Research Program (2023074)

Corresponding author: Pan Wensen, E-mail: 27400010@hebmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical utility of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) for etiologic diagnosis in severe pneumonia and to compare its performance with conventional microbiological testing and serological assays. **Methods** We retrospectively included 127 patients with severe pneumonia admitted to the intensive care unit of the Department of Pulmonary and Critical Care Medicine II, The Second Hospital of Hebei Medical University from February 2021 to October 2022; all underwent mNGS testing. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was collected via flexible bronchoscopy. Samples underwent mNGS, conventional microbiology (smear, culture, and acid-fast staining), and serological testing (IgM panel for nine respiratory pathogens and PCR-based nucleic acid detection). Pathogen positivity rates and inter-method agreement were compared to assess the accuracy and timeliness of mNGS testing. **Results** The overall positivity rate of mNGS testing was 89.76%, significantly higher than that of conventional microbiology (63.78%) and serology testing (51.18%) (all $P<0.05$). For bacterial detection, the mNGS positivity rate (71.65%) exceeded those of conventional microbiolo-

gy (55.12%, $P=0.006$) and serology testing (10.24%, $P<0.001$). For fungal detection, mNGS likewise outperformed conventional microbiology (62.99% vs. 21.26%) and serology testing (11.81%), with all pairwise differences achieving statistical significance (all $P<0.001$). In contrast, serology testing was superior to mNGS for detecting atypical pathogens (9.45% vs. 2.36%, $P=0.017$). Agreement between mNGS and either conventional microbiology or serology testing was poor (Kappa < 0.4). For mixed infections, mNGS yielded a significantly higher positivity rate (65.35%) than conventional microbiology (11.81%) and serology testing (17.32%), with all pairwise differences achieving statistical significance (all $P<0.001$). **Conclusion** mNGS demonstrates a high positivity rate and offers broad, rapid detection advantages for etiologic diagnosis in severe pneumonia, with particularly strong performance for bacterial and fungal pathogens and for identifying mixed infections.

【Key words】 Severe pneumonia; Metagenomic next-generation sequencing; Etiologic diagnosis; Diagnostic value

重症肺炎是临床常见且危重的疾病,病死率可达 20%~50%^[1]。随着人口老龄化加剧和免疫功能低下人群增加,其发病率与复杂性不断上升,严重威胁人类健康。老年患者免疫力下降,常合并多种基础疾病,导致肺部感染难以有效控制^[2]。在免疫功能低下人群中,肺部感染病原体复杂多样,混合感染和耐药菌更为常见,进一步增加治疗难度与病死率^[3]。传统病原学方法(如细菌培养、血清学检测)虽应用广泛,但存在耗时长、阳性率低等局限^[4]。对于生长缓慢、难培养或罕见的病原体,往往难以及时准确诊断,延误治疗并影响预后^[5]。因此,亟需探索高效、准确的病原学诊断技术,以提升重症肺炎诊治水平并降低病死率。

近年来,高通量测序迅速发展,宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)应运而生,并在病原体检测领域展现出巨大潜力^[6]。mNGS 检测可直接对临床样本中全部核酸进行测序,无需预先培养^[7]。该技术可快速、全面检测细菌、真菌、病毒及寄生虫等微生物,显著提高诊断的敏感度与特异度。在重症肺炎中,mNGS 检测有助于发现传统病原学检测难以检出的病原体,为精准用药提供依据并改善预后^[8]。然而,mNGS 检测在重症肺炎中的实际临床价值及其对预后的影响仍需进一步验证。本研究拟比较 mNGS 检测与传统病原学检测在重症肺炎患者中的应用效果,评估其诊断准确性与时效性及对预后的影响,为 mNGS 检测在临床推广提供科学依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入 2021 年 2 月—2022 年 10 月于河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学二科重症监护病房接受 mNGS 检测的重症肺炎患者 127 例,其中男 84 例,女 43 例,年龄 24~84 (64.76±15.59) 岁;吸烟史 55 例,饮酒史 25 例。本研究经河北医科大学第二医院伦理委员会批准(20221094),所有患者或其法定代理人均知情同意并签署知情同意书,研究过程严格遵循《赫尔辛基宣言》的伦理原则。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合社区获得性肺炎或医院获得性肺炎的临床诊断标准,且达到重症肺炎诊断标准;(2)年龄≥18 岁;(3)已完成传统病原学检测、血清学检测及 mNGS 检测。排除标准:(1)临床资料不完整,无法进行数据分析者;(2)入院 24 h 内出院者;(3)存在电子支气管镜检查禁忌证者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:(1)一般情况,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史等基本信息。(2)肺部基础疾病,评估患者是否存在慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、支气管扩张等基础肺病史。(3)实验室检查,包括 G 试验、GM 试验、结核感染 T 细胞检测等。

1.3.2 病原学检测:所有患者均通过电子支气管镜采集支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)标本,采集过程严格遵循无菌操作规范以避免污染。(1)传统病原学检测: BALF 标本同步进行常规涂片、培养及抗酸染色,以鉴定细菌、真菌及抗酸杆菌等病原体。(2)mNGS 检测:将 BALF 标本送至华大基因临床实验室进行 mNGS 检测。采用高通量测序平台对样本中全部核酸进行测序,生成大量短读长序列,通过生物信息学分析将序列与已知微生物基因组数据库比对,鉴定样本中存在的病原体。

1.3.3 血清学检测:对所有患者进行九项呼吸道病原体 IgM 抗体检测(嗜肺军团菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、呼吸道合胞病毒、腺病毒、Q 热立克次体、甲型流感病毒、乙型流感病毒及副流感病毒 I、II、III 型)和 PCR 核酸检测(甲型、乙型流感病毒),以辅助病原学诊断。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 统计软件进行数据分析。计量资料通过 Shapiro-Wilk 检验评估正态性,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布数据以中位数(四分位间距) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。

采用 Kappa 检验评估 mNGS 检测与传统病原学检测结果的一致性, Kappa 值 < 0.4 表示一致性较差, Kappa 值 > 0.7 表示一致性较好。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础临床资料 127 例重症肺炎患者中, 78 例 (61.42%) 合并 1 种或以上肺部基础疾病。肺间质纤维化最为常见 (26 例, 20.47%), 其次为慢性阻塞性肺疾病 (25 例, 19.69%)、支气管哮喘 (6 例, 4.72%)、肺癌 (6 例, 4.72%)、肺栓塞 (4 例, 3.15%)、肺脓肿 (4 例, 3.15%)、支气管扩张 (3 例, 2.36%)、其他疾病 (4 例, 3.15%)。根据免疫抑制状态评估标准, 合并免疫抑制 40 例 (31.50%), 其中包括结缔组织病 (10 例, 7.87%)、实体恶性肿瘤 (8 例, 6.30%)、长期类固醇/免疫抑制剂治疗 (8 例, 6.30%)、肾脏疾病 (5 例, 3.94%)、外科术后 (4 例, 3.15%)、血液系统疾病 (4 例, 3.15%) 及特发性肺间质纤维化 (1 例, 0.79%)。

2.2 病原体总体检出情况 本研究通过 3 种检测方式共检出 119 种病原体、623 株微生物, 其中, 细菌 72 种 (317 株, 50.88%), 优势菌为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌; 真菌 25 种 (132 株, 21.19%), 优势菌为白色念珠菌、烟曲霉、热带念珠菌; 病毒 18 种 (153 株, 24.56%), 优势病毒为人类疱疹病毒; 非典型病原体 3 种 (19 株, 3.05%); 结核分枝杆菌 1 种 (2 株, 0.32%)。

2.2.1 传统病原学检测: 共检出 24 种病原体 (136 株), 总检出率为 21.83%, 其中细菌 17 种 (105 株, 77.21%), 以鲍曼不动杆菌 (39 株)、肺炎克雷伯杆菌 (27 株) 及铜绿假单胞菌 (12 株) 为主; 真菌 7 种 (31 株, 22.79%), 以白色念珠菌 (10 株)、光滑念珠菌 (8 株) 及烟曲霉 (6 株) 为主, 见图 1。

2.2.2 mNGS 检测: 共检出 99 种病原体 (388 株), 总检出率为 62.28%, 包括细菌 60 种 (213 株, 54.90%)、真菌 23 种 (101 株, 26.03%)、病毒 13 种 (69 株, 17.78%)、非典型病原体 2 种 (3 株, 0.77%) 及结核分枝杆菌 1 种 (2 株, 0.52%)。检出量前五的病原体为鲍曼不动杆菌 (38 株)、白色念珠菌 (38 株)、屎肠球菌 (23 株)、肺炎克雷伯杆菌 (20 株) 及人类 γ 疱疹病毒 4 型 (14 株), 见图 2。

2.2.3 血清学检测结果: 共检出 9 种病原体 (99 株), 总检出率为 15.89%, 以病毒为主 (82 株, 82.83%), 其中乙型流感病毒 (29 株, 29.29%)、人巨细胞病毒 (22 株, 22.22%) 及人类疱疹病毒 4 型 (19 株, 19.19%) 检出率较高; 非典型病原体包括衣原体 (4 株, 4.04%)、

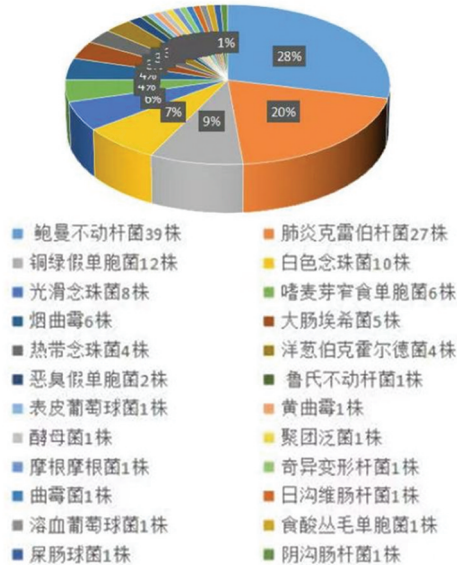


图 1 传统病原学检测检出病原体分布
Fig.1 Distribution of pathogens detected by traditional pathogen detection methods

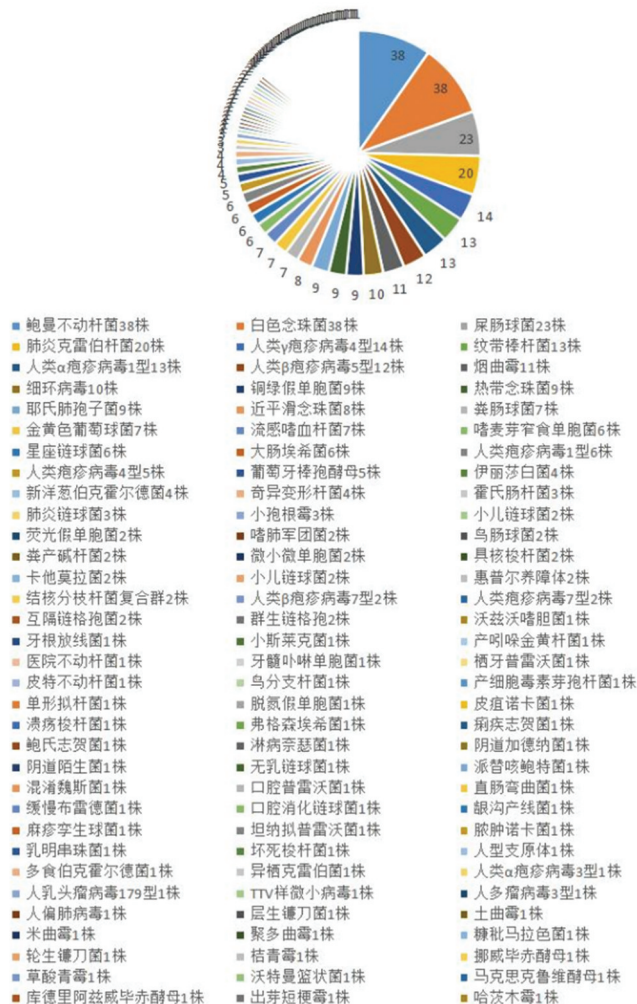


图 2 mNGS 检测检出病原体分布
Fig.2 Distribution of pathogens detected by mNGS

支原体(7株,7.07%)及嗜军团菌(5株,5.05%),另检出结核分枝杆菌(1株,1.01%),见图3。

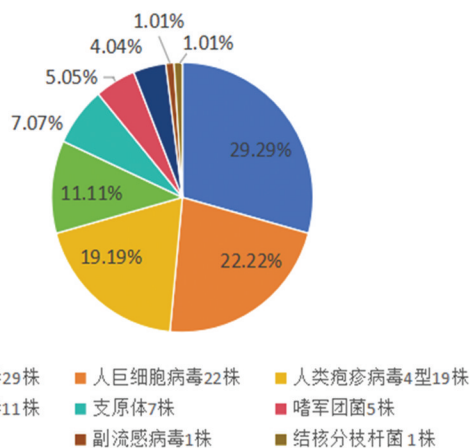


图3 血清学检测检出病原体分布

Fig.3 Distribution of pathogen detection results by serological testing

2.3 不同检测方法病原体阳性率比较 细菌检出率方面,mNGS检测阳性率显著高于传统病原学检测及血清学检测($P < 0.01$),但对鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌及铜绿假单胞菌等常见细菌的检出率与传统方法差异均无统计学意义($P > 0.05$)。病毒检出率方面,

mNGS检测与血清学检测差异无统计学意义($P > 0.05$)。真菌检出率方面,mNGS检测显著优于传统病原学检测及血清学检测($P < 0.01$),尤其是念珠菌属及曲霉菌属的检出率。血清学检测在非典型病原体检出率方面优于mNGS检测($P < 0.05$)。结核分枝杆菌检出率方面,mNGS检测与血清学检测差异无统计学意义($P > 0.05$)。在混合感染诊断中,mNGS检测阳性率显著高于传统病原学检测及血清学检测($P < 0.01$),见表1。进一步分析显示,127例患者均完成G实验及GM实验检测,其中24例(18.90%)呈阳性。传统病原学检测仅在7例(29.17%)患者中检出真菌,而mNGS检测在16例(66.67%)患者中检出真菌,阳性率显著高于传统方法($\chi^2/P = 6.672/0.009$),见表2。

表2 G实验及GM实验阳性患者mNGS检测与传统病原学检测真菌阳性率比较

Tab.2 Comparison of the positive rate of fungal detection by mNGS and traditional pathogen detection in positive patients of G experiment and GM experiment

		传统病原学检测		合计
		阳性	阴性	
mNGS 检测	阳性	6	10	16
	阴性	1	7	8
	合计	7	17	24

表1 mNGS、传统病原学及血清学检测对127例患者不同病原体检出阳性率比较

Tab.1 Comparison of positive rates of different pathogens detected by mNGS, traditional pathogenological tests and serological tests

病原体	mNGS [例(%)]	传统病原学检测 [例(%)]	血清学检测 [例(%)]	χ^2 值 (A vs B)	P 值 (A vs B)	χ^2 值 (A vs C)	P 值 (A vs C)
细菌	91(71.65)	70(55.12)	13(10.24)	7.48	0.006	99.09	<0.001
鲍曼不动杆菌	38(29.92)	39(30.71)	0	0.02	0.891	-	-
肺炎克雷伯杆菌	20(15.75)	21(16.54)	0	0.03	0.865	-	-
铜绿假单胞菌	9(7.09)	10(7.87)	0	0.06	0.811	-	-
其他	24(18.90)	0	13(10.24)	-	-	3.83	0.050
病毒	54(42.52)	0	58(45.67)	-	-	0.26	0.613
人类 γ 疱疹病毒4型	14(11.02)	0	19(14.96)	-	-	0.87	0.351
人类 β 疱疹病毒5型	12(9.45)	0	22(17.32)	-	-	3.40	0.065
人类 α 疱疹病毒1型	13(10.24)	0	0	-	-	-	-
其他	15(11.81)	0	17(13.39)	-	-	0.14	0.705
真菌	80(62.99)	27(21.26)	15(11.81)	45.36	<0.001	71.05	<0.001
耶氏肺孢子菌	9(7.09)	0	0	-	-	-	-
念珠菌属	46(36.22)	20(15.75)	0	13.84	<0.001	-	-
曲霉菌属	25(19.69)	7(5.51)	13(10.24)	11.58	<0.001	4.46	0.035
其他	0	0	2	-	-	-	-
非典型病原体	3(2.36)	0	12(9.45)	-	-	5.74	0.017
结核分枝杆菌	2(1.57)	0	1(0.79)	-	-	0	1.000
混合感染	83(65.35)	15(11.81)	22(17.32)	76.83	<0.001	60.41	<0.001

注: A.mNGS检测; B.传统病原学检测; C.血清学检测。

2.4 不同病原学检测方法阳性率比较及一致性检验

在 127 例重症肺炎患者中, mNGS 检测阳性 114 例 (89.76%), 传统病原学检测阳性 81 例 (63.78%), 血清学检测阳性 65 例 (51.18%), mNGS 检测与上述 2 种检测方法阳性率比较差异均具有统计学意义 ($\chi^2/P=24.04/<0.001, 45.43/<0.001$)。然而, mNGS 检测与传统病原学检测及血清学检测的一致性均较差, Kappa 值分别仅为 0.052 和 0.085。一致性分析显示, mNGS 检测与传统病原学检测结果完全一致者仅占 28 例 (22.05%), 部分一致者占 25 例 (19.69%), 完全不一致者高达 68 例 (53.54%), 而 mNGS 检测与传统病原学检测结果均阴性者为 6 例 (4.72%)。在完全不一致的病例中, 传统病原学检测阴性而 mNGS 检测阳性者占 40 例 (58.82%), mNGS 检测阴性而传统病原学检测阳性者占 7 例 (10.30%), 两者均阳性但检出病原体不匹配者占 21 例 (30.88%), 见图 4。

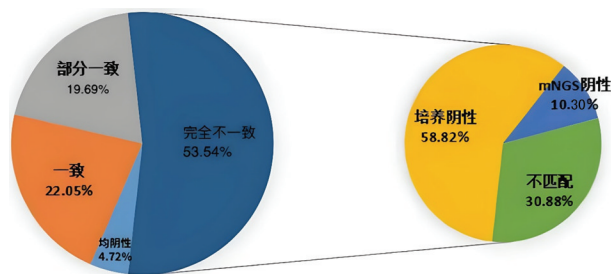


图 4 mNGS 检测与传统病原学检测的一致性分析

Fig.4 Consistency analysis of mNGS and traditional pathogen detection

3 讨论

近年来, mNGS 检测在重症肺炎的病原学诊断中展现出巨大潜力。本研究旨在评估 mNGS 检测在重症肺炎诊断中的应用价值, 并与传统病原学及血清学检测进行对比。结果显示, mNGS 检测在细菌和真菌的检出率方面显著高于传统方法, 尤其在混合感染的诊断中优势明显。然而, 在非典型病原体和结核分枝杆菌的检测中, mNGS 检测优势不显著, 部分情况下甚至低于血清学检测。

本研究中, 78 例 (61.42%) 患者合并 1 种或多种肺部基础疾病, 提示此类疾病可能参与重症肺炎的发生, 并增加患者进展为重症肺炎的风险。在合并的基础疾病中, 以肺间质纤维化最为常见, 其可能因肺结构破坏与纤维化导致感染易感性上升并加剧炎性反应, 从而增加重症肺炎的发生风险及病情严重程度^[9]。研究发现, 传统病原学检测以细菌为主要检出类型, 占总检

出株数的 77.21%, 以鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌为主。该结果与 Li 等^[10]关于导管相关尿路感染病原体分布的报告一致 (大肠杆菌占 33.34%, 肺炎克雷伯杆菌和粪肠球菌各 19.05%, 鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌各 9.52%), 提示上述细菌在多种临床感染中具有较高的普遍性。在血清学检测中, 病毒检出占 82.83%, 提示其在急性病毒感染诊断中的应用价值较高, 尤其在患者已产生特异性抗体时^[11]。

本研究中, mNGS 检测总体阳性率为 89.76%, 显著高于传统病原学检测的 63.78% 和血清学检测的 51.18%, 进一步验证其快速、全面检测病原体的优势。该结果与 Chen 等^[12]对 188 例肺部感染患者 mNGS 检测及传统病原学检测结果一致 (86.17% vs. 67.55%)。Chen 等^[13]的 Meta 分析亦显示, 无论血液、BALF 或其他样本, mNGS 检测阳性率均显著高于传统病原学检测 (BALF: 89.86% vs. 20.78%, $P<0.001$)。本研究中, mNGS 检测细菌阳性率为 71.65%, 显著高于传统病原学检测 (55.12%) 和血清学检测 (10.24%), 这一优势与 mNGS 检测可无偏倚检测样本中全部核酸序列的特性密切相关^[14]。相较之下, 传统病原学依赖培养与鉴定, 易受样本采集、培养条件及前期抗生素使用影响, 产生假阴性^[15]。血清学仅反映免疫应答, 受交叉反应与窗口期限制^[16]。需要指出的是, 对于鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌等常见细菌, mNGS 检测与传统病原学检测的差异无统计学意义, 可能与传统培养对这些菌株的较高检出率有关。

在病毒检测方面, 本研究中 mNGS 检测与血清学检测的阳性率无显著差异。该结果提示, 血清学检测在部分病毒感染中仍具诊断价值, 同时亦表明 mNGS 检测在病毒检测上有改进空间, 如优化病毒核酸提取或提高测序深度^[17]。mNGS 检测在真菌检测中的表现更为突出。本研究显示, mNGS 检测真菌阳性率为 62.99%, 显著高于传统病原学检测 (21.26%) 与血清学检测 (11.81%)。针对念珠菌属与曲霉菌属, mNGS 检测阳性率分别为 36.22% 和 19.69%, 均显著高于传统病原学检测。该结果与 Liu 等^[18]的研究一致, 即 mNGS 检测联合定量 PCR 可提高非侵袭性真菌性鼻窦炎的诊断效率。此外, 在 G 实验及 GM 实验阳性的 24 例患者中, mNGS 检测真菌阳性率为 66.67%, 显著高于传统病原学检测的 29.17% ($P<0.01$)。Wang 等^[19]亦强调了 mNGS 检测在血液病患者毛霉菌病诊断中的应用价值。上述证据共同表明, mNGS 检测在侵袭性真菌感染诊断中具有重要意义, 尤其在传统方

法难以确诊时。

在非典型病原体的检测中,血清学检测优于 mNGS 检测(9.45% vs.2.36%, $P=0.017$)。可能原因为血清学检测可捕捉机体对非典型病原体的免疫反应,而 mNGS 检测受病原体载量低或采样部位限制。对于结核分枝杆菌,本研究中 mNGS 检测阳性率为 1.57%,血清学检测阳性率为 0.79%,差异无统计学意义。然而,Wang 等^[20]强调 BALF 样本中 mNGS 检测对结核分枝杆菌筛查的应用价值。因此,mNGS 检测在结核分枝杆菌诊断中的作用仍需进一步研究,建议结合临床表现与影像学结果进行综合判断。在混合感染方面,mNGS 检测显示出显著优势:阳性率为 65.35%,显著高于传统病原学检测(11.81%)与血清学检测(17.32%)。该结果与 Wang 等^[21]的研究相符,提示 mNGS 检测可更全面识别多种病原体共存,为制定更精准的治疗方案提供依据。尽管 mNGS 检测在阳性率方面表现优异,但与传统病原学检测及血清学检测的一致性较差。本研究中,mNGS 检测与传统病原学检测一致性仅 22.05%,部分一致达 19.69%,完全不一致高达 53.54%。这一发现与 Zhou 等^[22]的研究相似,其亦报道 mNGS 检测与传统病原学检测在病原体检测上的低一致性。可能原因是 mNGS 检测敏感度高,可检出低丰度病原体,包括定植菌与环境污染菌,从而增加假阳性风险^[23]。

4 结 论

综上所述,作为新兴病原体检测手段,mNGS 检测在重症肺炎的病原学诊断中具有广阔应用前景,可快速、全面识别病原体,尤其在真菌及混合感染的诊断中优势突出。然而,其对非典型病原体与结核分枝杆菌的检出敏感度有限,且成本较高、周转时间较长,制约了临床推广。本研究仍存在一定局限性:其一,样本量有限、单中心且地域单一,可能影响普适性;其二,与传统病原学检测一致性较低,除高敏感度外,亦可能受样本污染、背景核酸干扰及解读标准不统一影响^[24];其三,未动态追踪治疗反应与检测结果的关联,难以评估其对临床结局的直接影响^[25]。未来应开展多中心、大样本队列研究以验证结果稳定性;优化 mNGS 检测生物信息学流程(如阈值设定)以提升准确性;并探索 mNGS 检测与宿主免疫指标、耐药基因检测的联合应用,进一步明确其在精准抗感染治疗中的价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

于婧:设计研究方案,论文撰写;赵靖:数据获取,参与撰

写;付琳琳:协助课题设计,统计分析,参与撰写;崔彤彤:进行文献调研与整理,参与统计分析;潘文森:课题设计指导,论文终审

参考文献

- [1] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): e45-e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
- [2] Putot A, Garin N, Rello J, et al. Comprehensive management of pneumonia in older patients[J]. *Eur J Intern Med*, 2025, 135: 14-24. DOI: 10.1016/j.ejim.2025.02.025.
- [3] Greenan-Barrett J, Aston S, Deakin CT, et al. The impact of immunocompromise on outcomes of COVID-19 in children and young people—a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1159269. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1159269.
- [4] Lai LM, Dai QB, Cao ML, et al. Clinical utility of metagenomic next-generation sequencing in pathogen detection for lower respiratory tract infections[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 19039. DOI: 10.1038/s41598-025-03564-w.
- [5] Yang H, Xu N, Yan M, et al. Comparison of metagenomic next-generation sequencing and conventional culture for the diagnostic performance in febrile patients with suspected infections [J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 350. DOI: 10.1186/s12879-024-09236-w.
- [6] Tan JK, Servellita V, Stryke D, et al. Laboratory validation of a clinical metagenomic next-generation sequencing assay for respiratory virus detection and discovery [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9016. DOI: 10.1038/s41467-024-51470-y.
- [7] Elbehry A, Abalkhail A. Metagenomic next-generation sequencing in infectious diseases: clinical applications, translational challenges, and future directions [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2025, 15(16): 1991. DOI: 10.3390/diagnostics15161991.
- [8] Xing ZC, Guo HZ, Zhen P, et al. Clinical application of metagenomic next-generation sequencing in etiologic diagnosis of severe pneumonia in adults [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1561468. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1561468.
- [9] Gibson CD, Kugler MC, Deshwal H, et al. Advances in targeted therapy for progressive fibrosing interstitial lung disease [J]. *Lung*, 2020, 198(4): 597-608. DOI: 10.1007/s00408-020-00370-1.
- [10] Li Y, Liu Y, Huang Y, et al. Development and validation of a user-friendly risk nomogram for the prediction of catheter-associated urinary tract infection in neuro-intensive care patients [J]. *Intens Crit Care Nur*, 2023, 74: 103329. DOI: 10.1016/j.iccn.2022.103329.
- [11] Huh K, Ji W, Kang M, et al. Association of prescribed medications with the risk of COVID-19 infection and severity among adults in South Korea [J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 104: 7-14. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.041.
- [12] Chen S, Ouyang T, Wang K, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in pathogen detection of lung infections [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1513603. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1513603.

- [13] Chen Y, Wang J, Niu T. Clinical and diagnostic values of metagenomic next-generation sequencing for infection in hematology patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2024, 24(1): 167. DOI: 10.1186/s12879-024-09073-x.
- [14] Jin X, Li J, Shao M, et al. Improving suspected pulmonary infection diagnosis by bronchoalveolar lavage fluid metagenomic next-generation sequencing: A multicenter retrospective study [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0247321. DOI: 10.1128/spectrum.02473-21.
- [15] Lin T, Tu X, Zhao J, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing compared with conventional culture for patients with community-acquired pneumonia [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1136588. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1136588.
- [16] Tobar Vega P, Erramilli S, Lee E. *Talaromyces marneffi* laboratory cross reactivity with histoplasma and blastomyces urinary antigen [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 86: 15-17. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.018.
- [17] Sun W, Zheng L, Kang L, et al. Comparative analysis of metagenomic and targeted next-generation sequencing for pathogens diagnosis in bronchoalveolar lavage fluid specimens [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1451440. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1451440.
- [18] Liu X, Zhou S, Yan R, et al. Evaluation of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) combined with quantitative PCR: cutting-edge methods for rapid diagnosis of non-invasive fungal rhinosinusitis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2025, 44(1): 17-26. DOI: 10.1007/s10096-024-04962-0.
- [19] Wang J, Liu L, Li J, et al. Clinical characteristics, prognosis factors and metagenomic next-generation sequencing diagnosis of mucormycosis in patients with hematologic diseases [J]. *Mycopathologia*, 2024, 189(4): 71. DOI: 10.1007/s11046-024-00875-w.
- [20] Wang Y, Zhou Y, Cao X, et al. Application value of BALF mNGS for screening patients with mycobacterium tuberculosis infection in general hospitals [J]. *Research Square*, 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1396192/v1.
- [21] Wang J, Han Y, Feng J. Metagenomic next-generation sequencing for mixed pulmonary infection diagnosis [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 252. DOI: 10.1186/s12890-019-1022-4.
- [22] Zhou Y, Shi W, Wen Y, et al. Comparison of pathogen detection consistency between metagenomic next-generation sequencing and blood culture in patients with suspected bloodstream infection [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9460. DOI: 10.1038/s41598-023-36681-5.
- [23] Zhang Z, Tian L. Validation of mNGS results using extensive lab and clinical data [J]. *BMC Microbiol*, 2025, 25(1): 173. DOI: 10.1186/s12866-025-03908-6.
- [24] Lai LM, Chen QG, Liu Y, et al. The value of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of fever of unknown origin [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1963. DOI: 10.1038/s41598-025-86295-2.
- [25] Xiang C, Wu X, Li T, et al. Effect of metagenomic next-generation sequencing on clinical outcomes in adults with severe pneumonia post-cardiac surgery: A single-center retrospective study [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28907. DOI: 10.1038/s41598-024-79843-9.

(收稿日期: 2025-04-07)

(上接 309 页)

- [24] Bian L, Zhou Y, Zhang D, et al. Negative correlation between serum pyruvate kinase M2 and cognitive function in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2023, 225: 107586. DOI: 10.1016/j.clineuro.2023.107586.
- [25] Barter MJ, Turner DA, Rice SJ, et al. SERPINA3 is a marker of cartilage differentiation and is essential for the expression of extracellular matrix genes during early chondrogenesis [J]. *Matrix Biol*, 2024, 133: 33-42. DOI: 10.1016/j.matbio.2024.07.004.
- [26] Sanfilippo C, Castrogiovanni P, Imbesi R, et al. Exploring SERPINA3 as a neuroinflammatory modulator in Alzheimer's disease with sex and regional brain variations [J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(1): 83. DOI: 10.1007/s11011-024-01523-4.
- [27] Murphy CE, Kondo Y, Walker AK, et al. Regional, cellular and species difference of two key neuroinflammatory genes implicated in schizophrenia [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 826-839. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.055.
- [28] Liu Y, Han C, Guo L, et al. Deer antler uridine regulates glycolysis in microglia via HSP90/HIF-1 α to improve cognitive impairment in Alzheimer's disease mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(5): e70416. DOI: 10.1111/cns.70416.
- [29] Liu Y, Zang B, Shao J, et al. Predictor of cognitive impairment: Metabolic syndrome or circadian syndrome [J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 408. DOI: 10.1186/s12877-023-03996-x.
- [30] 王雁, 仇靖, 徐智佳, 等. 达格列净对 2 型糖尿病合并腔隙性脑梗死患者认知功能影响 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(8): 852-854. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.08.23.
- [31] 李鑫, 徐斌, 元小冬, 等. 多发腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(1): 22-26. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.001.
- [32] Zhang X, Lei Y, Zhou H, et al. The role of PKM2 in multiple signaling pathways related to neurological diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(8): 5002-5026. DOI: 10.1007/s12035-023-03901-y.
- [33] An Y, Cao Z, Du Y, et al. SERPINA3: A novel therapeutic target for diabetes-related cognitive impairment identified through integrated machine learning and molecular docking analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1947. DOI: 10.3390/ijms26051947.

(收稿日期: 2025-10-04)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.012

论著 · 临床

肝细胞肝癌组织 DAP3、PDCD10 表达与侵袭转移的相关性及预后评估价值

刘柯, 林川, 胡传飞, 潘天孟



基金项目: 四川省科技计划项目(2020SF0337)

作者单位: 646000 四川省宜宾市第一人民医院肿瘤科(刘柯、林川、胡传飞), 重症医学科(潘天孟)

通信作者: 刘柯, E-mail: liuke7856@163.com

【摘要】目的 探讨肝细胞肝癌(HCC)组织中死亡相关蛋白 3(DAP3)、程序性细胞死亡分子 10(PDCD10)表达水平及其与 HCC 侵袭转移指标的相关性,并评估二者预测 HCC 患者预后的价值。**方法** 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月宜宾市第一人民医院肿瘤科收治的 HCC 患者 148 例的组织标本。采用免疫组织化学法检测 DAP3、PDCD10 蛋白水平;实时荧光定量 PCR 检测 DAP3、PDCD10 mRNA 及侵袭转移基因 Snail、N-钙黏蛋白(N-cad)、E-钙黏蛋白(E-cad)mRNA 表达;Pearson 相关系数分析 HCC 组织中 DAP3、PDCD10 mRNA 表达与 Snail、N-cad、E-cad mRNA 表达的相关性;采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 回归模型分析 HCC 患者预后不良的影响因素。**结果** 癌组织 DAP3、PDCD10 蛋白阳性率高于癌旁组织($\chi^2/P = 126.058 / <0.001, 146.619 / <0.001$);与癌旁组织比较,HCC 组织 DAP3、PDCD10、Snail、N-cad mRNA 表达升高,E-cad mRNA 表达降低($t/P = 52.620 / <0.001, 48.361 / <0.001, 55.643 / <0.001, 39.695 / <0.001, 28.074 / <0.001$);HCC 癌组织 DAP3、PDCD10 mRNA 与 Snail、N-cad mRNA 表达呈正相关,与 E-cad mRNA 表达呈负相关(DAP3: $r/P = 0.668 / <0.001, 0.710 / <0.001, -0.654 / <0.001$;PDCD10: $r/P = 0.654 / <0.001, 0.698 / <0.001, -0.725 / <0.001$);中国肝癌分期(CNLC)Ⅱ~Ⅲ期的 HCC 患者癌组织中 DAP3、PDCD10 蛋白阳性率高于 I 期患者($\chi^2/P = 13.954 / <0.001, 4.913 / 0.027$);DAP3、PDCD10 阳性组 3 年总体生存率分别均低于阴性组(Log rank $\chi^2 = 18.270, 11.000, P$ 均 <0.001);CNLC 分期Ⅱ~Ⅲ期、DAP3 阳性、PDCD10 阳性是影响 HCC 患者预后不良的危险因素[HR(95% CI) = 1.603(1.167~2.202), 1.840(1.319~2.568), 1.775(1.275~2.473)]。**结论** HCC 癌组织中 DAP3、PDCD10 表达升高,二者与肿瘤的侵袭转移密切相关,可作为评估 HCC 预后的潜在生物标志指标。

【关键词】 肝细胞肝癌;死亡相关蛋白 3;程序性细胞死亡分子 10;侵袭转移;预后

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A

The expression of DAP3 and PDCD10 in hepatocellular carcinoma tissue and their correlation with invasion and metastasis genes and prognostic value Liu Ke*, Lin Chuan, Hu Chuanfei, Pan Tianmeng.* Department of Oncology, Yibin First People's Hospital, Sichuan, Yibin 646000, China

Funding program: Sichuan Provincial Science and Technology Plan Project (2020SF0337)

Corresponding author: Liu Ke, E-mail: liuke7856@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels of death-associated protein 3 (DAP3) and programmed cell death molecule 10 (PDCD10) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues, analyze their correlation with invasion and metastasis indicators, and evaluate their predictive value for the prognosis of HCC patients. **Methods** A total of 148 HCC tissue specimens surgically resected from the Department of Oncology, Yibin First People's Hospital from February 2020 to February 2022 were selected. Immunohistochemistry was performed to detect the protein expression levels of DAP3 and PDCD10. Quantitative real-time PCR was used to detect the mRNA expression of DAP3, PDCD10, and invasion and metastasis-related genes Snail, N-cadherin (N-cad), and E-cadherin (E-cad). The Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards regression model were used to identify independent factors affecting the prognosis of HCC patients. **Results** The positive rate of DAP3 in cancer tissues [70.27% (104/148) vs. 6.76% (10/148)] was significantly higher than that in adjacent tissues; the positive rate of PDCD10 in cancer tissues [74.32% (110/148) vs. 5.41% (8/148)] was also significantly higher than that in adjacent tissues ($\chi^2 = 126.058, 146.619$, both $P < 0.001$). The mRNA expression levels of DAP3, PDCD10, Snail, and N-cad were significantly increased in HCC cancer tissues, while E-cad mRNA expression was significantly decreased ($t = 52.620$,

48.361, 55.643, 39.695, 28.074, all $P < 0.001$). The mRNA expression of DAP3 and PDCD10 in HCC tissues was positively correlated with Snail and N-cad mRNA ($r = 0.668, 0.710; 0.654, 0.698$, all $P < 0.001$), and negatively correlated with E-cad mRNA expression ($r = -0.654, -0.725$, all $P < 0.001$). The protein expression of DAP3 and PDCD10 in HCC tissues from patients with CNLC stage II - III was significantly higher than that in patients with CNLC stage I ($\chi^2 = 13.954 / < 0.001, 4.913 / 0.027$). The 3-year overall survival rate of the DAP3-positive group was 34.62% (36/104), which was significantly lower than that of the DAP3-negative group (84.09%, 37/44) (Log-rank $\chi^2 = 18.270, P < 0.001$). The 3-year overall survival rate of the PDCD10-positive group was 37.27% (41/110), which was significantly lower than that of the PDCD10-negative group (84.21%, 32/38) (Log-rank $\chi^2 = 11.000, P = 0.001$). CNLC stage II - III, DAP3 positivity, and PDCD10 positivity were independent risk factors affecting the prognosis of HCC patients [HR(95% CI) = 1.603 (1.167-2.202), 1.840 (1.319-2.568), 1.775 (1.275-2.473)]. **Conclusion** The elevated expression of DAP3 and PDCD10 in HCC is closely associated with tumor invasion and metastasis, and these proteins may serve as potential biomarkers for evaluating the prognosis of HCC patients.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Death-associated protein 3; Programmed cell death molecule 10; Invasion and metastasis; Prognosis

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球常见恶性肿瘤之一, 该病起病隐匿, 早期常无明显症状, 致使多数患者确诊时已进展至中晚期, 总体预后不佳^[1-2]。死亡相关蛋白 3 (death-associated protein 3, DAP3) 是一种参与细胞凋亡调控的蛋白, 在线粒体介导的凋亡通路中具有重要作用^[2]。近年研究显示, DAP3 在胶质瘤、乳腺癌等多种肿瘤中表达异常, 并可促进癌细胞代谢重编程, 从而推动肿瘤增殖、侵袭与转移^[3-4]。程序性细胞死亡分子 10 (programmed cell death 10, PDCD10) 是一种高度保守的蛋白质, 含有典型的支架蛋白结构域, 参与细胞信号转导、血管生成及细胞黏附等过程^[5]。研究表明, PDCD10 在胶质瘤、肺癌等恶性肿瘤中表达上调, 能够通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路促进肿瘤增殖与转移, 因而被视为潜在的预后标志物^[6]。然而, DAP3、PDCD10 在 HCC 预后评估中的具体价值及其作用机制尚需深入探究。本研究旨在分析 DAP3、PDCD10 在 HCC 组织中的表达水平, 探讨其与 HCC 临床病理特征、侵袭转移及预后的相关性, 并评估二者作为 HCC 预后分子标志物的潜在价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月宜宾市第一人民医院肿瘤科收治的 HCC 患者 148 例的 HCC 组织标本, 患者中男 84 例, 女 64 例; 年龄 29~78 (64.16±9.17) 岁; 病程: 6~46 (14.21±5.26) d; 高血压 24 例, 糖尿病 11 例; 吸烟史 28 例, 饮酒史 19 例; 均无家族遗传史; 中国肝癌分期 (CNLC): I 期 63 例, II~III 期 85 例; Edmondson-Steiner 病理分级: I~II 级 69 例, III~IV 级 79 例; 肿瘤最大径: <5 cm 79 例, ≥5 cm 69 例; 术前甲胎蛋白: ≤400 μg/L 65 例, >400 μg/L 83 例; 乙肝表面抗原: 阳性 66 例, 阴性 82 例; 血管侵犯

57 例。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2020-006), 患者和/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术后组织病理学检查证实为肝细胞肝癌; ②具备完整且可获取的术前临床资料; ③接受初始根治性肝切除术; ④术前未接受任何抗肿瘤治疗。(2) 排除标准: ①其他类型肝脏肿瘤, 如混合型肝癌、胆管细胞癌或其他转移性肝癌; ②术前曾接受过任何形式的抗肿瘤治疗; ③术后 90 d 内因手术相关并发症死亡的患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 DAP3、PDCD10 蛋白检测: 收集 HCC 患者的癌组织及配对癌旁组织 (距癌边缘 >2 cm) 的石蜡包埋块。蜡块连续切片, 厚度为 4 μm, 60℃ 烘箱中烘烤过夜。组织切片经二甲苯 I、II 分别脱蜡 10 min, 然后经 100%、95%、85%、70% 的梯度乙醇各 5 min 至水化。EDTA 抗原修复缓冲液微波炉内进行高温抗原修复。滴加 3% H₂O₂ 溶液覆盖组织, 室温避光孵育 25 min。一抗孵育, 湿盒中 4℃ 过夜孵育。兔抗人 DAP3 多克隆抗体 (Abcam, 货号 ab302889, 稀释度 1:200); 兔抗人 PDCD10 单克隆抗体 (CST 公司, 货号 #9535, 稀释度 1:150)。滴加 HRP 标记的二抗聚合物 (北京中杉金桥公司, 货号 PV-9000), 室温孵育 30 min。DAB 显色 3 min, 苏木素复染, 乙醇脱水透明, 树胶封片。DAP3 和 PDCD10 蛋白主要定位于细胞质/细胞膜。采用半定量积分法评估染色强度和阳性细胞百分比。染色强度评分: 0 分 (无色), 1 分 (淡黄色), 2 分 (黄色), 3 分 (棕褐色)。阳性细胞百分比评分: 0 分 (<5%), 1 分 (6%~25%), 2 分 (26%~50%), 3 分 (51%~75%), 4 分 (76%~100%)。两项乘积 <2 分为阴性, ≥2 分为阳性。

1.3.2 DAP3、PDCD10 与侵袭转移基因 mRNA 表达检

测:取 HCC 癌组织和癌旁组织约 30 mg,使用组织匀浆器进行充分研磨裂解,加入 Trizol 试剂提取组织 RNA,NanoDrop 2000 分光光度计(Thermo Fisher Scientific, USA)检测 RNA 浓度与纯度,A260/A280 比值介于 1.8~2.0 之间为 RNA 纯度合格。取总 RNA 1 μg 进行逆转录反应,合成的 cDNA 于-20℃ 保存。以 cDNA 为模板,进行 qPCR 扩增反应。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计并合成。QuantStudio 5 实时荧光定量 PCR 系统购自美国 Applied Biosystems 公司。PrimeScript™ RT Master Mix 试剂盒购自日本 Takara 公司,货号 RR036A。反应体系(20 μl):TB Green Premix Ex Taq II (2×) 10 μl,PCR Forward/Reverse Primer(10 μmol/L)各 0.8 μl,cDNA 模板 2 μl,无 RNase 水 6.4 μl。引物序列见表 1。反应程序:预变性 95℃ 30 s,95℃ 5 s,60℃ 30 s,72℃ 34 s,共计 40 个循环。以 GAPDH 为内参,采用 2^{-ΔΔCt}法计算目的基因 mRNA 的相对表达水平。

表 1 DAP3、PDCD10 与侵袭转移基因 mRNA 引物序列

Tab.1 mRNA primer sequences of DAP3, PDCD10 and invasion and metastasis genes

基因	上游引物	下游引物
DAP3	5'-ACGAGGACTACCTGA-ACGAC-3'	5'-GTAGCCGCTCTGTG-CTCAC-3'
PDCD10	5'-TGGAGGAGCTGTCA-AGAAGG-3'	5'-CAGCACCTCGTAGTC-CTTGC-3'
Snail	5'-TGTACCGCTATGGTT-ACACTCG-3'	5'-GGCAGGGACAGTTGC-TTCT-3'
N-cad	5'-AGGGCAGAATCATCA-CGAAAGT-3'	5'-AGGGTCTCGATTGGA-TGGCA-3'
E-cad	5'-CGAGAGCTACACGTT-CACGG-3'	5'-GGGTGTCGAGGAAA-AATAGG-3'
GAPDH	5'-GGAGCGAGATCCCTC-CAAAT-3'	5'-GGCTGTGTCTACT-TCTCATGG-3'

1.3.3 随访情况:随访起点为患者接受根治性手术的日期,所有患者均接受规律门诊或电话随访,术后前 2 年每 3 个月随访 1 次,术后第 3 年每 6 个月随访 1 次,随访截止于 2025 年 3 月 1 日。详细记录患者生存状态、肿瘤复发或转移的部位、时间及死亡原因。总体生存期定义为从手术日期到因任何原因死亡之日或未次随访确认仍存活的日期。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用χ²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;Pearson 相关系数分析 HCC 癌组织中 DAP3、PDCD10 mRNA 表达与 Snail、N-cad、E-cad mRNA 表达的相关性;采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 回归模型分析 HCC 患者预后不良的影响因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 癌组织和癌旁组织 DAP3、PDCD10 蛋白水平比较 DAP3、PDCD10 阳性表达位于癌组织的细胞浆和细胞膜。癌组织中 DAP3 阳性率[70.27% (104/148)]高于癌旁组织[6.76% (10/148)];癌组织中 PDCD10 阳性率[74.32% (110/148)]高于癌旁组织[5.41% (8/148)],差异均有统计学意义(χ²/*P* = 126.058/<0.001,146.619/<0.001),见图 1。

2.2 HCC 癌组织中 DAP3、PDCD10 mRNA 表达与侵袭转移基因的表达及相关性 与癌旁组织比较,HCC 癌组织 DAP3、PDCD10、Snail、N-cad mRNA 表达均升高,E-cad mRNA 表达降低(*P*<0.01),见表 2。HCC 癌组织 DAP3、PDCD10 mRNA 表达与 Snail、N-cad mRNA 表达呈正相关,与 E-cad mRNA 表达呈负相关(DAP3:*r*/*P* = 0.668/<0.001、0.710/<0.001、-0.654/<0.001;PDCD10:*r*/*P* = 0.654/<0.001、0.698/<0.001、-0.725/<0.001)。

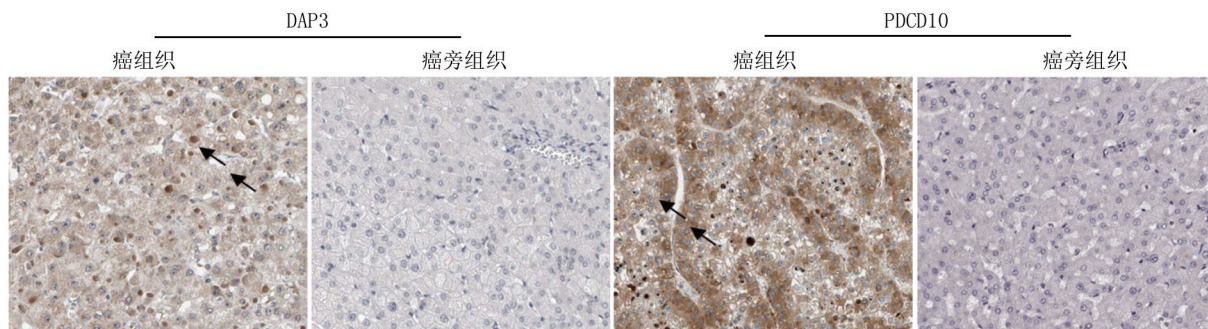


图 1 HCC 癌组织和癌旁组织 DAP3、PDCD10 蛋白表达比较(免疫组化,×200)

Fig.1 Expression of DAP3 and PDCD10 proteins in HCC cancer tissue and adjacent tissue

表 2 HCC 组织中 DAP3、PDCD10 与侵袭转移基因 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of mRNA expression of DAP3, PDCD10 and invasion and metastasis genes in HCC tissue

项目	癌旁组织 (n=148)	癌组织 (n=148)	t 值	P 值
DAP3	0.98±0.20	3.11±0.45	52.620	<0.001
PDCD10	0.89±0.22	2.67±0.39	48.361	<0.001
Snail	0.94±0.18	3.03±0.42	55.643	<0.001
N-cad	0.92±0.23	2.54±0.44	39.695	<0.001
E-cad	1.02±0.24	0.42±0.10	28.074	<0.001

2.3 DAP3、PDCD10 蛋白水平在不同临床/病理特征中的差异比较 CNLC 分期 II ~ III 期的 HCC 患者癌组织中 DAP3、PDCD10 蛋白阳性率高于 I 期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 3。

2.4 DAP3、PDCD10 蛋白对 HCC 患者预后的影响至随访结束时, HCC 患者 148 例中, 死亡 75 例, 生存 73 例, 3 年总体生存率为 49.32% (73/148)。DAP3、PDCD10 阳性组 3 年总体生存率分别为 34.62% (36/104)、37.27% (41/110), 均低于阴性组的 84.09% (37/44)、84.21% (32/38), 差异有统计学意义 (Log rank $\chi^2 = 18.270, 11.000, P$ 均 < 0.001)。

2.5 多因素 Cox 回归分析 HCC 预后不良的影响因素

以 HCC 患者预后不良为因变量 (赋值: 死亡为“1”; 生存为“0”), 以 CNLC 分期 (1 = II ~ III 期, 0 = I 期)、DAP3 蛋白 (1 = 阳性, 0 = 阴性)、PDCD10 蛋白 (1 = 阳性, 0 = 阴性) 为自变量, 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: CNLC 分期 II ~ III 期、DAP3 阳性、PDCD10 阳

性是 HCC 患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析 HCC 预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Cox regression analysis of risk factors for poor prognosis in HCC patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
CNLC 分期 II~III 期	0.472	0.162	8.489	<0.001	1.603	1.167~2.202
DAP3 阳性	0.610	0.170	12.875	<0.001	1.840	1.319~2.568
PDCD10 阳性	0.574	0.169	11.536	<0.001	1.775	1.275~2.473

3 讨论

目前, HCC 的预后评估主要依赖于临床病理分期系统, 但存在一定的局限性, 如对个体异质性的预测能力不足, 难以准确反映肿瘤的生物行为及其微环境特征^[7]。因此, 探索新的分子标志物, 以更精确地评估 HCC 的侵袭转移风险和预后, 已成为当前研究的热点。HCC 的侵袭转移是一个多步骤、多基因参与的复杂生物学过程, 涉及上皮-间质转化、细胞外基质降解、血管生成、细胞黏附能力丧失及免疫逃逸等多个环节^[8]。本研究通过 qRT-PCR 检测发现, DAP3、PDCD10 mRNA 表达与 Snail, N-cad mRNA 表达呈正相关, 与 E-cad mRNA 的表达呈负相关, 提示 DAP3、PDCD10 可通过调控这些关键分子, 参与 HCC 的侵袭转移进程。

DAP3 定位于线粒体, 包含核糖体 S5 结构域 2 和一个线粒体靶向序列, 作为线粒体核糖体小亚基的组成部分, 直接参与线粒体蛋白质的翻译合成。研究表

表 3 DAP3、PDCD10 蛋白水平在 148 例 HCC 患者不同临床/病理特征中的阳性率比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of differences in DAP3 and PDCD10 protein expression in different clinical/pathological features

项目	例数	DAP3 阳性	χ^2 值	P 值	PDCD10 阳性	χ^2 值	P 值
性别	男	84	64 (76.19)	3.259	0.071	65 (77.38)	0.951
	女	64	40 (62.50)			45 (70.31)	
年龄	<60 岁	68	44 (64.71)	1.864	0.172	46 (67.65)	2.939
	≥60 岁	80	60 (75.00)			64 (80.00)	
乙肝表面抗原	阳性	66	50 (75.76)	1.717	0.190	50 (75.76)	0.128
	阴性	82	54 (65.85)			60 (73.17)	
病理分级	I ~ II 级	69	45 (65.22)	1.580	0.209	49 (71.01)	0.742
	III ~ IV 级	79	59 (74.68)			61 (77.22)	
肿瘤最大径	<5 cm	79	51 (64.56)	2.648	0.104	55 (69.62)	1.965
	≥5 cm	69	53 (76.81)			55 (79.71)	
CNLC 分期	I 期	63	34 (53.97)	13.954	<0.001	41 (65.08)	4.913
	II ~ III 期	85	70 (82.35)			69 (81.18)	
术前甲胎蛋白	≤400 $\mu\text{g/L}$	65	42 (64.62)	1.774	0.183	44 (67.69)	2.671
	>400 $\mu\text{g/L}$	83	62 (74.70)			66 (79.52)	
血管侵犯	有	57	41 (71.93)	0.122	0.727	45 (84.00)	1.038
	无	91	63 (69.23)			65 (77.27)	

明,肺癌等恶性肿瘤中 DAP3 表达上调,通过调节线粒体功能,抑制活性氧的产生,增强能量代谢重编程,促进肿瘤细胞的过度增殖^[9]。本研究结果显示,DAP3 在 HCC 癌组织中的 mRNA 和蛋白水平均显著上调,这与 Yuan 等^[10]的研究结果一致。关于其表达上调的机制,目前研究认为主要涉及表观遗传调控异常。近年研究表明,DNA 低甲基化可能是 DAP3 在肿瘤中过表达的重要机制,DAP3 基因启动子区域呈现低甲基化状态,解除了对基因转录的抑制,导致其表达上调^[11]。本研究中,CNLC 分期 II ~ III 期的 HCC 癌组织 DAP3 阳性率较高,并且 DAP3 mRNA 表达与侵袭转移相关基因表达有关。分析其机制,DAP3 是转化生长因子 β 诱导的上皮间质转化的关键下游效应器。有学者报道,TGF- β 通过 Smad2/3 信号传导上调 DAP3 的表达,而 DAP3 的表达能增强 Smad 复合物的转录活性,上调 EMT 相关转录因子(如 Snail、ZEB1),进而抑制上皮标志物 E-cad,诱导间质标志物 N-cad 的表达,促进癌细胞迁移和侵袭^[12]。另外,DAP3 的高表达可通过抑制线粒体活性氧产生,维持线粒体功能完整性,增强癌细胞代谢,增强肿瘤细胞抗失巢凋亡、缺氧等应激环境下的生存优势,促进循环肿瘤细胞定植形成转移灶^[13]。本研究通过多因素 Cox 分析证实 DAP3 是影响 HCC 患者总体生存预后的独立危险因素。分析其原因,DAP3 作为线粒体核糖体的关键组分,其高表达能够促进 HCC 癌细胞高效组装氧化磷酸化相关蛋白复合物,以满足癌细胞快速增殖所需三磷酸腺苷等能量,增强肿瘤细胞的增殖、侵袭、抗凋亡和转移能力,导致更快的疾病进展和更差的临床结局。有学者发现,DAP3 高表达的癌细胞对铂类化疗药物耐药性显著增加,而敲除 DAP3 能够增加癌细胞对化疗药物的敏感性,继而改善患者的临床结局,降低肿瘤局部复发率^[14]。

PDCD10 蛋白具有 C 端 FAT 同源结构域,能够作为支架蛋白与信号蛋白相互作用形成 CCM 信号复合物,参与调控细胞凋亡、血管生成、细胞极性和细胞骨架重组等生物学过程^[15]。研究表明,PDCD10 通过结合并磷酸化 MST4 激酶,激活 Hippo 信号通路,导致癌细胞增殖、存活、迁移和管腔形成,促进肿瘤的发生^[16]。本研究结果显示,PDCD10 在 HCC 癌组织中的表达显著上调,这与既往研究结果相似,为 PDCD10 的促癌作用提供了坚实的临床数据支撑^[17],值得注意的是,有极少数研究在特定背景下报道了 PDCD10 的抑癌功能^[15],这可能与其复杂的相互作用网络有关。HCC 中 PDCD10 表达上调的机制可能与缺氧诱导因子-1 α 对 PDCD10 的转录激活有关。研究发现,肿瘤

微环境中的缺氧状态可激活缺氧诱导因子-1 α ,其能结合到 PDCD10 的启动子区域,促进其转录表达,从而适应缺氧环境并促进血管生成^[18]。本研究发现,CNLC 分期 II ~ III 期 HCC 癌组织中 PDCD10 表达上调。研究表明,PDCD10 的表达上调能够破坏血管内皮细胞和上皮细胞的连接完整性,降低 E-cad 的表达,促进癌细胞上皮间质转化,增强细胞的迁移和侵袭能力^[19]。本研究也证实,HCC 中 PDCD10 表达与侵袭转移相关基因表达有关。有研究表明,PDCD10 直接结合蛋白磷酸酶 2A 的催化亚基并增加其酶活性,导致 YAP 蛋白的去磷酸化,促进 Hippo 通路下游效应分子 YAP/TAZ 的核易位,以及促增殖和促迁移基因的转录,增强癌细胞的迁移、侵袭能力^[17]。本研究证实,PDCD10 阳性表达是 HCC 患者总体生存预后的独立危险因素。分析其机制,PDCD10 通过促进侵袭转移相关基因的表达,增强肝癌细胞的增殖、侵袭、转移和血管生成能力,导致肿瘤易发生肝内播散和远处转移,从而导致术后复发和生存期缩短^[20-23]。此外,HeLa 细胞中 PDCD10 的过表达还能降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3/7 活性,而 siRNA 下调癌细胞中 PDCD10 的表达能使对阿霉素耐药的 MCF7 细胞重新致敏,提示 PDCD10 是逆转癌症耐药性的新靶点^[24]。

4 结 论

综上所述,DAP3 与 PDCD10 在 HCC 癌组织中的 mRNA 和蛋白水平均显著上调,DAP3、PDCD10 的表达与 Snail、N-cad mRNA 表达呈正相关,与 E-cad mRNA 表达呈负相关,提示二者可能通过增强癌细胞迁移与侵袭能力,共同驱动 HCC 的侵袭转移进程。本研究在 HCC 中揭示了 DAP3、PDCD10 作为独立不良预后标志物的重要角色,有助于对 HCC 患者进行精准预后分层。对于 DAP3、PDCD10 高表达的高危 HCC 患者,术后应接受更密切的随访监测,并进行积极的辅助治疗。检测 HCC 组织中 DAP3 与 PDCD10 的表达水平,有助于更精准地识别高复发转移风险的患者群体,从而为临床进行个体化辅助治疗决策提供重要的分子依据。本研究是一项单中心研究,未来将设计多中心、大规模的前瞻性队列研究验证 DAP3 和 PDCD10 作为 HCC 预后生物标志物的可靠性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘柯:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;林川:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;胡腾飞:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;潘天孟:分析试验数据,进行统计学分析

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] 罗一菠,贺娜娜,何杰宇,等. 基于模型平均法的肝癌预后模型研究[J]. *中国卫生统计*, 2025, 42(3):369-377, 381. DOI: 10.11783/j.issn.1002-3674.2025.03.010.
- [3] Song H, Liu H, Wang X, et al. Death-associated protein 3 in cancer-discrepant roles of DAP3 in tumours and molecular mechanisms[J]. *Front Oncol*, 2023,13(8):1323-1331. DOI: 10.3389/fonc.2023.1323751.
- [4] 王文龙,孔庆志,卢宏达,等. 基于多种生物信息学数据库探究 DAP3 基因在乳腺癌中的表达意义及鸦胆子苦素 D 的干预研究[J]. *康复学报*, 2019, 29(2):37-43. DOI: 10.3724/SP.J.1329.2019.02037.
- [5] 杨思勤,柯钟灵,王勇,等. PDCD10 基因新发突变相关脑海绵状血管瘤的临床特点及遗传学分析[J]. *福建医科大学学报*, 2025, 59(4):272-276. DOI:10.3969/j.issn.1672-4194.2025.04.011.
- [6] 丁朋,陈旭,刘苏来,等. PDCD10 基因的生物学功能及其在肿瘤中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2025, 33(4):683-689. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2025.04.021.
- [7] 高旭彤,陈丹,李琳,等. 肝细胞肝癌组织中分子伴侣蛋白 CCT4、CCT8 表达及临床预后价值研究[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(2):134-139. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.002.
- [8] Zhang HF, Gao X, Wang X, et al. The mechanisms of renin-angiotensin system in hepatocellular carcinoma: From the perspective of liver fibrosis, HCC cell proliferation, metastasis and angiogenesis, and corresponding protection measures[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021,141(6):1118-1128. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111868.
- [9] Sato Y, Yoshino H, Kashiwakura I, et al. DAP3 is involved in modulation of cellular radiation response by RIG-I-like receptor agonist in human lung adenocarcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(1):420. DOI: 10.3390/ijms22010420.
- [10] Yuan LX, Yue ZQ, Ma QR, et al. Identification of DAP3 as candidate prognosis marker and potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2025, 16(5):1528-1538. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1528853.
- [11] Liu X, Xi R, Du X, et al. DNA methylation of microRNA-365-1 induces apoptosis of hair follicle stem cells by targeting DAP3[J]. *Noncoding RNA Res*, 2024,9(3):901-912. DOI: 10.1016/j.nrcma.2024.03.001.
- [12] Tan S, Zhang X, Guo X, et al. DAP3 promotes mitochondrial activity and tumour progression in hepatocellular carcinoma by regulating MT-ND5 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2024,15(7):540-552. DOI: 10.1038/s41419-024-06912-2.
- [13] Hu D, Yang Q, Xian H, et al. Death-associated protein 3 triggers intrinsic apoptosis via Miro1 upon inducing intracellular calcium changes[J]. *MedComm* (2020), 2025, 6(5):7021-7034. DOI: 10.1002/mco2.70214.
- [14] Sui L, Zeng J, Zhao H, et al. Death associated protein-3 (DAP3) and DAP3 binding cell death enhancer-1 (DELE1) in human colorectal cancer, and their impacts on clinical outcome and chemoresistance[J]. *Int J Oncol*, 2023,62(1):5455-5467. DOI: 10.3892/ijo.2022.5455.
- [15] Valentino M, Dejana E, Malinverno M. The multifaceted PDCD10/CCM3 gene[J]. *Genes Dis*, 2021,8(6):798-813. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.12.008.
- [16] Sun N, Li C, Teng Y, et al. Pan-cancer analysis on the oncogenic role of programmed cell death 10[J]. *J Oncol*, 2022,20(2):1242-1458. DOI: 10.1155/2022/1242658.
- [17] Sun B, Zhong FJ, Xu C, et al. Programmed cell death 10 promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma via PP2Ac-mediated YAP activation[J]. *Cell Death Dis*, 2021,12(9):849-862. DOI: 10.1038/s41419-021-04139-z.
- [18] Fusco C, Nardella G, Di Filippo L, et al. transcriptome analysis reveals altered expression of genes involved in hypoxia, inflammation and immune regulation in pdc10-depleted mouse endothelial cells[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(6):961-972. DOI: 10.3390/genes13060961.
- [19] Xu K, Fei W, Huo Z, et al. PDCD10 promotes proliferation, migration, and invasion of osteosarcoma by inhibiting apoptosis and activating EMT pathway[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(2):1673-1684. DOI: 10.1002/cam4.5025.
- [20] Zhou Q, Breitkopf-Heinlein K, Gaitantzi H, et al. PDCD10 promotes the tumor-supporting functions of TGF-beta in pancreatic cancer[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2024,138(18):1111-1129. DOI: 10.1042/CS20240450.
- [21] 井丽君,张敏,魏雪,等. 肝细胞肝癌中 DDX24、TRIP12 表达与上皮间质转化及临床预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(6):646-652. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.002.
- [22] 张彤,平胜,李贞贞,等. 肝细胞肝癌患者长链非编码 RNA SH3BP5-AS1 和微小 RNA-6838-5p 的表达及临床意义研究[J]. *中国医药*, 2025, 20(7):1031-1036. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.07.014.
- [23] 梁萌,陈可和,曹宇华,等. 肝癌早期复发相关生物标志物筛选及对患者预后预测的意义[J]. *中国临床新医学*, 2025, 18(3):285-291. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806.2025.03.09.
- [24] Urfali-Mamatoglu C, Kazan HH, Gündüz U. Dual function of programmed cell death 10 (PDCD10) in drug resistance[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101(6):129-136. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.02.020.

(收稿日期:2025-10-19)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.013

论著 · 临床

血清 M-CSF、ICAM-1 对儿童腹部手术后发生肠粘连并发肠梗阻的预测价值

刘博, 王桂琦, 程婷婷, 谷敬锋, 张建, 冯峰



基金项目: 河北省卫生健康委医学科学研究课题计划项目(20231072)

作者单位: 253800 河北衡水, 衡水市第八人民医院胃肠外科(刘博); 050000 石家庄, 河北医科大学第一医院普外科

(王桂琦、程婷婷、谷敬锋、张建、冯峰);

通信作者: 冯峰, E-mail: 2449485362@qq.com

【摘要】目的 探讨血清巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平对行儿童腹部手术后发生肠粘连并发肠梗阻的预测价值。**方法** 选取2023年1月—2024年6月河北医科大学第一医院收治的行儿童腹部手术后发生肠粘连的患儿152例为肠粘连组,根据影像学检查结果将患儿分为肠梗阻亚组50例和非肠梗阻亚组102例,另选取同期于医院行健康体检的儿童50例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清M-CSF、ICAM-1水平;Pearson相关系数分析肠粘连并发肠梗阻患儿血清M-CSF、ICAM-1水平与炎性指标[白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)]的相关性;多因素Logistic回归分析行儿童腹部手术后肠粘连患儿并发肠梗阻的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清M-CSF、ICAM-1水平对肠粘连患儿发生术后肠梗阻的预测效能。**结果** 肠粘连组血清M-CSF、ICAM-1水平高于健康对照组($t/P=11.152/<0.001, 8.701/<0.001$);肠粘连患儿的肠梗阻发生率为32.89%(50/152),肠梗阻亚组血清WBC、CRP、PCT、M-CSF、ICAM-1水平均高于非肠梗阻亚组($t/P=13.816/<0.001, 34.123/<0.001, 19.216/<0.001, 2.590/0.010, 6.609/<0.001$);肠粘连并发肠梗阻患儿血清M-CSF、ICAM-1水平分别与炎性指标WBC、CRP、PCT呈显著正相关(M-CSF; $r/P=0.683/0.013, 0.701/0.008, 0.782/0.027$;ICAM-1; $r/P=0.659/0.024, 0.712/0.011, 0.747/0.003$);WBC高、CRP高、PCT高、M-CSF高、ICAM-1高是行儿童腹部手术后肠粘连患儿并发肠梗阻的独立危险因素[OR(95%CI)=1.317(1.233~3.989)、2.429(1.506~4.038)、1.103(0.738~2.899)、3.351(2.086~5.837)、3.271(1.894~4.814)];血清M-CSF、ICAM-1水平单独及二者联合预测术后肠粘连患儿发生肠梗阻的曲线下面积(AUC)分别为0.694、0.752、0.820,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=1.991/0.046, 1.982/0.048$)。 **结论** 行儿童腹部手术后发生肠粘连并发肠梗阻的患儿血清M-CSF、ICAM-1均升高,二者联合检测对肠粘连并发肠梗阻具有较高的预测价值。

【关键词】 肠粘连;肠梗阻;巨噬细胞集落刺激因子;细胞间黏附分子-1;儿童**【中图分类号】** R726.1 **【文献标识码】** A

Predictive value of serum M-CSF and ICAM-1 for adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery in children

Liu Bo*, Wang Guiqi, Cheng Tingting, Gu Jingfeng, Zhang Jian, Feng Feng.* Department of Gastrointestinal Surgery, The Eighth People's Hospital of Hengshui, Hebei, Hengshui 253800, China

Funding program: Hebei Provincial Health Commission Medical Science Research Project (20231072)

Corresponding author: Feng Feng, E-mail: 2449485362@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of serum macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) levels for postoperative adhesive intestinal obstruction in children. **Methods**A total of 152 pediatric patients with intestinal adhesions after abdominal surgery who were admitted to the Department of General Surgery of the First Hospital of Hebei Medical University from January 2023 to June 2024 were enrolled. Based on imaging findings from upright abdominal radiographs, abdominal ultrasonography, and computed tomography (CT), patients were divided into an intestinal obstruction subgroup ($n=50$) and a non-obstruction subgroup ($n=102$). In addition, 50 age- and sex-matched healthy children who underwent physical examinations during the same period were included as the healthy control group. Fasting venous blood samples were collected from all participants, and serum levels of M-CSF and ICAM-1 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson correlation analysis was performed to evaluate the re-

relationships between serum M-CSF and ICAM-1 levels and inflammatory indicators, including white blood cell (WBC) count, C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT). Multivariate logistic regression analysis was used to identify independent risk factors for postoperative adhesive intestinal obstruction. Receiver operating characteristic (ROC) curves were generated to assess the predictive performance of serum M-CSF and ICAM-1 levels. **Results** Serum M-CSF and ICAM-1 levels were significantly higher in the adhesive intestinal obstruction group than in the healthy control group (M-CSF: $t=11.152$, $P<0.001$; ICAM-1: $t=8.701$, $P<0.001$). The incidence of intestinal obstruction among the 152 patients with adhesions was 32.89% (50/152). The intestinal obstruction subgroup showed significantly higher WBC, CRP, and PCT levels compared with the non-obstruction subgroup (WBC: $t=13.816$, $P<0.001$; CRP: $t=34.123$, $P<0.001$; PCT: $t=19.216$, $P<0.001$). Pearson correlation analysis indicated that serum M-CSF levels were positively correlated with WBC ($r=0.683$, $P=0.013$), CRP ($r=0.701$, $P=0.008$), and PCT ($r=0.782$, $P=0.027$), while serum ICAM-1 levels were positively correlated with WBC ($r=0.659$, $P=0.024$), CRP ($r=0.712$, $P=0.011$), and PCT ($r=0.747$, $P=0.003$). Multivariate logistic regression analysis revealed that elevated WBC, CRP, and PCT levels were independent risk factors for postoperative adhesive intestinal obstruction [WBC: $OR=1.317$, 95% $CI(1.233-3.989)$; CRP: $OR=2.429$, 95% $CI(1.506-4.038)$; PCT: $OR=1.103$, 95% $CI(0.738-2.899)$]. The area under the ROC curve (AUC) for M-CSF, ICAM-1, and their combined detection in predicting adhesive intestinal obstruction was 0.694, 0.752, and 0.820, respectively. The AUC of the combined detection was higher than that of either marker alone. **Conclusion** Serum M-CSF and ICAM-1 levels are elevated in children with postoperative adhesive intestinal obstruction and are associated with disease severity. Combined detection of these two biomarkers provides a higher predictive value for the occurrence of postoperative adhesive intestinal obstruction than individual testing.

【Key words】 Intestinal adhesion; Intestinal obstruction; Macrophage colony-stimulating factor; Intercellular adhesion molecule-1; Children

小儿肠梗阻在临床上十分常见,并且其发生率呈明显上升趋势^[1]。儿童肠梗阻最常见的类型是粘连性肠梗阻,即患儿在腹部手术后出现肠粘连,进而引起肠内容物通过障碍。患有粘连性肠梗阻的患儿通常表现为腹痛、呕吐、腹胀及停止排便等临床症状。若未能得到及时有效的治疗,患儿可能出现感染、脱水、电解质紊乱,随着病情进展,甚至可发展为感染中毒性休克或多脏器功能衰竭,危及生命。目前,尚缺乏能够预测儿童粘连性肠梗阻发生的血清标志物,因此,通过检测血清相关标志物,及早发现具有粘连性肠梗阻倾向的患儿,实现早诊断、早治疗,对于提高患儿的早期诊断率和治愈率具有重要意义^[2]。寻找一种可用于早期筛查和诊断儿童粘连性肠梗阻的方法,能为临床诊断提供准确依据,并辅助治疗方案的制定。目前,行儿童腹部手术后肠粘连并发肠梗阻患儿的血清巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)水平及其临床意义尚不明确。本研究通过分析肠粘连并发肠梗阻患儿血清中 M-CSF、ICAM-1 水平,以期发现准确度更高的血液指标,从而为降低临床误诊率提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 1 月—2024 年 6 月河北医科大学第一医院收治的行儿童腹部手术后发生肠粘连的患儿 152 例为肠粘连组,其中男 77 例,女 75 例,

年龄 6~12(9.28 ± 1.03)岁,体质指数(BMI) 18.21~23.86(21.56 ± 2.36) kg/m^2 。根据影像学检查结果将患儿分为肠梗阻亚组 50 例和非肠梗阻亚组 102 例。另选取同期于医院行健康体检的儿童 50 例为健康对照组,其中男 24 例,女 26 例,年龄 7~13(9.31 ± 1.12)岁, BMI 18.68~24.31(21.68 ± 2.21) kg/m^2 。肠粘连组与健康对照组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案已通过河北医科大学第一医院伦理委员会审查批准(20220543),受试儿童监护人知情同意并自愿签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:肠管内可见液气平,扩张肠管与正常管径肠管之间的移行带,移行带如果没有发现肠套叠、肠扭转等明确病变,则诊断为粘连性肠梗阻。(2)排除标准:患儿无腹部压痛、反跳痛及肌紧张等腹膜炎的表现,无肠壁增厚,无肠壁强化减弱、局限性肠系膜水肿等肠缺血表现。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集所有受试儿童性别、年龄、BMI 及肠粘连患儿炎性指标[白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)]等。

1.3.2 血清 M-CSF、ICAM-1 水平检测:于肠粘连患儿入院时及健康受试儿童体检当日采集空腹肘静脉血 5 ml,样本经离心处理,收集血清备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 M-CSF(上海研玘生物技术有限公司,货号:YQ-53038K)、ICAM-1(武汉菲恩生物

科技公司,货号:EH2197)水平,具体操作严格依据试剂盒说明书执行。使用美国赛默飞公司生产的 Multiskan GO 型酶标仪读取吸光度值,并据此计算各样本目标物浓度。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)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;采用 Pearson 相关系数分析肠粘连并发肠梗阻患儿血清 M-CSF、ICAM-1 水平与炎性指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析行儿童腹部手术后肠粘连患儿并发肠梗阻的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 M-CSF、ICAM-1 水平对肠粘连患儿发生术后肠梗阻的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 M-CSF、ICAM-1 水平比较 肠粘连组血清 M-CSF、ICAM-1 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与肠粘连组血清 M-CSF、ICAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum M-CSF and ICAM-1 levels between healthy control group and intestinal adhesion group in children

组别	例数	M-CSF($\mu\text{g/L}$)	ICAM-1(ng/L)
健康对照组	50	0.55 \pm 0.19	216.59 \pm 55.34
肠粘连组	152	1.19 \pm 0.36	316.09 \pm 58.99
<i>t</i> 值		11.152	8.701
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组临床资料比较 152 例肠粘连患儿的肠梗阻发生率为 32.89%(50/152)。肠梗阻亚组血清 WBC、CRP、PCT、M-CSF、ICAM-1 水平均高于非肠梗阻亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 非肠梗阻亚组与肠梗阻亚组肠粘连患儿临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between intestinal obstruction subgroup and non-obstruction subgroup in children

项目	非肠梗阻亚组 (<i>n</i> = 102)	肠梗阻亚组 (<i>n</i> = 50)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	50(49.02)	27(54.00)	0.333	0.564
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	9.89 \pm 1.05	9.28 \pm 1.03	3.401	0.102
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	22.31 \pm 2.08	21.56 \pm 2.36	1.912	0.086
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	9.12 \pm 2.16	16.05 \pm 3.21	13.816	<0.001
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	8.03 \pm 1.32	36.33 \pm 5.66	34.123	<0.001
PCT($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.03 \pm 0.01	0.56 \pm 0.04	19.216	<0.001
M-CSF($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.74 \pm 0.36	1.03 \pm 0.27	2.590	0.010
ICAM-1($\bar{x} \pm s$, ng/L)	234.35 \pm 35.72	326.77 \pm 8.72	6.609	<0.001

2.3 血清 M-CSF、ICAM-1 水平与炎性指标的相关性

Pearson 相关分析显示,肠粘连并发肠梗阻患儿血清 M-CSF、ICAM-1 水平分别与炎性指标 WBC、CRP、PCT 呈显著正相关($P < 0.01$),见表 3。

表 3 肠粘连并发肠梗阻患儿血清 M-CSF、ICAM-1 水平与炎性指标的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis between serum M-CSF, ICAM-1 levels and inflammatory indicators in children of intestinal obstruction subgroup

项目	M-CSF		ICAM-1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
WBC	0.683	0.013	0.659	0.024
CRP	0.701	0.008	0.712	0.011
PCT	0.782	0.027	0.747	0.003

2.4 多因素 Logistic 回归分析行儿童腹部手术后肠粘连患儿并发肠梗阻的影响因素 肠粘连患儿是否并发肠梗阻作为因变量(赋值:并发 = 1,未并发 = 0),将表 2 中 $P < 0.05$ 项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:WBC 高、CRP 高、PCT 高、M-CSF 高、ICAM-1 高是行儿童腹部手术后肠粘连患儿并发肠梗阻的独立危险因素($P < 0.05$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析行儿童腹部手术后肠粘连患儿并发肠梗阻的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing intestinal obstruction in children with postoperative intestinal adhesion

项目	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
WBC 高	0.366	0.128	13.881	0.036	1.317	1.233 ~ 3.989
CRP 高	0.419	0.112	12.899	0.024	2.429	1.506 ~ 4.038
PCT 高	0.292	0.136	14.363	0.010	1.103	0.738 ~ 2.899
M-CSF 高	0.481	0.112	12.122	<0.001	3.351	2.086 ~ 5.837
ICAM-1 高	0.439	0.126	12.309	<0.001	3.271	1.894 ~ 4.814

2.5 血清 M-CSF、ICAM-1 水平对肠粘连患儿发生术后肠梗阻的预测效能 绘制血清 M-CSF、ICAM-1 水平单独及二者联合预测术后肠粘连患儿发生肠梗阻的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 M-CSF、ICAM-1 水平单独及二者联合预测术后肠粘连患儿发生肠梗阻的 AUC 分别为 0.694、0.752、0.820,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P = 1.991/0.046$ 、 $1.982/0.048$),见表 5、图 1。

3 讨论

在儿科患者中,腹部手术是导致肠粘连的首要因素。大型临床研究显示,高达 93% 的腹部手术患儿术

表 5 血清 M-CSF、ICAM-1 水平对术后肠粘连患儿发生肠梗阻的预测效能

Tab.5 Predictive efficacy of serum M-CSF, ICAM-1 levels and their combination for intestinal obstruction in children with intestinal adhesion

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
M-CSF	0.840 μg/L	0.694	0.546~0.843	0.800	0.800	0.600
ICAM-1	309.765 ng/L	0.752	0.608~0.897	0.767	0.867	0.634
二者联合		0.820	0.708~0.932	0.633	1.000	0.633

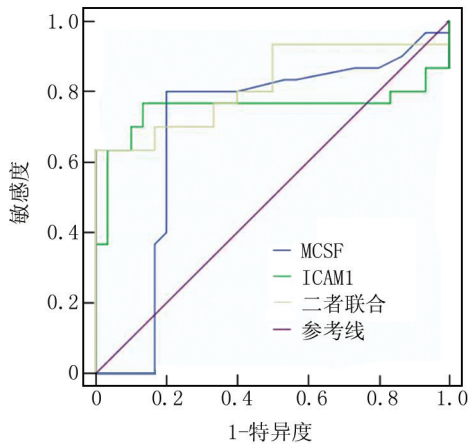


图 1 血清 M-CSF、ICAM-1 水平预测术后肠粘连患儿并发肠梗阻的 ROC 曲线

Fig.1 Receiver operating characteristic(ROC) curve of serum M-CSF, ICAM-1 and their combination for predicting intestinal obstruction in children with intestinal adhesion

后会发不同程度的肠粘连^[3]。从本质上讲,粘连是机体应对创伤和启动愈合的免疫生理反应的一部分。手术过程中,诸如肠管长时间暴露、操作不当造成的组织损伤、创面过大、术野渗血或术后腹腔感染等因素,均可诱发局部炎性反应,导致富含纤维蛋白原的炎性渗出液产生^[4]。在病理生理学层面,这些渗出的纤维蛋白原被激活,转化为不溶性纤维蛋白,沉积于受损的腹膜或脏器浆膜表面,形成将相邻组织暂时黏附在一起的“胶状”物质,临床常称之为“脓苔”^[5]。此阶段的粘连质地较脆,通常易于钝性分离。然而,若未及时干预,约术后 1 周左右,成纤维细胞开始侵入并增殖于纤维蛋白网架中,分泌胶原等细胞外基质,逐步将疏松的纤维蛋白性粘连转化为坚韧的纤维性粘连组织。此时的粘连紧密且富含新生血管,强行分离易导致出血。值得注意的是,粘连形成的初始形态多表现为广泛而非薄的膜状粘连^[6]。虽然膜状粘连本身可能已限制肠管活动度并影响肠内容物通过,但其主要风险在于

后续的演变:随时间推移,在肠蠕动等机械力作用下,膜状粘连可逐渐收缩、增厚,演变为粗大坚韧的束带样粘连(条索状粘连)。这些条索状粘连为灾难性的并发症埋下隐患,患儿随时可能因肠袢陷入索带形成内疝,或以索带为支点发生肠管扭转,最终导致绞窄性肠梗阻^[7]。此种急腹症若未得到及时救治,肠管血运受阻可迅速进展为坏死、穿孔,严重威胁患儿生命安全^[8]。高分辨率 CT、腹部彩色超声及立位腹部 X 线片等检查方法和手段在儿童肠梗阻的诊断方面发挥着越来越重要的作用,但在检查中患儿需经历放射线照射,家长对此常有顾虑和担心^[9]。因此,急需一种能够有效且实用地预测儿童腹部手术后发生粘连性肠梗阻的检验方法,从而为儿童肠粘连的早期发现与早期治疗提供有力帮助,并显著提高儿童粘连性肠梗阻的诊断率^[10]。

小儿肠梗阻一般为机械性肠梗阻,是机械性原因引起的肠内容物通过不畅^[11]。其临床表现为腹痛、呕吐、腹胀、停止排气排便等。小儿肠梗阻的发病率占小儿急腹症的第三位(仅次于阑尾炎与肠套叠),但病死率占第一位^[12]。小儿机械性肠梗阻包括多种类型,其中最主要的为粘连性肠梗阻。诊断粘连性肠梗阻需同时具备 2 个条件^[13]:第一,存在机械性肠梗阻;第二,梗阻的原因是腹腔内粘连。由此可见,粘连是引起机械性肠梗阻的梗阻点^[14]。

肠粘连的原因主要包括以下几个方面^[15]:一是腹部手术后粘连;二是继发性粘连;此类粘连主要继发于腹腔内感染(如阑尾炎、腹膜炎)或物理性创伤,其核心病理改变为局部组织修复过程中过度的纤维瘢痕组织形成;三是炎性浸润性粘连,此类粘连形成于持续的炎性反应过程中(例如阑尾脓肿形成期、异物刺激或恶性肿瘤浸润)^[16],其特点是粘连区域内伴随显著的炎性反应,包括局部血管扩张充血、炎性细胞浸润及关键的纤维蛋白渗出与沉积,这些共同构成了粘连的物质基础^[17];四是发育源性粘连,此类粘连源于胚胎期发育异常或宫内事件(如胎粪性腹膜炎遗留的粘连、美克尔憩室相关的纤维索带、肠系膜先天性缺损等)^[18],这些先天存在的结构异常通常无明显症状,但具有潜在风险,可在特定条件下(如肠蠕动异常)诱发内疝形成或肠管绞窄梗阻^[19]。

与腹腔粘连相关的血清标志物具有检测方便、快捷、敏感度高、检测费用低等优点,并且可准确地反映腹腔粘连的发生、发展过程,因而现在已成为重要的辅助检查方法^[20]。炎性反应是引起儿童粘连性肠梗阻的一个重要原因,而 M-CSF 是炎性反应的敏感标志

物^[21]。M-CSF 是一种多肽类激素样造血生长因子,在炎症反应中由损伤的内皮细胞所释放,其在炎症反应的发生、发展过程中起着重要作用^[22]。M-CSF 还是一种炎症反应中的介质,可增强巨噬细胞杀伤肿瘤细胞及病原微生物的作用,对机体免疫力具有调节作用^[23]。

本研究中,血清 M-CSF 高是影响术后肠粘连患儿并发肠梗阻的危险因素^[24]。分析其原因:M-CSF 主要由单核细胞、内皮细胞和成纤维细胞产生,主要作用是促进单核巨噬细胞的增殖、分化和存活。M-CSF 通过促进单核巨噬细胞的增殖、分化和存活,显著增加局部巨噬细胞数量及活性。活化的巨噬细胞释放促炎因子加剧炎症反应,破坏腹膜完整性,启动纤维化进程。巨噬细胞释放的 TGF- β 、PDGF 等因子能刺激成纤维细胞增殖及胶原合成,导致粘连组织过度形成。M-CSF 的持续升高可能延长这一过程,形成致密纤维束,增加肠道结构扭曲风险。同时,M-CSF 可能促进新生血管形成,为纤维化提供营养支持,进一步稳固粘连组织。此外,M-CSF 延长巨噬细胞存活时间,使炎症反应无法及时消退,导致修复过程紊乱;异常修复可能形成广泛粘连,干扰肠道正常蠕动和内容物通过。因此,M-CSF 参与并促进了肠粘连患者肠梗阻的发生发展,是一种新的肠粘连并发肠梗阻的血清标志物。

ICAM-1 作为黏附因子的重要成员,是免疫球蛋白超家族的一种,它是具有多种免疫调节功能的细胞因子,主要由血管内皮细胞分泌。ICAM-1 以黏附分子形态存在,在机体中不仅对细胞间黏附程度具有促进作用,还能参与机体内炎症反应过程^[25]。本研究中,血清 ICAM-1 高是影响肠粘连患儿并发肠梗阻的危险因素。ICAM-1 是内皮细胞和免疫细胞表面表达的关键黏附分子,通过与白细胞表面的整合素结合,促进中性粒细胞、单核细胞等向炎症反应部位迁移^[26-30]。其升高会加剧局部炎症细胞浸润,释放促炎因子,导致腹膜或肠壁持续性炎症反应,破坏组织稳态。ICAM-1 介导的细胞间黏附可能直接导致受损腹膜或肠壁的正常修复。例如,成纤维细胞或间皮细胞过度表达 ICAM-1,可能通过与其他细胞的异常黏附,扰乱正常组织结构。ICAM-1 表达升高可诱导血管内皮细胞活化,增加血管通透性,导致血浆蛋白渗出和局部水肿,进一步加重炎症反应和纤维化。ICAM-1 可能通过炎症信号影响肠道平滑肌细胞功能,导致肠道蠕动紊乱,增加机械性梗阻风险。

本研究结果显示,肠粘连组患儿血清 M-CSF、ICAM-1 水平高于健康对照组,且二者联合检测的效能

明显优于各自单独预测效能,提示联合检测 M-CSF、ICAM-1 有助于更全面地评估腹部手术后肠粘连患儿是否并发肠梗阻。

4 结 论

综上所述,M-CSF、ICAM-1 与肠粘连患儿的炎症反应密切相关,肠粘连并发肠梗阻的患儿血清 M-CSF、ICAM-1 均升高,二者均与 WBC、CRP、PCT 呈正相关,且参与肠梗阻的发生发展过程。患儿入院后血清 M-CSF、ICAM-1 的检测具有很好的早期预测价值,两者均可辅助诊断早期粘连性肠梗阻,并且联合检测两项指标可明显提高预测效能,以该类指标为基础的综合评价系统可以应用于预测患儿术后发生粘连性肠梗阻的概率,对儿童腹部手术后粘连性肠梗阻的早期筛查具有重要的临床意义。但本研究仍存在部分不足,如样本数量较少、为单中心研究,可能对数据的准确性产生倚倚,后期仍需进一步采用多中心、大样本临床试验深入分析上述血清标志物对粘连性肠梗阻患儿预后的影响,并且在病因层面进行高质量研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘博:研究构思与设计,试验操作,数据整理与分析,撰写论文初稿;王桂琦:提供关键试验资料,审阅并修改论文;程婷婷:进行试验操作、收集数据;谷敬锋:绘制图表;张建:进行统计学分析;冯峰:把控研究方向,提供技术支持,论文终审

参考文献

- [1] 肖田,曹匡纬,余运,等. 不同手术时机治疗小儿肠梗阻的临床效果及对患儿血清二胺氧化酶和 D-乳酸水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(4): 653-656. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2023.04.020.
- [2] Zeng X, Lian N, Wang X, et al. Abnormal anatomical landmarks: The guide points of laparoscopic Ladd's surgery for neonatal congenital intestinal malrotation [J]. Surg Endosc, 2025, 39(7): 4386-4391. DOI: 10.1007/s00464-025-11764-8.
- [3] Hakanson CA, Fredriksson F, Lilja HE. Paediatric adhesive small bowel obstruction is associated with a substantial economic burden and high frequency of postoperative complications [J]. J Pediatr Surg, 2023, 58(11): 2249-2254. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2023.05.017.
- [4] Al Smady MN, Henndi SB, Aljeboury S, et al. Appendectomy as part of Ladd's procedure: A systematic review and survey analysis [J]. Pediatr Surg Int, 2023, 39(1): 164. DOI: 10.1007/s00383-023-05437-7.
- [5] 王睿鹏,李军良. 腹膜粘连的细胞机制研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(1): 128-135. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.012.
- [6] 李思澄,任华建,任建安. 腹腔粘连的评估及其临床指导意义[J]. 中国实用外科杂志, 2025, 45(3): 346-350. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2025.03.20.

- [7] Zhang X, Xiang L, Qiu T, et al. Laparoscopic Ladd's procedure for intestinal malrotation in small infants with midterm follow-up [J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23 (1): 402. DOI: 10.1186/s12876-023-03046-1.
- [8] Long B, Easter J, Koyfman A. High risk and low incidence diseases: Pediatric digestive volvulus [J]. *Am J Emerg Med*, 2024, 82: 153-160. DOI: 10.1016/j.ajem.2024.06.012.
- [9] Kavari M, Sadegh R, Vafa R G. Diagnostic value of ultrasound in pediatric acute abdominal pain: A cross-sectional study from a tertiary center in Southern Iran [J]. *BMC Pediatr*, 2025, 25 (1): 694. DOI: 10.1186/s12887-025-06059-9.
- [10] Doshi N, Bandyopadhyay S, Green M, et al. The risk of adhesive bowel obstruction in children with appendicitis: A systematic review [J]. *J Pediatr Surg*, 2024, 59 (8): 1477-1485. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2024.03.021.
- [11] Liu M, Cheng F, Liu X, et al. Diagnosis and surgical management strategy for pediatric small bowel obstruction: Experience from a single medical center [J]. *Front Surg*, 2023, 10: 1043470. DOI: 10.3389/fsurg.2023.1043470.
- [12] 孙伟君. 腹腔镜和开腹肠粘连松解术治疗粘连性肠梗阻的临床疗效比较 [J]. *系统医学*, 2023, 8 (9): 120-123. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2023.09.120.
- [13] 郑艳莉, 郭丽娟, 杨静. 小儿腹部术后粘连性肠梗阻的超声评估分析 [J]. *浙江创伤外科*, 2023, 28 (6): 1188-1190. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2023.06.057.
- [14] Kono J, Yoshimaru K, Kondo T, et al. The volume of intestinal decompression can predict the necessity of surgical intervention for adhesive small bowel obstruction [J]. *J Pediatr Surg*, 2023, 58 (7): 1252-1257. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2023.01.052.
- [15] Patwardhan UM, Floan GM, Calvo RY, et al. A comparative study of laparoscopic versus open management of index small bowel obstruction in children [J]. *J Pediatr Surg*, 2024, 59 (3): 416-420. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2023.10.043.
- [16] Yang W, Pu J. Efficacy of ileus tube combined with meglumine diatrizoate in treating postoperative inflammatory bowel obstruction after surgery [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15 (9): 1950-1958. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i9.1950.
- [17] Morris R J 3rd, Nori T, Sandler AD, et al. Postoperative adhesions: Current research on mechanisms, therapeutics and preventative measures [J]. *Biomed Mater Devices*, 2025, 3 (2): 897-937. DOI: 10.1007/s44174-024-00236-7.
- [18] Najm M, Kelzia A, Arnaout I, et al. A rare case of small bowel obstruction caused by Meckel's diverticulum: Case report [J]. *J Surg Case Rep*, 2023, 2023 (6): rjad332. DOI: 10.1093/jscr/rjad332.
- [19] Sreekanth KT, Loganathan AK, Bal HS. Congenital mesenteric defect with transmesenteric hernia in children: A case series [J]. *Afr J Paediatr Surg*, 2024, 21 (3): 188-190. DOI: 10.4103/ajps.ajps_150_22.
- [20] 闫富, 赵子锋, 李中信. 《小肠梗阻的诊断与治疗中国专家共识 (2023 版)》解读 [J]. *河北医科大学学报*, 2024, 45 (12): 1365-1368. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2024.12.001.
- [21] Demarest K, Lavu H, Collins E, et al. Comprehensive diagnosis and management of malignant bowel obstruction: A review [J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2023, 37 (1): 91-105. DOI: 10.1080/15360288.2022.2106012.
- [22] 中国抗癌协会. 恶性肠梗阻治疗中国专家共识 (2023 年) [J/OL]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2023, 10 (6): 730-737. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2023.06.006.
- [23] Okuda Y, Shimura T, Uno K, et al. A multicenter case-control study of self-expanding metallic stent versus trans-anal colorectal tube for stage II/III non-right-sided obstructive colon cancer [J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58 (3): 217-228. DOI: 10.1007/s00535-022-01952-x.
- [24] Wang Y, Zhang Y, Ma M, et al. Mechanisms underlying the involvement of peritoneal macrophages in the pathogenesis and novel therapeutic strategies for dialysis-induced peritoneal fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1507265. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1507265.
- [25] 高峰, 杜彦斌, 寇天阔, 等. 广泛粘连性小肠梗阻术中经鼻置入肠梗阻导管的临床疗效评价 [J]. *国际外科学杂志*, 2024, 51 (1): 27-31. DOI: 10.3760/cma.j.cn115396-20231203-00153.
- [26] 王玉霞, 刘英华, 卢海英, 等. 急性冠状动脉综合征患者 PCI 术前血清 ICAM-1、ESM-1 水平与术后冠状动脉慢血流/无复流的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (2): 124-129. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.004.
- [27] 刘连杰, 杜然, 王心妹, 等. 经纤维支气管镜灌洗联合乙酰半胱氨酸治疗重症肺炎患儿的效果及对细胞间黏附分子 1 和肾上腺髓质素水平的影响 [J]. *中国医药*, 2021, 16 (6): 845-848. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.06.011.
- [28] 吉训恋, 倪琼玮. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼气冷凝液中肺部活化调节趋化因子、Clara 细胞蛋白 16、细胞间黏附分子 1 水平变化及其与患者短期预后的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (5): 40-45. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.008.
- [29] 乔茶, 乔磊, 张文博, 等. 奥曲肽联合灯盏花素注射液治疗重症急性胰腺炎的效果及对血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1 的影响 [J]. *河北医药*, 2023, 45 (2): 242-244, 248. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.02.020.
- [30] 彭定玉, 赖春连, 韦家美, 等. 支气管哮喘急性发作期患儿血清 ICAM-1、IL-17 与 IL-8 变化及临床意义 [J]. *临床误诊误治*, 2023, 36 (8): 89-93. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.08.019.

(收稿日期: 2025-08-15)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.014

论著 · 临床

口腔鳞癌患者癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性及其临床价值

严梦, 吕永利, 刘进, 石佳佩, 易笑冉, 王丽丽, 王秋林



基金项目: 湖北省自然科学基金(2020HBA109)

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院口腔科(严梦、吕永利、刘进、石佳佩、易笑冉、王秋林), 肿瘤中心(王丽丽)

通信作者: 王秋林, E-mail: 2544351772@qq.com

【摘要】 目的 研究口腔鳞癌(OSCC)患者癌组织 miR-34a、旁斑点组件 1(PSPC1)表达与临床病理特征的相关性及其临床价值。方法 选取 2020 年 1 月—2023 年 1 月华中科技大学同济医学院附属协和医院诊治的 OSCC 患者 101 例(OSCC 组)及口腔良性疾病患者 68 例(CON 组)为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-34a、PSPC1 相对表达量;分析 OSCC 患者 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的价值;Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 OSCC 患者预后不良的影响因素。结果 OSCC 组癌组织 miR-34a 表达低于癌旁组织及 CON 组, PSPC1 表达高于癌旁组织和 CON 组($F/P=401.394/<0.001, 215.425/<0.001$); tTMB ≥ 20 mut/Mb、ctDNA 阳性、CTC 阳性、中低分化、TNM 分期 III~IV 期患者 miR-34a 表达低于 tTMB <20 mut/Mb、ctDNA 阴性、CTC 阴性、高分化、TNM 分期 I~II 期患者($t/P=2.919/0.004, 3.881/<0.001, 5.937/<0.001, 4.223/<0.001, 8.371/<0.001$), PSPC1 表达高于 tTMB <20 mut/Mb、ctDNA 阴性、CTC 阴性、高分化、TNM 分期 I~II 期患者($t/P=4.226/<0.001, 5.177/<0.001, 6.923/<0.001, 5.024/<0.001, 6.127/<0.001$); OSCC 组 miR-34a 表达与 tTMB、ctDNA、CTC、病理组织分级、TNM 分期呈负相关($r_s/P=-0.659/0.021, -0.617/0.035, -0.645/0.018, -0.629/0.007, -0.627/0.029$), PSPC1 表达与 tTMB、ctDNA、CTC、病理组织分级、TNM 分期呈正相关($r_s/P=0.605/0.011, 0.633/0.003, 0.645/0.031, 0.619/0.029, 0.644/0.025$); miR-34a 联合 PSPC1 预测 OSCC 患者预后不良的效能显著高于 miR-34a、PSPC1 各自单独预测($Z/P=7.012/<0.05, 6.848/<0.05$); miR-34a ≤ 0.79 、PSPC1 ≥ 0.86 、tTMB ≥ 20 mut/Mb、ctDNA 阳性、CTC 阳性、病理组织分级中低分化、TNM 分期 III~IV 期为 OSCC 预后不良的危险因素[HR(95%CI)=4.162(1.322~7.002)、3.357(1.276~5.438)、2.517(1.089~3.945)、2.447(1.013~3.882)、2.748(1.127~4.370)、1.844(1.056~2.632)、2.106(1.101~3.112)]。miR-34a ≤ 0.79 且 PSPC1 ≥ 0.86 OSCC 患者中位生存期显著低于 miR-34a >0.79 或 PSPC1 <0.86 患者(Log Rank $\chi^2=9.421, P<0.001$)。结论 OSCC 患者癌组织 miR-34a、PSPC1 表达升高与病情、预后不良及总生存期显著相关,两者协同检测在 OSCC 中的临床应用价值更高。

【关键词】 口腔鳞状细胞癌; miR-34a; 旁斑点组件 1; 临床病理特征; 临床价值**【中图分类号】** R739.85 **【文献标识码】** A

Correlation between miR-34a and PSPC1 expression in cancerous tissue and clinicopathological features of OSCC and its clinical value Yan Meng*, Lyu Yongli, Liu Jin, Shi Jiapei, Yi Xiaoran, Wang Lili, Wang Qiulin.* Department of Hand Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei, Wuhan 430022, China

Funding program: Natural Science Foundation of Hubei Province (2020HBA109)

Corresponding author: Wang Qiulin, E-mail: 2544351772@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation and clinical value of miR-34a and PSPC1 expression in cancerous tissues with clinicopathological features of oral squamous cell carcinoma (OSCC). **Methods** A total of 101 OSCC patients (OSCC group) and 68 patients with benign oral diseases (control group) treated at Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from January 2020 to January 2023 were selected as the study subjects. The expression of miR-34a and PSPC1 was detected. Spearman rank correlation or Pearson correlation analysis was used to analyze their correlation with clinicopathological features. Receiver operating characteristic (ROC) curves and DeLong's meth-

od were used to analyze sensitivity, specificity, and AUC. Cox regression analysis was used to identify adverse prognostic risk factors. Kaplan-Meier curves were used for survival analysis. **Results** MiR-34a expression in OSCC tissue was lower than that in adjacent normal tissue and the control group, while PSPC1 expression was higher than that in adjacent normal tissue and the control group ($F/P=401.394/<0.001, 215.425/<0.001$). Patients with tTMB ≥ 20 mut/Mb, ctDNA positive, CTC positive, moderately or poorly differentiated tumors, and TNM stage III-IV showed lower miR-34a expression than patients with tTMB < 20 mut/Mb, ctDNA negative, CTC negative, well-differentiated tumors, and TNM stage I-II ($t/P=2.919/0.004, 3.881/<0.001, 5.937/<0.001, 4.223/<0.001, 8.371/<0.001$). PSPC1 expression was higher in patients with tTMB ≥ 20 mut/Mb, ctDNA positive, CTC positive, moderately or poorly differentiated tumors, and TNM stage III-IV ($t/P=4.226/<0.001, 5.177/<0.001, 6.923/<0.001, 5.024/<0.001, 6.127/<0.001$). In the OSCC group, miR-34a expression was negatively correlated with tTMB, ctDNA, CTCs, pathological grade, and TNM stage ($r_s/P=-0.659/0.021, -0.617/0.035, -0.645/0.018, -0.629/0.007, -0.627/0.029$). PSPC1 expression was positively correlated with tTMB, ctDNA, CTCs, pathological grade, and TNM stage ($r_s/P=0.605/0.011, 0.633/0.003, 0.645/0.031, 0.619/0.029, 0.644/0.025$). The combination of miR-34a and PSPC1 was significantly more effective than either marker alone in predicting poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma ($Z/P=7.012/<0.05, 6.848/<0.05$). MiR-34a ≤ 0.79 , PSPC1 ≥ 0.86 , tTMB ≥ 20 mut/Mb, ctDNA positive, CTC positive, moderately to poorly differentiated pathological grade, and TNM stage III-IV were risk factors for poor prognosis of oral squamous cell carcinoma [$HR(95\% CI)=4.162 (1.322-7.002), 3.357 (1.276-5.438), 2.517 (1.089-3.945), 2.447 (1.013-3.882), 2.748 (1.127-4.370), 1.844 (1.056-2.632), 2.106 (1.101-3.112)$]. OSCC patients with miR-34a ≤ 0.79 and PSPC1 ≥ 0.86 had a significantly lower median survival than those with miR-34a > 0.79 or PSPC1 < 0.86 (Log Rank $\chi^2=9.421, P<0.001$). **Conclusion** The expression of miR-34a and PSPC1 in cancerous tissue is significantly associated with disease severity, poor prognosis, and overall survival in OSCC. Combined detection of both markers has greater clinical value in OSCC.

【Key words】 Oral squamous cell carcinoma; Micro RNA-34a; PSPC1; Clinicopathological characteristics; Clinical value

目前,口腔鳞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)患者经手术、放化疗后疗效常不理想,严重影响其生存质量,因此寻找新的治疗靶点对改善 OSCC 诊疗现状具有重要意义^[1]。基因检测在 OSCC 的诊疗方案制定、疗效评价及方案调整中具有重要临床价值,其敏感度与特异度均优于传统肿瘤标志物^[2]。研究表明,miR-34a 可调控肿瘤细胞恶性程度、免疫逃避、治疗耐受及肿瘤微环境,与头颈部鳞癌等恶性肿瘤预后不良及放化疗耐受密切相关^[3]。此外,miR-34a 可通过作用于多个基因靶标,抑制口腔鳞状细胞癌的增殖侵袭并影响抑癌基因表达^[4]。旁斑点组件 1 (paraspeckle component 1, PSPC1) 是近年来新发现的促癌基因,能够促进肿瘤细胞恶性生物学行为,但目前其功能及临床价值研究仍较少^[5-6]。本研究旨在探讨 miR-34a、PSPC1 在 OSCC 中的表达及其临床意义,以期改善 OSCC 诊疗现状提供客观依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2023 年 1 月华中科技大学同济医学院附属协和医院诊治的 OSCC 患者 101 例(OSCC 组)及口腔良性疾病患者 68 例(CON 组)为研究对象。CON 组中口腔息肉 32 例,口腔黏膜良性溃疡 20 例,口腔良性囊肿 26 例。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见

表 1。本研究经华中科技大学同济医学院附属协和医院医学伦理委员会审查及批准(2020-001203),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 OSCC 组与 CON 组临床资料比较
Tab.1 Basic information of patients in the OSCC group and CON group

项 目	CON 组 (n=101)	OSCC 组 (n=68)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)] 男	70(69.31)	49(72.06)	0.148	0.701
女	31(30.69)	19(27.94)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.36 \pm 7.42	57.58 \pm 7.56	0.663	0.509
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.05 \pm 3.54	22.96 \pm 3.27	0.167	0.868
卡氏评分($\bar{x}\pm s$,分)	91.29 \pm 4.57	92.01 \pm 4.83	0.982	0.328
病程($\bar{x}\pm s$,月)	6.25 \pm 1.56	6.09 \pm 1.45	0.114	0.756
家族史[例(%)]	17(16.83)	10(14.71)	0.137	0.712
烟酒不良嗜好[例(%)]	60(59.41)	38(55.88)	0.207	0.649
槟榔摄入史[例(%)]	58(57.43)	37(54.41)	0.150	0.699
代谢性基础疾病[例(%)]	36(35.64)	22(32.35)	0.195	0.659

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①影像检查、病理组织学等明确为 OSCC;②初次诊治患者,无相关治疗史(包括但不限于根治性手术、靶免治疗及放化疗等);③具有明确的病理资料分期;④卡氏评分 ≥ 70 分。(2)排除标准:①各种因素无法配合本研究及随访者;②口腔继发良恶性肿瘤;③合并神经精神疾

病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 miR-34a、PSPC1 表达检测:提取 OSCC 组癌组织、癌旁组织及 CON 组口腔病变活检组织的总核糖核酸(RNA),采用实时荧光定量聚合酶链反应检测组织中 miR-34a、PSPC1 相对表达量。扩增循环条件设置为:活化 50℃持续 2 min;预浸泡 95℃持续 10 min;变性 95℃持续 15 s,退火 60℃持续 1 min;熔化曲线 95℃持续 15 s,60℃持续 15 s,95℃持续 15 s。引物序列见表 2。RNA 提取试剂盒购自武汉贝纳公司(批号 BN-019),实时荧光定量聚合酶链反应试剂购自广州纳磁公司(批号 NMR175),扩增仪器购自美国 ABI 公司(型号为 HT9700)。以 U6、β-actin 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta ct}$ 计算 miR-34a、PSPC1 相对表达量。

表 2 miR-34a、PSPC1 引物序列

Tab.2 miR-34a and PSPC1 primer sequences

基因	上游引物	下游引物
miR-34a	5'-ATACCGCTCGAGCCT-CTGCATCCTTTCTTT-3'	5'-ATACCGCTCGAGCCT-GTGCCCTTTTCCTTCC-3'
PSPC1	5'-CTTGCCAGAGAAGCT-GATGCAG-3'	5'-CAAGAGCCTTCCATC-GAGATGC-3'
β-actin	5'-CATGTACGTTGCTAT-CCAGGC-3'	5'-CTCCTTAATGTACG-CACGAT-3'
U6	5'-GGGCAGGAAGAGGGC-CTAT-3'	5'-AGCTCGTTTAGTGAA-CCGTCAGATC-3'

1.3.2 tTMB、ctDNA、CTC 检测:癌组织肿瘤突变负荷(tTMB)检测参考文献[7];循环肿瘤 DNA(ctDNA)检测参考文献[8],根据 ctDNA 检测结果定义为阴性或阳性;循环肿瘤细胞(CTC)检测参考文献[9],根据检测结果定义 CTC 为阴性或阳性。

1.3.3 预后随访:OSCC 组每半年随访 1 次,进行颅脑增强 MR 检查。随访截止时间为 2025 年 6 月,随访过程中 OSCC 患者出现 OSCC 复发转移及诱导产生的严重并发症(无法进食、恶性贫血、严重营养不良等)定义为预后不良,相反则为预后良好。

1.4 统计学方法 采用 Sigmaplot 12.5 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以频数或构成比(%)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,多组间比较采用 *F* 检验;分析 OSCC 患者 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的价值;Kaplan-Meier 曲线和 Cox

回归分析 OSCC 患者预后不良的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-34a、PSPC1 表达比较 OSCC 组癌组织 miR-34a 表达低于 CON 组和 OSCC 组癌旁组织;OSCC 组癌组织 PSPC1 表达高于 CON 组和 OSCC 组癌旁组织($P<0.01$),见表 3。

表 3 CON 组与 OSCC 组癌组织、癌旁组织 miR-34a、PSPC1 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of miR-34a and PSPC1 expression in CON group and cancer tissues and adjacent tissues of the OSCC group

组别	例数	miR-34a	PSPC1
CON 组	68	1.34±0.16	0.53±0.12
癌旁组织	101	1.36±0.18	0.52±0.11
癌组织	101	0.79±0.13	0.86±0.15
<i>F</i> 值		401.394	215.425
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 OSCC 组癌组织 miR-34a、PSPC1 表达在不同临床/病理特征中的差异比较 tTMB ≥ 20 mut/Mb、ctDNA 阳性、CTC 阳性、中低分化、TNM 分期 III ~ IV 期 OSCC 患者 miR-34a 表达低于 tTMB < 20 mut/Mb、ctDNA 阴性、CTC 阴性、高分化、TNM 分期 I ~ II 期患者,而 PSPC1 表达高于 tTMB < 20 mut/Mb、ctDNA 阴性、CTC 阴性、高分化、TNM 分期 I ~ II 期患者($P<0.01$),见表 4。

2.3 OSCC 组癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性 OSCC 组癌组织 miR-34a 表达与 tTMB、ctDNA、CTC、病理组织分级、TNM 分期呈负相关,PSPC1 表达与 tTMB、ctDNA、CTC、病理组织分级、TNM 分期呈正相关($P<0.05$),见表 5。

表 5 OSCC 组癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性

Tab.5 Correlation between miR-34a and PSPC1 expression in cancer tissue and TMB, ctDNA, CTC, pathological grade, and TNM stage in OSCC

项目	miR-34a		PSPC1	
	r_s	<i>P</i> 值	r_s	<i>P</i> 值
tTMB	-0.659	0.021	0.605	0.011
ctDNA	-0.617	0.035	0.633	0.003
CTC	-0.645	0.018	0.645	0.031
病理组织分级	-0.629	0.007	0.619	0.029
TNM 分期	-0.627	0.029	0.644	0.025

表 4 OSCC 组癌组织 miR-34a、PSPC1 表达在不同临床/病理特征中的差异比较

Tab.4 Comparison of miR-34a and PSPC1 expression differences in oral squamous cell carcinoma across different clinicopathological features

项目	例数	miR-34a	t 值	P 值	PSPC1	t 值	P 值	
性别	男	70	0.77±0.11	1.160	0.249	0.88±0.14	1.015	0.313
	女	31	0.80±0.14			0.85±0.13		
年龄	≥60 岁	42	0.81±0.15	1.487	0.141	0.85±0.12	1.026	0.307
	<60 岁	59	0.77±0.12			0.88±0.16		
tTMB	<20 mut/Mb	60	0.82±0.15	2.919	0.004	0.81±0.12	4.226	<0.001
	≥20 mut/Mb	41	0.74±0.11			0.92±0.14		
ctDNA	阴性	68	0.84±0.16	3.881	<0.001	0.82±0.13	5.177	<0.001
	阳性	33	0.72±0.11			0.93±0.16		
CTC	阴性	71	0.82±0.14	5.937	<0.001	0.83±0.11	6.923	<0.001
	阳性	30	0.71±0.09			0.94±0.12		
病理组织分级	高分化	54	0.85±0.17	4.223	<0.001	0.79±0.12	5.024	<0.001
	中低分化	47	0.71±0.12			0.93±0.15		
TNM 分期	I ~ II 期	60	0.83±0.12	8.371	<0.001	0.81±0.14	6.127	<0.001
	III ~ IV 期	41	0.72±0.08			0.93±0.16		

2.4 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的价值 绘制 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:miR-34a、PSPC1 表达单独及二者联合预测 OSCC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.617、0.632、0.817,二者联合优于各自单独预测 ($Z/P = 7.012 / < 0.001, 6.848 / < 0.001$),见表 6、图 1。

表 6 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的价值

Tab.6 The value of miR-34a and PSPC1 detection in cancer tissue for predicting poor prognosis in OSCC

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-34a	0.77	0.617	0.337~0.897	0.627	0.589	0.216
PSPC1	0.88	0.632	0.349~0.915	0.645	0.601	0.246
二者联合		0.817	0.665~0.968	0.839	0.851	0.690

2.5 多因素 Cox 回归分析 OSCC 患者预后不良的影响因素 以 OSCC 患者预后不良为因变量(赋值:是“1”;否“0”),以表 4 中 $P < 0.05$ 项目为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:tTMB ≥ 20 mut/Mb、ctDNA 阳性、CTC 阳性、病理组织中低分化、TNM 分期 III ~ IV 期、miR-34a ≤ 0.79 、PSPC1 ≥ 0.86 为 OSCC 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.01$),见表 7。

2.6 miR-34a、PSPC1 表达与 OSCC 患者生存期的关系 截至随访结束时,OSCC 组患者存活 73 例(72.28%),死亡 28 例(27.72%)。miR-34a ≤ 0.79 且 PSPC1 ≥ 0.86 的 OSCC 患者中位生存期为 31.78 个月,低于 miR-34a > 0.79 或 PSPC1 < 0.86 患者的 37.35 个月

(Log Rank $\chi^2 = 9.421, P < 0.001$)。

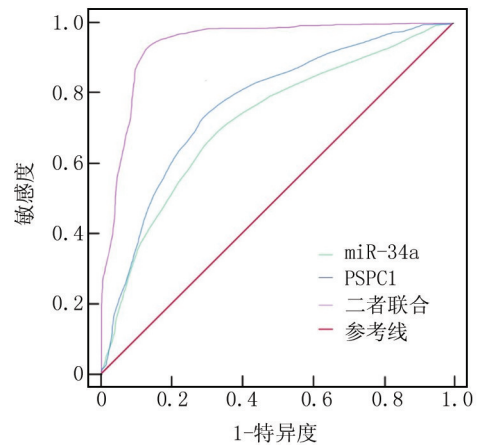


图 1 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of miR-34a and PSPC1 in predicting poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma

表 7 多因素 Cox 回归分析 OSCC 患者预后不良的影响因素

Tab.7 Cox multivariate analysis of risk factors for poor prognosis in patients with OSCC

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
tTMB ≥ 20 mut/Mb	0.923	0.084	15.321	<0.001	2.517	1.089~3.945
ctDNA 阳性	0.895	0.076	14.854	<0.001	2.447	1.013~3.882
CTC 阳性	1.011	0.098	13.096	<0.001	2.748	1.127~4.370
病理组织中低分化	0.612	0.071	12.158	<0.001	1.844	1.056~2.632
TNM 分期 III ~ IV 期	0.745	0.068	12.429	<0.001	2.106	1.101~3.112
miR-34a ≤ 0.79	1.426	0.115	17.089	<0.001	4.162	1.322~7.002
PSPC1 ≥ 0.86	1.211	0.109	16.177	<0.001	3.357	1.276~5.438

3 讨论

miRNA 为良恶性肿瘤靶向治疗中最具潜在应用价值的靶点,细胞实验及动物模型证实 miRNA 贯穿 OSCC 整个疾病始终,在 OSCC 诊疗全程中均可提供高敏精准证据^[10]。miR-34a 可通过靶向 P53 等基因诱导恶性肿瘤细胞凋亡并可逆转对多西他赛等化疗药物的耐受性^[11]。越来越多的文献报道 miR-34a 在恶性肿瘤靶向治疗、放化疗敏感性逆转及抗血管生成中具有重要作用^[12-13]。研究发现,miR-34a 可能与 OSCC 发病机制存在关联,敲减 NORAD 可靶向调控 miR-34a,从而抑制 OSCC 细胞增殖及侵袭,其机制可能与调控 MMP-2 表达有关^[4]。彭国栋等^[14]研究发现,靶向下调 LINC00667 后可通过调控 miR-34a 抑制 OSCC 细胞增殖并诱导其凋亡。Bahrami 等^[15]发现 OSCC 患者唾液 miR-34a 表达显著低于正常健康人,提示唾液 miR-34a 可用于 OSCC 的筛查。目前 miR-34a 在 OSCC 肿瘤组织中的表达尚无研究,本研究发现,癌组织中 miR-34a 低表达与 OSCC 病情、并发症及生存期等存在显著关联,证实 miR-34a 与 OSCC 发病机制相关,在其诊疗全程方案调整及评估中具有重要临床价值。

PSPC1 为潜在的促癌基因,目前对其基因调控网络、信号传导通路及其在肿瘤中的临床价值研究极少,目前的研究推测 PSPC1 可能在恶性肿瘤获得性耐药、肿瘤微环境调控等中发挥一定作用,PSPC1 高表达可能为预后不良的危险因素^[16]。Lemster 等^[17]检测发现前列腺癌组织中 PSPC1 表达增高,可显著降低其生存期并增高复发风险。Takeiwa 等^[18]研究发现,靶向抑制 PSPC1 表达后可抑制 OSCC 细胞的增殖,PSPC1 在 OSCC 中具有促癌基因功能。格日丽等^[5]证实 PSPC1 可通过介导 TGF- β 信号通路促进恶性肿瘤细胞的耐药性。目前 PSPC1 基因在 OSCC 发病机制中的作用尚无研究。本研究中,OSCC 癌组织 PSPC1 表达显著增高,表明 PSPC1 与 OSCC 发病机制密切相关,为其潜在的治疗靶点。

tTMB 为肿瘤基因组编码区内体细胞突变的数量,与检查点抑制剂等免疫治疗药物反应密切相关,可间接反映肿瘤产生新抗原的能力和程度并用于预测肿瘤的免疫治疗效果,研究发现 tTMB 可作为 OSCC 靶免治疗及肿瘤负荷评估的标志物^[19]。ctDNA 为 CTC 脱离原发灶进入血液循环系统后产生的代谢 DNA,ctDNA 及 CTC 的检测可为预测肿瘤转移复发提供高敏感证据^[20]。研究证实,OSCC 转移浸润及侵袭至远处器官与 CTC 直接相关,CTC 及 ctDNA 检测已成为 OSCC 治疗方案制定的新标志物^[21-22]。本研究首创性分析

OSCC 肿瘤组织 miR-34a、PSPC1 与 tTMB、ctDNA、CTC 的相关性,发现癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与 tTMB、ctDNA、CTC 存在紧密关联,提示 miR-34a、PSPC1 可能在 OSCC 复发转移评估、靶免治疗方案制定及调整方面具有一定临床价值。

当前临床上 OSCC 诊疗方案制定调整、病情预后评估主要依赖于磁共振等影像学检查及 cTNM 分期,存在适用性差、费用-效价比高等多个缺点而影响其临床应用,尤其不适用于靶向抑制剂及免疫治疗等新型治疗方法^[22-23]。随着检测技术的提高及新型治疗方法的出现,基于唾液、外周血及肿瘤组织等基因水平的体液检查在 OSCC 中展现更高的敏感度及特异度,显著提高检测的时效性并降低费用-效价比,将 OSCC 从传统基于影像学及病理分期的诊疗水平提高至基因靶向的精准医疗^[24]。研究证实多个基因协同检测可显著改善精准度及特异度,但两种基因协同检测具有最佳的费用-效价比而更适合于临床实际应用^[25]。本研究发现,miR-34a、PSPC1 协同检测在 OSCC 中的临床价值显著高于各自单独预测,表明两者协同更适合于 OSCC 的实际临床应用。

4 结论

综上所述,OSCC 癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与 tTMB、ctDNA、CTC、病理组织分级、TNM 分期、预后不良事件及生存期存在显著关联,在 OSCC 诊疗方案制定调整、靶免药物选择及疗效预后评估等中具有一定的临床价值,两者协同检测在 OSCC 中的临床应用价值更高,建议在实际临床应用中将 miR-34a 与 PSPC1 有机结合以达到降本增效的目的。值得注意的是,本研究为单中心研究且临床纳入病例较少,癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与 OSCC 临床病理特征的关系及其临床价值有待于进一步开展大规模临床试验研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

严梦、王秋林:设计研究方案,数据收集,论文撰写及审核;吕永利、刘进、石佳佩:统计学分析,实施研究过程;易笑冉:论文撰写及修改;王丽丽:数据收集及分析

参考文献

- [1] 王锦航,彭士雄,赵建广,等.基于 TCGA 构建口腔鳞癌自噬相关基因风险预测模型及验证[J].疑难病杂志,2023,22(1):60-66. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.011.
- [2] Zhang X, Liu F, Fang Q, et al. E3 ligase HERC5-catalyzed UGDH isglylation promotes SNAI1-mediated tumor metastasis and cisplatin resistance in oral squamous cell carcinoma[J]. Biol Direct, 2025, 20(1):27-34. DOI: 10.1186/s13062-025-00622-1.
- [3] Wu X, Cheng YL, Matthen M, et al. Down-regulation of the tumor suppressor miR-34a contributes to head and neck cancer by up-regu-

- lating the MET oncogene and modulating tumor immune evasion[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):70-82. DOI: 10.1186/s13046-021-01865-2.
- [4] 陈赫, 崔怡, 靳琳玉, 等. LncRNA NORAD 靶向 miR-34a 对口腔鳞癌细胞 MMP-2 表达的机制研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2023, 39(8):51-55. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1634.2023.08.002.
- [5] 格日丽, 张江, 杨曦, 等. PSPC1 通过 TGF- β /Smad3 信号通路调控乳腺癌他莫昔芬耐药的机制研究[J]. *中国医药导报*, 2024, 21(29):1-5. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.29.01.
- [6] Yeh H, Lang Y, Lee H, et al. PSPC1 bridges cancer stemness and malignancy in acute myeloid leukemia[J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(3):35-37. DOI: 10.1016/j.stem.2025.02.006.
- [7] Cui Y, Chen H, Xi R, et al. Whole-genome sequencing of 508 patients identifies key molecular features associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cell Res*, 2020, 30(10):902-913. DOI: 10.1038/s41422-020-0333-6.
- [8] Azad TD, Chaudhuri AA, Fang P, et al. Circulating tumor DNA analysis for detection of minimal residual disease after chemoradiotherapy for localized esophageal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3):494-505.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.039.
- [9] Zhao Y, Han L, Zhang W, et al. Preoperative chemotherapy compared with postoperative adjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus with the detection of circulating tumour cells randomized controlled trial[J]. *Int J Surg*, 2024, 73(5):1-8. DOI: 10.1016/j.ijso.2019.11.005.
- [10] De carvalho kimura T, Scarini JF, Goncalves MWA, et al. Interplay between miRNA expression and glucose metabolism in oral squamous cell carcinoma[J]. *Arch Oral Biol*, 2025, 171(2):62-70. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2024.106162.
- [11] Mortezaoghli B, Nasiri K, Movahed E, et al. MiR-34 by targeting p53 induces apoptosis and DNA damage in paclitaxel-resistant human oral squamous carcinoma cells[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 102(2):285-291. DOI: 10.1111/cbdd.14240.
- [12] Long K, Kui X, Zeng Q, et al. Cancer cell-derived exosomal miR-34a inhibits the malignant progression of pancreatic adenocarcinoma cells by restraining the M2 polarization of macrophages[J]. *Eur J Histochem*, 2025, 69(2):53-65. DOI: 10.4081/ejh.2025.4176.
- [13] Iyer SG, Sohal IS, Kasinski AL. Redesigning miR-34a: Structural and chemical advances in the therapeutic development of an miRNA anti-cancer agent[J]. *Biochem Soc Trans*, 2025(4):15-23. DOI: 10.1042/BST20253010.
- [14] 彭国栋, 裴磊. 下调 LINC00667 靶向调控 miR-34a 抑制口腔鳞癌 CAL-27 细胞增殖并诱导细胞凋亡的体外研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2021, 37(4):6-10. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3733.2021.04.004.
- [15] Bahrami N, Pirrafi M, Azadi F, et al. Biomarkers for oral squamous cell carcinoma (miR-24, miR-200, and miR-34): Screening and detection microRNA[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2024, 25(7):65-69. DOI: 10.31557/APJCP.2024.25.7.2265.
- [16] 杨松, 张静雅, 候悦, 等. miR-101-3p 联合 PSPC1 检测在乳腺癌病情及预后评估中的临床价值[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(8):967-972,990. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.014.
- [17] Lemster A, Weingart A, Bottner J, et al. Elevated PSPC1 and KDM5C expression indicates poor prognosis in prostate cancer[J]. *Hum Pathol*, 2023, 138(9):1-11. DOI: 10.1016/j.humphath.2023.05.007.
- [18] Takeiwa T, Ikeda K, Suzuki T, et al. PSPC1 is a potential prognostic marker for hormone-dependent breast cancer patients and modulates RNA processing of ESR1 and SCFD2[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):9495. DOI: 10.1038/s41598-022-13601-7.
- [19] Li M, Wei Y, Huang W, et al. Identifying prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: an integrated single-cell and bulk RNA sequencing study on mitophagy-related genes[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):19992. DOI: 10.1038/s41598-024-70498-0.
- [20] Gupta S, Singh B, Abhishek R, et al. The emerging role of liquid biopsy in oral squamous cell carcinoma detection: advantages and challenges[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2024, 24(4):311-331. DOI: 10.1080/14737159.2024.2340997.
- [21] Ravindran S, Ranganathan S, Karthikeyan R, et al. The role of molecular biomarkers in the diagnosis, prognosis, and treatment stratification of oral squamous cell carcinoma: A comprehensive review[J]. *J Liq Biopsy*, 2025, 7(1):100285. DOI: 10.1016/j.jlb.2025.100285.
- [22] Mohammad S, Ullah I, Ali A, et al. Comparison of level of circulating tumor DNA between oral squamous cell carcinoma and healthy controls: a case control study[J]. *BMC Oral Health*, 2025, 25(1):1101. DOI: 10.1186/s12903-025-06403-6.
- [23] Chen Z, Chen L, Li S, et al. Integrated analysis of oral rinse-derived and plasma circulating tumour DNA for mutation profiling and outcome prediction with oral squamous cell carcinoma[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1):183-189. DOI: 10.1038/s41698-025-00976-9.
- [24] Kinane DF, Gabert J, Xynopoulos G, et al. Strategic approaches in oral squamous cell carcinoma diagnostics using liquid biopsy[J]. *Periodontol*, 2024, 96(1):316-328. DOI: 10.1111/prd.12567.
- [25] Yang F, Niu X, Zhou M, et al. Development and validation of a novel disulfidptosis-related lncRNAs signature in patients with HPV-negative oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):14436. DOI: 10.1038/s41598-024-65194-y.

(收稿日期:2025-08-31)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.015

论著 · 临床

皮肤恶性黑色素瘤中 TMED2、Siglec15 的表达与临床病理特征、免疫细胞浸润及预后意义分析

王蕊, 张丽, 卫建明, 王小波, 陈璐, 赵娇娇, 李渝



基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31671413)

作者单位: 100071 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心皮肤科(王蕊、张丽、卫建明、陈璐、赵娇娇、李渝), 肿瘤内科(王小波)

通信作者: 李渝, E-mail: 1650230593@qq.com

【摘要】 **目的** 研究皮肤恶性黑色素瘤(CMM)中跨膜 p24 转运蛋白 2(TMED2)、唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 15(Siglec15)的表达与临床病理特征、免疫细胞浸润及预后意义。**方法** 选取 2019 年 4 月—2022 年 4 月中国人民解放军总医院第五医学中心皮肤科收治的 CMM 患者 109 例作为研究对象。采用免疫组织化学染色和 qPCR 法检测 CMM 癌组织 TMED2、Siglec15 蛋白和 mRNA 表达;R 语言分析 TCGA 数据库中 TMED2、Siglec15 表达与免疫细胞浸润的关系;Kaplan-Meier 曲线及 Cox 多因素回归分析 TMED2、Siglec15 蛋白表达对 CMM 预后的影响。**结果** CMM 患者癌组织 TMED2、Siglec15 蛋白阳性率高于癌旁组织($\chi^2/P=85.151/<0.001$ 、 $71.087/<0.001$);癌组织中 TMED2、Siglec15 mRNA 表达高于癌旁组织($t/P=27.896/<0.001$ 、 $38.387/<0.001$);TCGA 数据库分析发现, CMM 癌组织中 TMED2 表达与 Treg 细胞、巨噬细胞及中性粒细胞呈正相关($r/P=0.310/<0.001$ 、 $0.254/<0.001$ 、 $0.226/<0.001$), 与 CD56⁺NK 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞呈负相关($r/P=-0.407/<0.001$ 、 $-0.344/<0.001$ 、 $-0.298/<0.001$);Siglec15 表达与 Treg 细胞、巨噬细胞及滤泡辅助 T 细胞(TFH)呈正相关($r/P=0.433/<0.001$ 、 $0.488/<0.001$ 、 $0.416/<0.001$);临床分期 III A~B 期、淋巴结转移的 CMM 癌组织中 TMED2、Siglec15 蛋白阳性率显著高于 I~II 期及无淋巴结转移者($\chi^2/P=11.957/0.001$ 、 $10.366/0.001$ 、 $12.789/<0.001$ 、 $17.217/<0.001$);TMED2 阳性组 3 年总体生存率低于阴性组(Log rank $\chi^2=3.320$, $P<0.001$), Siglec15 阳性组 3 年总体生存率低于阴性组(Log rank $\chi^2=5.580$, $P<0.001$);临床分期 III A~B 期、淋巴结转移、TMED2 阳性、Siglec15 阳性是影响 CMM 预后的危险因素[HR(95%CI)=1.665(1.145~2.421), 1.383(1.101~1.736), 1.508(1.192~1.908), 1.391(1.139~1.699)]。**结论** CMM 癌组织中 TMED2、Siglec15 表达升高, 与肿瘤免疫浸润及肿瘤进展有关, 是新的 CMM 预后相关标志物。

【关键词】 皮肤恶性黑色素瘤; 跨膜 p24 转运蛋白 2; 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 15; 免疫浸润; 预后**【中图分类号】** R739.5 **【文献标识码】** A

The expression and clinical pathological characteristics, immune cell infiltration, and prognostic significance of TMED2 and Siglec15 in cutaneous malignant melanoma Wang Rui, Zhang Li, Wei Jianming, Wang Xiaobo, Chen Lu, Zhao Jiaojiao, Li Yu. *Department of Dermatology, The Fifth Medical Center of the Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100071, China

Funding program: General Project of National Natural Science Foundation of China (31671413)

Corresponding author: Li Yu, E-mail: 1650230593@qq.com

【Abstract】 Objective To study the expression of transmembrane p24 trafficking protein 2 (TMED2) and sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins 15 (Siglec15) in cutaneous malignant melanoma (CMM) and their clinicopathological features, immune cell infiltration, and prognostic significance. **Methods** A total of 109 patients with CMM admitted to the Department of Dermatology, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from April 2019 to April 2022 were selected as the research subjects. The protein and mRNA expressions of TMED2 and Siglec15 in CMM tissues were detected by immunohistochemical staining and quantitative real-time PCR (qPCR). R language was used to analyze the relationship between TMED2, Siglec15 expression and immune cell infiltration in the TCGA database. Kaplan-Meier survival analysis and Cox multivariate regression analysis were used to evaluate the effect of TMED2 and Siglec15 protein expression on the prognosis of CMM patients. **Results** The positive rates of TMED2 and Siglec15 in cancer tissues were 67.89% (74/109) and

64.22% (70/109), respectively, which were significantly higher than those in adjacent tissues [7.34% (8/109) and 9.17% (10/109)] ($\chi^2/P=85.151/<0.001$, $71.087/<0.001$). The mRNA expression levels of TMED2 and Siglec15 in CMM cancer tissues were 2.52 ± 0.54 and 3.03 ± 0.46 , respectively, which were significantly higher than those in adjacent tissues (0.93 ± 0.25 and 1.05 ± 0.28) ($t/P=27.896/<0.001$, $38.387/<0.001$). Analysis of TCGA database showed that TMED2 expression in CMM tissues was positively correlated with Treg cells, macrophages, and neutrophils ($r/P=0.310/<0.001$, $0.254/<0.001$, $0.226/<0.001$), and negatively correlated with $CD56^+$ NK cells, $CD8^+$ T cells, and NK cells ($r/P=-0.407/<0.001$, $-0.344/<0.001$, $-0.298/<0.001$). Siglec15 expression was positively correlated with Treg cells, macrophages, and follicular helper T cells (TFH) ($r/P=0.433/<0.001$, $0.488/<0.001$, $0.416/<0.001$). The positive rates of TMED2 and Siglec15 in CMM tissues were significantly higher in patients with clinical stage III A - B and lymph node metastasis ($\chi^2/P=11.957/0.001$, $10.366/0.001$; $12.789/<0.001$, $17.217/<0.001$). The 3-year overall survival rate of the TMED2-positive group was 68.92% (51/74), which was significantly lower than that of the negative group (85.71%, 30/35) (Log-rank $\chi^2=3.320$, $P<0.001$). The 3-year overall survival rate of the Siglec15-positive group was 67.14% (47/70), which was significantly lower than that of the negative group (87.18%, 34/39) (Log-rank $\chi^2=5.580$, $P<0.001$). Clinical stage III A - B, lymph node metastasis, TMED2 positivity, and Siglec15 positivity were independent risk factors affecting the prognosis of CMM patients [HR(95% CI)=1.665 (1.145-2.421), 1.383 (1.101-1.736), 1.508 (1.192-1.908), 1.391 (1.139-1.699)]. **Conclusion** The elevated expression of TMED2 and Siglec15 in CMM is associated with tumor immune infiltration and adverse clinicopathological features, and they represent novel biomarkers for evaluating the prognosis of CMM.

【Key words】 Cutaneous malignant melanoma; Transmembrane p24 trafficking protein 2; Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins 15; Immune infiltration; Prognosis

皮肤恶性黑色素瘤 (cutaneous malignant melanoma, CMM) 是起源于皮肤黑素细胞的高度恶性肿瘤, 年发病率高达 50/10 万以上^[1]。CMM 恶性程度高、易早期转移, 晚期患者预后极差^[2]。跨膜 p24 转运蛋白 2 (transmembrane p24 trafficking protein 2, TMED2) 是一种高度保守的 II 型跨膜蛋白, 参与蛋白质的囊泡运输、分选和糖基化修饰等过程^[3]。研究发现, TMED2 在乳腺癌、胃癌等肿瘤中高表达, 通过激活调控 Wnt/ β -连环蛋白信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移^[4]。唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素 15 (sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins 15, Siglec15) 是一种免疫调节性跨膜蛋白, 参与传递抑制性信号^[5]。研究表明, 肝癌、肺癌等肿瘤中 Siglec15 表达上调, 通过与肿瘤浸润淋巴细胞上相应受体结合, 抑制 T 细胞的活化和功能, 促进肿瘤免疫逃逸^[6]。本研究旨在检测 CMM 组织中 TMED2 和 Siglec15 的表达与临床病理特征、免疫细胞浸润及生存预后的相关性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 4 月—2022 年 4 月中国人民解放军总医院第五医学中心皮肤科收治的 CMM 患者 109 例, 男 69 例, 女 40 例; 年龄 31~80 (63.90 \pm 9.36) 岁; 病程 5~58 (14.45 \pm 4.12) d; 均无明显诱因; 基础病: 高血压 24 例, 糖尿病 12 例; 吸烟史 22 例, 饮酒史 18 例; 无明显家族遗传史。肿瘤直径: <2 cm 71 例, ≥ 2 cm 38 例; 肿瘤侵袭: 原位型 63 例, 侵袭型 46

例; 肿瘤分期: I~II 期 68 例, III A~B 期 41 例; 病理 Clark 分级: I~IV 级 42 例, V 级 67 例; 淋巴结转移 39 例, 无转移 70 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 [2019 年审 (025) 号], 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①病理检查确诊为原发性 CMM; ②临床资料完整; ③所有纳入患者均为首次诊断; ④能够完成随访。(2) 排除标准: ①非皮肤原发的黑色素瘤, 如黏膜黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤等; ②样本质量不佳, 如肿瘤组织内部存在大面积坏死 (肿瘤细胞占比 <50%), 总 RNA 纯度不够 (A260/A280 比值不在 1.8~2.1 之间) 及 RNA 降解等情况; ③合并其他恶性肿瘤; ④临床信息缺失; ⑤手术前接受过任何形式的局部或全身性治疗。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 TMED2、Siglec15 蛋白水平检测: 将接受标准化扩大切除术的 CMM 患者术中获取的癌组织和癌旁组织, 常规固定, 石蜡包埋, 以通用型二步法免疫组化检测试剂盒 (PV-9000, 北京中杉金桥公司) 检测。连续切片, 厚度 4 μ m, 65 $^{\circ}$ C 烘烤 2 h, 二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化至蒸馏水, EDTA (pH 8.0) 缓冲液高压锅内进行热诱导表位修复, 3% H_2O_2 溶液室温孵育 10 min, 滴加正常山羊血清工作液, 室温封闭 20 min, 滴加抗体稀释液 (TMED2 购自武汉菲恩生物科技公司, 货号 FNab08738, 稀释度 1:200; Siglec15 购自武汉华美生物科技公司, CSB-PA975446, 稀释度 1:150), 4 $^{\circ}$ C 湿盒过

夜,二抗室温孵育 30 min, DAB 显色,苏木素复染,封片镜检。显微镜(购自日本奥林巴斯公司,型号 DX31)观测评估染色情况。染色强度评分:0 分无着色,1 分淡黄色,2 分棕黄色,3 分深棕色。阳性细胞百分比评分:0 分<5%,1 分 5%~25%,2 分 26%~50%,3 分 51%~75%,4 分>75%。两项乘积>2 分为阳性,≤2 分为阴性。

1.3.2 TMED2、Siglec15 mRNA 表达检测:取新鲜冷冻的 CMM 癌组织和癌旁组织各约 30 mg, Trizol 法提取组织 RNA, 使用 NanoDrop 微量分光光度计(美国赛默飞公司,型号 Narodrop2000)检测, A260/A280 比值为 1.8~2.1。使用逆转录试剂盒(PrimeScript™ RT Master Mix, Takara)将总 RNA 逆转录为 cDNA。引物由上海华大公司设计合成, TMED2: 上游 5'-GCTGCTCAG-GATGAGGTTGT-3', 下游 5'-CACAGCCACAAT-GAAGACGA-3', 产物长度 150 bp; Siglec15: 上游 5'-TCAGCCTGCTCTACCTCAAC-3', 下游 5'-GGAGGTG-TAGGCAAGGTCAT-3', 产物长度 120 bp; 内参基因 GAPDH: 上游 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3', 下游 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3', 产物长度 120 bp。qPCR 反应体系与程序:使用 SYBR® Green 预混试剂(TB Green® Premix Ex Taq™ II, Takara), 反应体系(20 μl):预混酶 10 μl, 上下游引物(10 μmol/L)各 0.8 μl, cDNA 模板 2 μl, RNase-Free H₂O 6.4 μl。反应程序:95℃ 预变性 30 s、95℃ 变性 5 s、60℃ 退火 30 s、72℃ 34 s, 进行 40 个循环。计算每个样本目的基因的 Ct 值与内参基因 Ct 值的差值, 2^{-ΔΔCt} 计算相对表达量。

1.3.3 免疫细胞浸润计算:基于 R 包-GSVA[1.46.0]中提供的 ssGSEA 算法, 利用 TCGA 数据库中提供的 24 种免疫细胞的 markers 来计算对应云端数据的免疫

浸润情况。对 TCGA 数据库中的 TMED2、Siglec15 基因和免疫浸润矩阵数据之间进行相关性分析, 分析结果用气泡图进行可视化。

1.3.4 随访情况:采用门诊复查及电话进行随访。术后前 2 年每 3~6 个月随访 1 次, 术后第 3 年每 6~12 个月随访 1 次, 随访截止日期 2025 年 5 月。随访内容包括患者是否存活, 若死亡, 记录死亡原因。总生存期为患者接受手术至任何原因死亡之日。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以频数/构成比(%)表示, 组间比较用 χ^2 检验; Spearman 法分析各指标间的相关性; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并采用 Log-rank 检验比较 TMED2/Siglec15 阳性、阴性组间的生存差异; 采用多因素 Cox 回归模型分析影响 CMM 患者预后死亡的危险因素。P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TMED2、Siglec15 mRNA 和蛋白表达 免疫组织化学结果表明, TMED2 蛋白定位于细胞质和细胞膜, Siglec15 蛋白位于细胞膜。癌组织 TMED2、Siglec15 阳性率为 67.89%(74/109)、64.22%(70/109), 高于癌旁组织的 7.34%(8/109)、9.17%(10/109), 差异有统计学意义($\chi^2/P=85.151/<0.001$ 、71.087/<0.001), 见图 1。qPCR 实验表明, CMM 患者癌组织中 TMED2、Siglec15 mRNA 表达为(2.52±0.54)、(3.03±0.46), 高于癌旁组织的(0.93±0.25)、(1.05±0.28), 差异有统计学意义(*t*/P=27.896/<0.001、38.387/<0.001)。

2.2 TMED2、Siglec15 表达与免疫细胞浸润的相关性 TCGA 数据库分析发现, CMM 癌组织中 TMED2 表达与 Treg 细胞、巨噬细胞及中性粒细胞均呈正相关(*r*/P=0.310/<0.001, 0.254/<0.001, 0.226/<0.001),

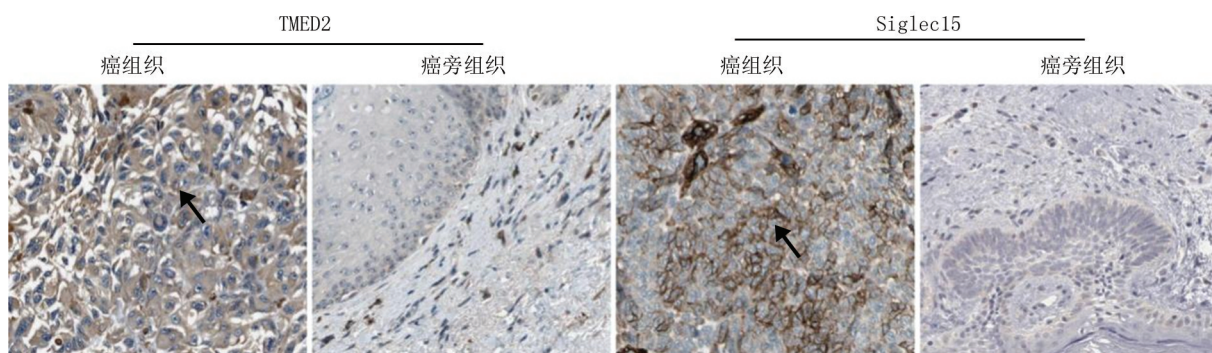


图 1 CMM 癌组织和癌旁组织中 TMED2、Siglec15 蛋白表达(免疫组化染色, ×200)

Fig.1 TMED2 and Siglec15 protein expression in CMM cancer and adjacent tissues (immunohistochemistry, × 200)

与 CD56⁺NK 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞均呈负相关 ($r/P = -0.407 / < 0.001, -0.344 / < 0.001, -0.298 / < 0.001$); Siglec15 表达与 Treg 细胞、巨噬细胞及滤泡辅助 T 细胞 (TFH) 均呈正相关 ($r/P = 0.433 / < 0.001, 0.488 / < 0.001, 0.416 / < 0.001$)。

2.3 TMED2、Siglec15 蛋白水平在不同临床/病理特征中差异比较 临床分期 III A~B 期、淋巴结转移的 CMM 癌组织中 TMED2、Siglec15 蛋白阳性率显著高于 I~II 期及无淋巴结转移者 ($P < 0.001$), 二者在其他资料中比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.4 TMED2、Siglec15 蛋白水平对 CMM 患者生存预后的影响 随访中, CMM 患者 109 例中死亡 28 例, 3 年总体生存率为 75.41% (81/109)。TMED2 阳性组 3 年总体生存率为 68.92% (51/74), 低于阴性组患者的 85.71% (30/35) (Log rank $\chi^2 = 3.320, P < 0.001$)。Siglec15 阳性组 CMM 患者 3 年总体生存率为 67.14% (47/70), 低于阴性组患者的 87.18% (34/39) (Log rank $\chi^2 = 5.580, P < 0.001$)。

2.5 多因素 Cox 回归分析影响 CMM 患者预后的影响因素 以 CMM 患者预后死亡为因变量 (赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目, 包括临床分期 (0 = I~II 期, 1 = III A~B 期), 淋巴结转移 (0 = 无, 1 = 有), TMED2 (0 = 阴性, 1 = 阳性), Siglec15 (0 = 阴性, 1 = 阳性) 为自变量, 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, 临床分期 III A~B 期、淋巴结转移、TMED2 阳性、Siglec15 阳性为 CMM 患者预后死亡的危险因素 (P 均 < 0.01), 见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析影响 CMM 患者预后死亡的影响因素

Tab.2 Factors influencing the prognosis of CMM patients by multivariate Cox regression analysis

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
临床分期 III A~B 期	0.510	0.191	7.130	<0.001	1.665	1.145~2.421
淋巴结转移	0.324	0.116	7.801	<0.001	1.383	1.101~1.736
TMED2 阳性	0.411	0.120	11.731	<0.001	1.508	1.192~1.908
Siglec15 阳性	0.330	0.102	10.467	<0.001	1.391	1.139~1.699

3 讨论

CMM 是常见的皮肤恶性肿瘤, 早期 CMM 可通过手术切除获得治愈, 但晚期患者癌细胞多已发生远处转移, 传统化疗和放疗效果十分有限^[7]。近年来, 以免疫检查点抑制剂, 如抗 PD-1/PD-L1、抗 CTLA-4 抗体为代表的免疫疗法显著改善了晚期 CMM 患者的生存预后^[8]。然而, 临床上仅有部分患者免疫治疗持久获益, 多数患者存在原发性或继发性耐药。当前 TNM 分期等预后评估体系能区分早晚期患者, 但在预测个体患者对治疗的反应和长期生存结局方面仍存在显著局限性。因此, 亟须探索新型、可靠的分子标志物, 以更精准地评估患者预后、指导个体化治疗。

TMED2 定位于内质网-高尔基体中间区室和高尔基体膜上, 其能作为囊泡运输的“分子伴侣”, 参与蛋白质的筛选、加工、成熟和转运过程, 维持细胞内膜运输系统的稳态^[9]。近年来研究揭示, TMED2 在肝内胆管癌、肝细胞癌中高表达, 促进 Wnt 受体 Frizzled 的成熟和膜转运, 导致 β -catenin 核转位, 激活 c-Myc 驱动细胞增殖^[10]。本研究证实 TMED2 在 CMM 癌组织中

表 1 TMED2、Siglec15 蛋白水平在不同临床/病理特征中差异比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of differences in TMED2 and Siglec15 expression in different clinical/pathological features

项目	例数	TMED2 阳性	χ^2 值	P 值	Siglec15 阳性	χ^2 值	P 值	
性别	男	69	44 (63.77)	1.465	0.266	42 (60.87)	0.919	0.338
	女	40	30 (75.00)			28 (70.00)		
年龄	≤60 岁	49	31 (63.27)	0.873	0.350	30 (61.22)	0.348	0.555
	>60 岁	60	43 (71.67)			40 (66.67)		
肿瘤直径	<2 cm	71	45 (63.38)	1.900	0.168	43 (60.56)	1.185	0.276
	≥2 cm	38	29 (76.32)			27 (71.05)		
肿瘤侵袭	原位型	63	39 (61.91)	2.453	0.117	37 (58.73)	1.958	0.162
	侵袭型	46	35 (76.09)			33 (71.74)		
临床分期	I~II 期	68	38 (55.88)	11.957	0.001	35 (51.47)	12.789	<0.001
	III A~B 期	41	36 (87.81)			35 (85.37)		
Clark 分级	I~IV 级	42	26 (61.91)	1.123	0.289	25 (59.52)	0.656	0.418
	V 级	67	48 (71.64)			45 (67.16)		
淋巴结转移	有	39	34 (87.18)	10.366	0.001	35 (89.74)	17.217	<0.001
	无	70	40 (57.14)			35 (50.00)		

表达上调,这与 TMED2 在其他癌种中的研究结果一致^[11]。TMED2 在 CMM 中高表达的潜在机制可能受转录水平调控。研究表明,胆管癌中类病毒 m6A 相关甲基转移酶能识别结合 TMED2 mRNA,促进 TMED2 的表达,激活 MEK/ERK/Slug 信号通路,促进癌细胞增殖和转移^[10]。本研究中, TMED2 表达与侵袭性临床病理特征相关联。近年研究提示, TMED2 家族成员参与调控多种与肿瘤进展密切相关的信号通路,如 Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 信号的分泌与转运^[4],笔者推测,在 CMM 中,癌基因的激活驱动了 TMED2 的过表达,后者通过促进上皮-间质转化相关因子或基质金属蛋白酶的分泌,直接增强了肿瘤细胞的局部侵袭能力,与本研究中 TMED2 阳性组预后更差的结果吻合。研究表明, TMED2 可通过激活 Toll 样受体 4/核因子 κ B 通路,上调白介素 6 等炎症因子的分泌,促进免疫抑制微环境形成^[12]。其次, TMED2 表达还能上调免疫检查点分子的表达,抑制免疫细胞的肿瘤杀伤功能,促进肿瘤免疫逃逸。研究表明, TMED2 作为蛋白运输的关键载体,参与 PD-L1 等免疫检查点分子的糖基化和膜定位过程,促进中性粒细胞、树突状细胞等免疫抑制细胞的浸润,促进肿瘤免疫逃逸^[13]。本研究生存分析表明, TMED2 阳性是 CMM 患者不良预后的独立因素。分析其原因, TMED2 通过促进 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 的泛素化,增加下游耐药相关基因如血红素加氧酶 1 和 NADH-醌氧化还原酶 1 的表达,增加癌细胞的顺铂耐药性,导致患者不良预后^[14]。

Siglec15 是 Siglec 家族成员,其结构包含胞外的免疫球蛋白结构域和胞内基于免疫受体酪氨酸的抑制基序,通过其 ITIM 结构域招募 SHP1/SHP2 磷酸酶,传导抑制性信号,在骨重塑和炎症反应调节中发挥重要作用^[15]。研究表明,肿瘤微环境中 Siglec15 的表达上调能够与唾液酸化配体结合,传递抑制性信号,介导肿瘤的免疫逃逸^[16]。本研究发现, Siglec15 在 CMM 癌组织中呈现显著高表达,其原因可能是 Siglec15 受翻译后修饰的调控。研究表明,肿瘤中 Siglec15 蛋白的糖基化位点的 N-糖基化修饰,导致溶酶体依赖的 Siglec15 蛋白降解减少,促进了 Siglec15 向细胞膜的转运^[17]。本研究中, Siglec15 表达与临床病理特征有关,并与 Treg 细胞、巨噬细胞及中性粒细胞呈正相关,既往关于 Siglec15 的研究多集中于肺癌、肝癌等实体瘤,在 CMM 中的系统研究较少。本研究在 CMM 中揭示 Siglec15 的表达与免疫细胞浸润的关系,这与在其他癌症中观察到 Siglec15 介导的免疫抑制基本一致^[16]。分析其机制, Siglec15 的高表达能够通过其 V-set 结构

域与 CD8⁺T 细胞、自然杀伤细胞等免疫效应细胞上的唾液酸化配体结合,传递抑制性信号,抑制细胞毒 T 细胞的活化和增殖,削弱其癌细胞杀伤功能^[18]。此外, CMM 中 Siglec15 的高表达还能促进调节性 T 细胞和 M2 型肿瘤相关巨噬细胞的募集,抑制了效应 T 细胞的抗肿瘤免疫功能,使肿瘤细胞逃避机体免疫监视,最终促进肿瘤的进展和转移^[19-22]。Siglec15 已知通过抑制 TCR 信号通路和降低 T 细胞增殖能力来发挥免疫抑制作用,其机制独立于 PD-L1。因此,对于 Siglec15 高表达的肿瘤微环境,即使 PD-L1 表达为阴性,也可能产生强烈的免疫抑制。本研究生存分析发现, Siglec15 是 CMM 的独立预后因素,分析其机制, Siglec15 的高表达标志着肿瘤微环境处于免疫抑制状态,导致免疫治疗反应率低和预后差。针对 Siglec15 的单克隆抗体药物目前已开展临床试验。有学者报道,利用抗体阻断 Siglec15 与其配体的结合,解除其对 T 细胞的抑制,恢复机体的抗肿瘤免疫应答,对于 PD-L1 阴性或对抗 PD-1 治疗耐药的 CMM 患者,抗 Siglec15 疗法有望成为一种全新的免疫治疗策略^[23]。

4 结 论

综上所述, TMED2 和 Siglec15 在 CMM 组织中呈现显著高表达,且其表达水平与肿瘤的免疫抑制性微环境特征相关,是影响预后的独立危险因素和 CMM 预后预测的生物标志物。结合其与临床病理特征及免疫细胞的相关性,检测这 2 种分子可能有助于识别高风险患者,并为个体化免疫治疗提供依据。本研究也存在局限性: TMED2 在 CMM 中的具体分子机制,特别是其与 Siglec15 的调控关系,尚未在体内外实验中得到功能验证。未来的研究应致力于在临床前模型中验证靶向 TMED2、Siglec15 在 CMM 治疗中的效果,并积极探索其在调控免疫微环境中的潜在相互作用,为开发基于 TMED2、Siglec15 的精准免疫治疗组合方案提供坚实的理论基础。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王蕊:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张丽:提出研究思路,分析试验数据;卫建明、陈璐:实施研究过程,资料搜集整理;王小波:进行统计学分析,论文修改;赵娇娇:进行文献调研与整理;李渝:论文审核

参考文献

- [1] Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040 [J]. JAMA Dermatol, 2022, 158 (5): 495-503. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0160.
- [2] 来瑞鹤,赵莲君,孙一文,等.基线¹⁸F-FDG PET/CT 评估原发性

- 恶性黑色素瘤患者的预后[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(3): 144-148. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200915-00345.
- [3] 杨一群, 夏勇生, 赵萌, 等. TMED2 在胃癌中的表达和对预后的影响及作用机制[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(4): 469-474. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.04.010.
- [4] Fang Z, Song YX, Wo GQ, et al. Screening of the novel immune-suppressive biomarkers of TMED family and whether knockdown of TMED2/3/4/9 inhibits cell migration and invasion in breast cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(23): 1280-1294. DOI: 10.21037/atm-22-5444.
- [5] 丁润, 许里, 杨俊荣, 等. 新型免疫检查点 Siglec15 表达与老年结直肠癌预后相关性研究[J]. 实用老年医学, 2024, 38(7): 669-673. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2024.07.006.
- [6] Jiang KY, Qi LL, Liu XB, et al. Prognostic value of Siglec15 expression in patients with solid tumors: A meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12(9): 1073-1082. DOI: 10.3389/fonc.2022.1073932.
- [7] 赵云超, 宋颖, 吕明军, 等. 皮肤恶性黑色素瘤组织中 CDK12、CMT6 的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(8): 985-990. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.017.
- [8] 刘志坤, 胡蓉, 郑舒丹, 等. 免疫检查点抑制剂在恶性黑色素瘤治疗中的应用及其疗效影响因素研究进展[J]. 山东医药, 2024, 64(33): 111-115. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.33.027.
- [9] Anwar MU, Sergeeva OA, Abrami L, et al. ER-Golgi-localized proteins TMED2 and TMED10 control the formation of plasma membrane lipid nanodomains[J]. *Dev Cell*, 2022, 57(19): 2334-2346. DOI: 10.1016/j.devcel.2022.09.004.
- [10] Xu H, Lin X, Li Z, et al. VIRMA facilitates intrahepatic cholangiocarcinoma progression through epigenetic augmentation of TMED2 and PARD3B mRNA stabilization[J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(9): 925-944. DOI: 10.1007/s00535-023-02015-5.
- [11] Sun C, Zhang Y, Wang Z, et al. TMED2 promotes glioma tumorigenesis by being involved in EGFR recycling transport[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262(Pt 2): 1300-1315. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.130055.
- [12] Feng L, Cheng P, Feng Z, et al. Transmembrane p24 trafficking protein 2 regulates inflammation through the TLR4/NF-kappaB signaling pathway in lung adenocarcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 32-44. DOI: 10.1186/s12957-021-02477-y.
- [13] Wang Z, Sun C, Wang P, et al. Pan-cancer analysis of TMED2: unraveling potential immune characteristics and prognostic value in cancer therapy[J]. *Front Immunol*, 2025, 16(8): 1578-1587. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1578627.
- [14] Liang C, Zhang HY, Wang YQ, et al. TMED2 induces cisplatin resistance in breast cancer via targeting the KEAP1-Nrf2 pathway[J]. *Curr Med Sci*, 2023, 43(5): 1023-1032. DOI: 10.1007/s11596-023-2777-7.
- [15] Angata T. Siglec15: A potential regulator of osteoporosis, cancer, and infectious diseases[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 10-22. DOI: 10.1186/s12929-019-0610-1.
- [16] Rashid S, Song D, Yuan J, et al. Molecular structure, expression, and the emerging role of Siglec15 in skeletal biology and cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(3): 1711-1719. DOI: 10.1002/jcp.30654.
- [17] Chen X, Dang X, Song J, et al. N-glycosylation of Siglec15 decreases its lysosome-dependent degradation and promotes its transportation to the cell membrane[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(1): 77-82. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.08.111.
- [18] Moreira RS, Da SM, de Melo VC, et al. Siglec 15 as a biomarker or a druggable molecule for non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(19): 17651-17661. DOI: 10.1007/s00432-023-05437-z.
- [19] Ma Z, Hao X, Qu S, et al. Siglec15 antibody-GM-CSF chimera suppresses tumor progression via reprogramming tumor-associated macrophages[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(4): 127-136. DOI: 10.1136/jitc-2024-010580.
- [20] 李静, 刘琴, 柯锦. LncRNA SNHG5 调控 miR-23a-3p 影响恶性黑色素瘤细胞增殖和凋亡的作用机制[J]. 河北医药, 2020, 42(18): 2751-2755. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.18.006.
- [21] 饶俊珍, 汪娟. 雷公藤红素对人恶性黑色素瘤细胞凋亡的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(8): 1242-1246. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.08.028.
- [22] 霍继武, 李光早, 李璐, 等. MTH1 抑制剂 TH588 对人恶性黑色素瘤 A375 细胞增殖与迁移的影响[J]. 中国当代医药, 2021, 28(15): 77-80. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.15.021.
- [23] Wang J, Sun J, Liu LN, et al. Siglec15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 656-666. DOI: 10.1038/s41591-019-0374-x.

(收稿日期: 2025-09-16)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.016

论著 · 临床

鼻咽癌组织中 EGLN1、SLC27A6 表达与干性基因表达的相关性及预后意义

贺文杰, 周鑫, 常傲霜, 孙圳, 汪龙



基金项目: 贵州医科大学附属医院国家自然科学基金培育计划项目 (gyfynsf[2023]-28)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学 (贺文杰、周鑫、孙圳、汪龙); 贵州医科大学附属医院耳鼻喉科 (常傲霜)

通信作者: 常傲霜, E-mail: AoshuangChang@163.com

【摘要】目的 研究鼻咽癌(NPC)组织中脯氨酰羟化酶2(EGLN1)、溶质载体家族27成员6(SLC27A6)的表达与干性基因表达的相关性及预后价值。**方法** 选取2018年3月—2020年3月贵州医科大学附属医院耳鼻喉科诊治的132例NPC患者为研究对象,收集其癌组织与癌旁组织。采用qPCR检测EGLN1、SLC27A6 mRNA及干性相关基因[八聚体结合转录因子4(OCT4)、性别决定区Y框蛋白2(SOX2)和NANOG]mRNA表达;采用免疫组织化学法检测EGLN1、SLC27A6蛋白表达;Pearson相关系数分析NPC癌组织中EGLN1、SLC27A6 mRNA与干性相关基因表达的相关性;Kaplan-Meier曲线和Cox回归分析筛选影响NPC患者预后的危险因素。**结果** NPC癌组织EGLN1、SLC27A6、OCT4、SOX2、NANOG mRNA表达均高于癌旁组织($t/P=46.841/<0.001, 44.102/<0.001, 46.396/<0.001, 52.522/<0.001, 45.576/<0.001$);NPC癌组织中EGLN1、SLC27A6 mRNA表达与OCT4、SOX2、NANOG mRNA表达均呈正相关(EGLN1 mRNA: $r/P=0.708/<0.001, 0.692/<0.001, 0.669/<0.001$;SLC27A6 mRNA: $r/P=0.641/<0.001, 0.721/<0.001, 0.784/<0.001$);NPC癌组织EGLN1、SLC27A6蛋白阳性率高于癌旁组织($\chi^2/P=80.951/<0.001, 88.364/<0.001$);TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移的NPC患者癌组织中EGLN1、SLC27A6阳性率高于Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者($\chi^2/P=31.034/<0.001, 14.314/<0.001, 5.811/0.016, 10.725/0.001$);EGLN1阳性组5年生存率低于阴性组(Log-rank $\chi^2=14.530, P=0.004$), SLC27A6阳性组5年生存率低于阴性组(Log-rank $\chi^2=15.860, P<0.001$);多因素Cox回归分析显示,TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、EGLN1阳性、SLC27A6阳性是影响NPC患者预后的危险因素[OR(95%CI)=1.602(1.166~2.200), 1.540(1.242~1.911), 1.379(1.124~1.690), 1.302(1.075~1.578)]。**结论** NPC癌组织中EGLN1、SLC27A6表达上调,且均与干性相关基因表达呈正相关,是新的NPC预后评估的肿瘤标志物。

【关键词】 鼻咽癌;脯氨酰羟化酶2;溶质载体家族27成员6;干性相关基因;预后**【中图分类号】** R739.63 **【文献标识码】** A

The EGLN1, SLC27A6 expression in nasopharyngeal carcinoma tissue and correlation with stemness genes and prognostic significance He Wenjie*, Zhou Xin, Chang Aoshuang, Sun Zhen, Wang Long. *Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China Cultivation Program of Affiliated Hospital of Guizhou Medical University (gyfynsf[2023]-28)

Corresponding author: Chang Aoshuang, E-mail: AoshuangChang@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of prolyl hydroxylase 2 (EGLN1) and solute carrier family 27 member 6 (SLC27A6) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) tissues, their correlation with stemness genes, and their prognostic significance. **Methods** A total of 132 NPC patients diagnosed and treated in the Department of Otolaryngology at Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from March 2018 to March 2020 were selected as the research subjects. Quantitative real-time PCR (qPCR) was used to detect the mRNA expression levels of EGLN1, SLC27A6, and stemness-related genes [octamer-binding transcription factor 4 (OCT4), sex-determining region Y box protein 2 (SOX2), and NANOG] in NPC tissues, and Pearson correlation analysis was performed to assess their relationships. Immunohistochemistry was used to detect the protein expression of EGLN1 and SLC27A6 in NPC tissues. Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression were used to identify risk factors affecting the prognosis of NPC patients. **Results** The mRNA expression levels of EGLN1, SLC27A6, OCT4, SOX2, and NANOG in NPC tissues were significantly higher than those in adjacent normal tissues ($t/P=46.841/<$

0.001, 44.102/<0.001, 46.396/<0.001, 52.522/<0.001, 45.576/<0.001). The mRNA expression of EGLN1 and SLC27A6 in NPC tissues was positively correlated with OCT4, SOX2, and NANOG ($r=0.708, 0.692, 0.669; 0.641, 0.721, 0.784$, all $P<0.001$). The positive rates of EGLN1 and SLC27A6 protein expression in NPC tissues were 62.12% (82/132) and 60.61% (80/132), respectively, which were significantly higher than those in adjacent tissues [9.09% (12/132) and 6.06% (8/132)] ($\chi^2=80.951, 88.364$, both $P<0.001$). The positive rates of EGLN1 and SLC27A6 in cancer tissues were significantly higher in NPC patients with TNM stage III - IV than in those with stage I - II, and also higher in patients with lymph node metastasis than in those without lymph node metastasis ($\chi^2/P=31.034/<0.001, 14.314/<0.001, 5.811/0.016, 10.725/0.001$). The 5-year survival rates of patients in the EGLN1-positive and EGLN1-negative groups were 56.10% (46/82) and 88.00% (44/50), respectively, with a statistically significant difference (Log-rank $\chi^2=14.530, P=0.004$). The 5-year survival rates of patients in the SLC27A6-positive and SLC27A6-negative groups were 55.00% (44/80) and 88.46% (46/52), respectively, with a statistically significant difference (Log-rank $\chi^2=15.860, P<0.001$). TNM stage III - IV, lymph node metastasis, EGLN1 positivity, and SLC27A6 positivity were independent risk factors affecting the prognosis of NPC patients [$OR(95\% CI)=1.602 (1.166-2.200), 1.540 (1.242-1.911), 1.379 (1.124-1.690), 1.302 (1.075-1.578)$]. **Conclusion** The expression of EGLN1 and SLC27A6 is upregulated in NPC and positively correlated with the expression of stemness-related genes, suggesting their potential as novel tumor markers for prognostic evaluation of NPC.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Prolyl hydroxylase 2; Solute carrier family 27 member 6; Stemness-related genes; Prognosis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是头颈部高发的恶性肿瘤,发病部位隐匿,许多患者确诊时已为中晚期,5年生存率仅43%^[1]。脯氨酰羟化酶2(Egl-9 family hypoxia inducible factor 1, EGLN1)是一种转录复合物,能够对缺氧诱导因子 α 蛋白中的4-羟基脯氨酸进行羟基化修饰,维持哺乳动物氧稳态^[2]。研究表明,乳腺癌中EGLN1表达上调,其能参与形成Ca²⁺/钙调素依赖性蛋白激酶2/EGLN1复合物,促进AMP活化蛋白激酶 α 的羟基化修饰,维持癌细胞代谢稳态和癌细胞的恶性增殖^[3]。溶质载体家族27成员6(solute carrier family 27 member 6, SLC27A6)基因编码蛋白属于脂肪酸转运蛋白家族成员,参与长链脂肪酸的摄取及脂肪代谢的调节^[4]。研究表明,SLC27A6在肝癌、甲状腺癌等恶性肿瘤中表达上调,其能诱导癌细胞脂质代谢重编程,促进癌细胞的增殖、侵袭和转移^[5]。肿瘤干性是指肿瘤细胞具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的特性,是NPC肿瘤发生发展及复发转移的重要机制^[6]。本研究旨在分析NPC癌组织中EGLN1、SLC27A6的表达与干性基因的相关性及临床预后意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2018年3月—2020年3月贵州医科大学附属医院耳鼻喉科诊治的NPC患者132例为研究对象,男80例,女52例;年龄33~79(63.2 \pm 11.2)岁;病程6~90(21.34 \pm 4.12)d;高血压28例,糖尿病14例;吸烟史38例;均无明显家族遗传史;角化型鳞癌28例,分化型非角化性癌30例,未分化型非角

化性癌74例;TNM分期:I~II期50例,III~IV期82例;分化程度:高中分化33例,低分化99例;淋巴结转移88例。本研究已经获得医院伦理委员会批准(20180016),患者和/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初次就诊且病理学检查明确为NPC;②确诊前未进行放化疗等抗肿瘤治疗;③卡氏功能状态(KPS)评分 ≥ 70 分。(2)排除标准:①合并其他严重疾病;②复发性鼻咽癌或其他组织来源的恶性肿瘤;③放弃治疗或随访不配合者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 EGLN1、SLC27A6 mRNA及干性相关基因表达检测:留取鼻咽镜活检术中获取的NPC癌组织和癌旁正常组织,用玻璃匀浆器将组织研磨,采用Trizol法提取组织RNA,进行逆转录反应,合成cDNA,置于-20℃冰箱保存,然后进行实时荧光定量PCR。上海生工公司负责设计合成引物。PCR试剂盒购自南京诺唯赞生物科技公司,货号Q321。反应体系:2 \times Real PCR EasyTM Mix-SYBR 10.0 μ l,上、下游引物各0.8 μ l(10 μ mol/L),模板cDNA 2.0 μ l, ddH₂O 6.4 μ l。反应条件:95℃预变性5 min, 95℃变性30 s, 55℃退火30 s, 72℃延伸30 s,引物序列见表1。以GAPDH为内参,通过2^{- $\Delta\Delta$ CT}计算EGLN1、SLC27A6 mRNA及干性相关基因[八聚体结合转录因子4(OCT4),性别决定区Y框蛋白2(SOX2)和NANOG]mRNA的相对表达量。

1.3.2 EGLN1、SLC27A6蛋白水平检测:将NPC癌组织和癌旁组织经多聚甲醛固定,石蜡包埋后切片,烤片

表 1 EGLN1、SLC27A6 mRNA 及干性相关基因表达引物序列

Tab.1 Primer sequences for EGLN1 mRNA, SLC27A6 mRNA and stemness related gene expression

基因	上游	下游
EGLN1	5'-GAAGGCGAACCTGTA- CCCC-3'	5'-TTCATGCACGGCAGC- ATGTA-3'
SLC27A6	5'-GTGCCGTGCATGAAC- AAGC-3'	5'-CAGGTGATCTTATCG- CCTCGG-3'
OCT4	5'-AGGCAGATAAGATCAC- CTGGAT-3'	5'-TTCGTCCGGCCATTG- ATTTTG-3'
SOX2	5'-CTTCTGTCATGGCTA- ACAGTTCT-3'	5'-AGGTTTCCGAGGTTG- TCTTTTG-3'
NANOG	5'-ACAACCTCGGAAACC- TTTCATC-3'	5'-CGTGAACGAAGTCCG- GCTC-3'
GAPDH	5'-GTGGTGGCCTTTTCTC- AACAC-3'	5'-TCTACCGTTCCAAGC- AAATCTG-3'

2 h。免疫组织化学检测试剂盒购自 LMAI Bio 公司, 货号 LM8001。二甲苯脱蜡, 乙醇水化, 抗原修复液中热修复, 滴加内源性过氧化物酶阻断剂, 山羊血清封闭, 孵育一抗 EGLN1 (美国 Abcam 公司, 货号 ab226890), SLC27A6 (上海帛科生物技术公司, 货号 BK-KT14713), 4℃ 冰箱过夜, 滴加酶标二抗, DAB 显色, 苏木素染色, 脱水封片。显微镜下观察并进行拍照评分。染色程度评分: 无染色 0 分, 淡黄色 1 分, 棕黄色 2 分, 棕褐色 3 分。染色面积评分: <5% 0 分, 5%~20% 1 分, 21%~50% 2 分, ≥51% 3 分。两项评分乘积 ≤2 分为阴性, >2 分为阳性。

1.3.3 随访内容: 于 NPC 患者经病理确诊后开始随访, 3~6 月复查 1 次, 随访终点为到达随访截止日期 (2025 年 4 月) 或因肿瘤复发、转移等造成患者死亡。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比 (%) 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; Pearson 相关系数分析 NPC 癌组织中 EGLN1、SLC27A6 mRNA 与干性相关基因表达的相关性; Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归筛选影响 NPC 患者预后的危险因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NPC 组织中 EGLN1、SLC27A6 mRNA 及干性基因表达 NPC 癌组织中 EGLN1、SLC27A6 mRNA 及 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 表达均高于癌旁组织 (P<0.01), 见表 2。

2.2 NPC 癌组织中 EGLN1、SLC27A6 mRNA 与干性相关基因的相关性分析 NPC 癌组织中 EGLN1、SLC27A6 mRNA 表达与 OCT4、SOX2、NANOG mRNA

表 2 NPC 癌组织和癌旁组织中 EGLN1、SLC27A6 mRNA 及干性相关基因表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Expression of EGLN1 mRNA, SLC27A6 mRNA, and stemness related genes in NPC cancer tissue and adjacent tissue

项 目	癌旁组织 (n=132)	癌组织 (n=132)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
EGLN1	1.03±0.23	3.20±0.48	46.841	<0.001
SLC27A6	0.97±0.22	2.79±0.42	44.102	<0.001
OCT4	0.86±0.19	3.02±0.50	46.396	<0.001
SOX2	0.65±0.17	2.47±0.36	52.522	<0.001
NANOG	0.55±0.13	2.37±0.44	45.576	<0.001

表达均呈正相关 (EGLN1 mRNA: $r/P=0.708/<0.001$ 、 $0.692/<0.001$ 、 $0.669/<0.001$; SLC27A6 mRNA: $r/P=0.641/<0.001$ 、 $0.721/<0.001$ 、 $0.784/<0.001$)。

2.3 NPC 组织中 EGLN1 蛋白、SLC27A6 蛋白水平比较 EGLN1、SLC27A6 蛋白定位于 NPC 癌组织的细胞质和细胞膜, NPC 癌组织 EGLN1、SLC27A6 蛋白阳性率分别为 62.12% (82/132)、60.61% (80/132), 高于癌旁组织的 9.09% (12/132)、6.06% (8/132), 差异有统计学意义 ($\chi^2/P=80.951/<0.001$ 、 $88.364/<0.001$), 见图 1。

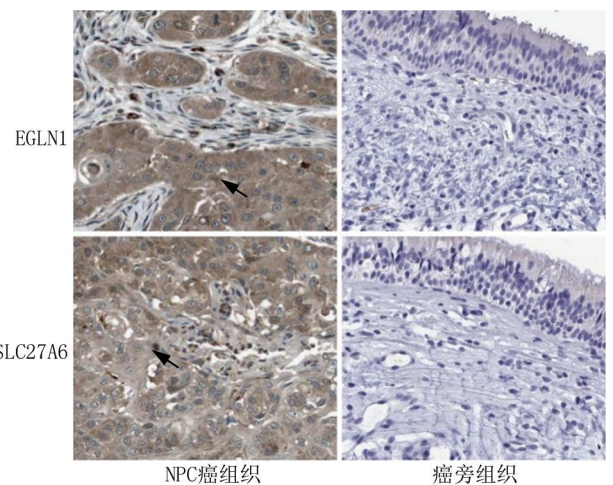


图 1 NPC 组织中 EGLN1、SLC27A6 蛋白表达 (免疫组化, ×200)

Fig.1 Expression of EGLN1 protein and SLC27A6 protein in NPC

2.4 EGLN1、SLC27A6 蛋白水平在 NPC 患者不同临床参数中的差异比较 TNM 分期 III~IV 期、有淋巴结转移的 NPC 患者癌组织中 EGLN1、SLC27A6 阳性率高于 I~II 期、无淋巴结转移患者, 差异有统计学意义 (P<0.01), 见表 3。

表 3 EGLN1、SLC27A6 蛋白水平在 NPC 患者不同临床参数中的差异比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of differences in EGLN1 and SLC27A6 protein expression in different clinical parameters of NPC patients

项目	例数	EGLN1 阳性	χ^2 值	P 值	SLC27A6 阳性	χ^2 值	P 值
性别	男	80	54 (67.50)	2.497	0.114	50 (62.50)	0.305
	女	52	28 (53.85)			30 (57.69)	
年龄(岁)	≤60	51	31 (60.78)	0.063	0.802	28 (54.90)	1.133
	>60	81	51 (62.96)			52 (64.20)	
吸烟史	有	38	27 (71.05)	1.809	0.179	26 (68.42)	1.365
	无	94	55 (58.51)			54 (57.45)	
病理类型	角化型鳞癌	28	16 (57.14)	1.202	0.548	13 (46.43)	5.164
	分化型非角化性癌	30	17 (56.67)			16 (53.33)	
	未分化型非角化性癌	74	49 (66.22)			51 (68.92)	
分化程度	高中分化	33	18 (54.55)	1.073	0.300	17 (51.52)	1.523
	低分化	99	64 (64.65)			63 (63.64)	
TNM 分期	I ~ II 期	50	16 (32.00)	31.034	<0.001	20 (40.00)	14.314
	III ~ IV 期	82	66 (80.49)			60 (73.17)	
淋巴结转移	有	88	61 (69.32)	5.811	0.016	62 (70.46)	10.725
	无	44	21 (47.73)			18 (40.91)	

2.5 EGLN1、SLC27A6 蛋白对 NPC 患者预后的影响

EGLN1 阳性组 5 年生存率为 56.10% (46/82), 低于阴性组的 88.00% (44/50) (Log-rank $\chi^2 = 14.530, P = 0.004$); SLC27A6 阳性组 5 年生存率为 55.00% (44/80), 低于阴性组的 88.46% (46/52) (Log-rank $\chi^2 = 15.860, P < 0.001$), 见图 2。

2.6 多因素 Cox 回归分析 NPC 患者预后的影响因素

以 NPC 患者预后为因变量 (1 = 死亡, 0 = 生存), 多因素 Cox 回归分析结果显示: TNM 分期 III ~ IV 期, 淋巴结转移、EGLN1 阳性、SLC27A6 阳性是 NPC 患者预后死亡的独立危险因素 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析 NPC 患者预后的影响因素

Tab.4 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of NPC patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
OCT4 mRNA 高	0.144	0.102	1.933	0.221	1.155	0.946~1.410
SOX2 mRNA 高	0.115	0.093	1.529	0.275	1.122	0.935~1.346
NANOG mRNA 高	0.127	0.101	1.581	0.241	1.135	0.931~1.384
TNM 分期 III ~ IV 期	0.471	0.162	8.453	<0.001	1.602	1.166~2.200
淋巴结转移	0.432	0.110	15.423	<0.001	1.540	1.242~1.911
EGLN1 阳性	0.321	0.104	9.527	<0.001	1.379	1.124~1.690
SLC27A6 阳性	0.264	0.098	7.257	<0.001	1.302	1.075~1.578

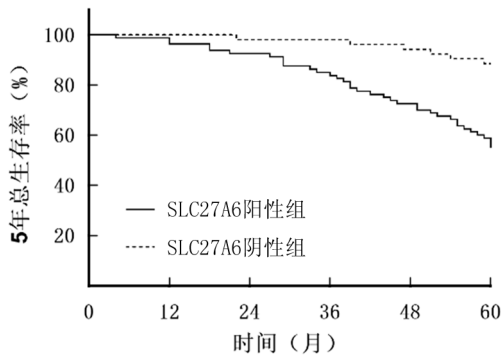
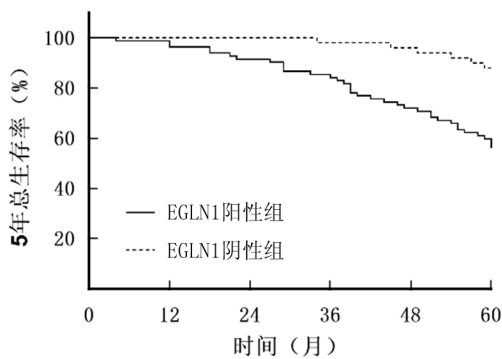


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 EGLN1、SLC27A6 蛋白水平对 NPC 患者预后的影响

Fig.2 Kaplan Meier curve analysis of the impact of EGLN1 and SLC27A6 protein expression on the prognosis of NPC patients

3 讨论

NPC 是原发于鼻咽部黏膜和腺体上皮的恶性肿瘤, 年发病率约为 30/10 万^[7]。放射治疗是 NPC 的主要治疗方式, 近年来随着诊疗技术的进步, NPC 的临床疗效得到极大改善。但部分患者在治疗中及治疗后可出现严重不良反应, 肿瘤原发部位的残留可引起肿瘤复发及转移, 导致患者不良生存预后。目前临床上主要根据肿瘤 TNM 分期评估 NPC 患者的预后并制定治疗方案, 但 TNM 分期未能考虑肿瘤细胞的生物学特性, 对 NPC 的预后评估存在一定的局限性^[8]。

EGLN1 具有脯氨酰羟化酶结构域, 能够羟基化缺氧诱导因子 1 的 α 亚基, 介导缺氧信号通路的信号传

导,参与肿瘤的增殖、血管生成、转移等过程^[9]。研究表明,EGLN1 在宫颈癌、乳腺癌等肿瘤中表达上调,其能增强肿瘤相关巨噬细胞的有氧糖酵解,促进肿瘤恶性进展,是新的肿瘤预后评估标志物及治疗靶点^[10-11]。本研究中,NPC 癌组织中 EGLN1 表达升高,这与既往学者报道结果相似^[12],但该研究中 NPC 癌组织中 EGLN1 阳性率较高,其原因可能是该研究纳入病例以Ⅲ~Ⅳ期的 NPC 患者为主有关。越来越多的证据表明,EGLN1 可直接调控其他关键转录因子,如核因子- κ B 的稳定性与活性,促进细胞增殖和干细胞特性的维持,驱动肿瘤的复发和转移^[3]。本研究中,NPC 癌组织中 EGLN1 表达与 TNM 分期及淋巴结转移相关,提示 EGLN1 能诱导 NPC 的肿瘤进展。有学者报道,肺癌中 EGLN1 能够与转录因子 c-Myc 相互作用,激活淋巴特异性解旋酶的表达,增强癌细胞脂质代谢,抑制铁死亡的发生,导致肿瘤进展^[13]。本研究通过相关性分析发现,NPC 癌组织中 EGLN1 表达与干性相关基因表达呈正相关。分析其机制,EGLN1 作为羟化酶能够激活泛素化蛋白酶体途径,促进抑癌基因 p53 的降解,上调 SOX2、NANOG 的表达,诱导干细胞样表型形成,促进癌细胞增殖、侵袭和迁移,增强 NPC 癌细胞的抗辐射能力^[12]。另有学者在结肠癌中发现,EGLN1 的过表达能够抑制核因子 κ B 的磷酸化,同时增加细胞内核因子 κ B 的水平,促进癌细胞干性特征形成及上皮间质转化,导致肿瘤增殖和迁移能力显著增强^[14]。本研究中,EGLN1 阳性的 NPC 患者预后较差。分析其原因,一方面是 EGLN1 的阳性表达可增加缺氧诱导因子-2 α 的稳定性,间接促进了 SOX2、NANOG 等干性基因的表达,能够增强肿瘤干性形成,增强癌细胞对放射治疗的抵抗性,导致患者不良预后^[12];另一方面,EGLN1 还能够促进肿瘤微环境中髓源性抑制细胞和 M2 型肿瘤相关巨噬细胞的浸润,同时上调白介素-6、白介素-4 等细胞因子的分泌,促进肿瘤免疫逃逸,导致患者不良预后^[14]。

SLC27A6 是一种脂肪酸转运蛋白,参与长链脂肪酸的摄取和质膜运输过程,与动脉粥样硬化、肿瘤及炎症反应等病理生理学过程关系密切^[15-16]。研究表明,在卵巢癌、食管鳞状细胞癌等恶性肿瘤中 SLC27A6 表达上调,其能促进癌细胞的细胞增殖和脂肪酸摄取,增强肿瘤的增殖和转移能力^[17]。本研究中,NPC 癌组织中 SLC27A6 表达上调。目前关于 SLC27A6 在癌症中的研究相对较少,且结论不一。NPC 作为一种与炎症反应和 EB 病毒感染密切相关的肿瘤,其微环境中的脂质代谢特征可能具有更重要的作用^[18-21]。研究表

明,NPC 中 SLC27A6 基因启动子呈低甲基化的现象,导致 SLC27A6 的表达显著上调,SLC27A6 的高表达能够激活异种移植瘤中的上皮间质转化通路,并增强 NPC 细胞内甘油三酯和总胆固醇的含量,增强脂质生物合成和远处转移的潜力^[22]。本研究中,NPC 癌组织中 SLC27A6 表达与干性相关基因表达呈正相关。有学者报道,NPC 中 SLC27A6 的高表达能够增强癌细胞中甘油三酯和总胆固醇的含量,上调癌干细胞标志物包括 CD24、CD44 等的表达,增加癌细胞的侵袭和转移能力^[22]。本研究中,SLC27A6 表达与 NPC 患者 TNM 分期及淋巴结转移相关。分析其原因,SLC27A6 能够激活卵巢癌细胞中 Hippo 信号通路,诱导肿瘤干性特性形成及细胞周期进展,导致肿瘤进展^[23]。此外,SLC27A6 能够促进癌细胞中脂质积累,促进线粒体呼吸链活性氧的产生,继而促进癌细胞的恶性增殖和转移^[22]。本研究中,SLC27A6 阳性的 NPC 患者预后较差。其原因可能是 SLC27A6 能够上调前列腺癌中脂肪酸合酶和乙酰辅酶 A 羧化酶的表达,导致甘油三酯和柠檬酸的积累,增强癌细胞对恩扎鲁胺治疗的耐药性,降低患者生存率^[24]。另有学者报道,胶质母细胞瘤中 SLC27A6 还能通过诱导癌细胞干性特性的形成,促进富含鞘脂和胆固醇的脂筏和透明质酸间的相互作用,促进癌细胞迁移和侵袭,导致患者不良预后^[25]。

4 结 论

综上所述,NPC 癌组织中 EGLN1、SLC27A6 表达升高,且与干性相关基因表达呈正相关,均参与促进 NPC 的肿瘤进展。EGLN1、SLC27A6 表达与 TNM 分期相关。多因素 Cox 分析进一步确立了 EGLN1、SLC27A6 为影响 NPC 预后的独立危险因素,检测两者的表达有望成为现有分期系统的有效补充,实现更精准的风险分层。本研究存在一定局限性,本试验是单中心研究,不同地区及民族差异可能影响 NPC 患者的预后。本研究初步探讨了 NPC 癌组织中 EGLN1、SLC27A6 表达与干性相关基因的相关性,尚未阐明 EGLN1、SLC27A6 促进 NPC 发生发展的机制,未来值得继续研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

贺文杰:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;周鑫:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;常傲霜:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;孙圳:进行统计学分析;汪龙:实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写

参考文献

- [1] Qiao H, Tan XR, Li H, et al. Association of intratumoral microbiota with prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma from 2 hos-

- pitals in China [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(9): 1301-1309. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.2810.
- [2] 梅佳乐, 韦罗娟, 屈宁, 等. EGLN1 介导自噬调控结肠直肠癌恶性表型的机制研究[J]. *中国癌症防治杂志*, 2025, 17(3): 341-348. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2025.03.12.
- [3] Jiang W, Zhang M, Gao C, et al. A mitochondrial EglN1-AMPK- α axis drives breast cancer progression by enhancing metabolic adaptation to hypoxic stress[J]. *EMBO J*, 2023, 42(20): 1137-1143. DOI: 10.15252/embj.2023113743.
- [4] 沈子亮, 姜惠, 陈代杰, 等. SLC27A6 抑制表达对奶牛乳腺上皮细胞脂质代谢的影响[J]. *农业生物技术学报*, 2021, 29(9): 1733-1740. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7968.2021.09.008.
- [5] Dai J, Yu X, Han Y, et al. TMT-labeling proteomics of papillary thyroid carcinoma reveal invasive biomarkers [J]. *J Cancer*, 2020, 11(20): 6122-6132. DOI: 10.7150/jca.47290.
- [6] 张立杰, 彭军, 柳淑洪, 等. 鼻咽癌组织中 P4HA1、HMGS1 表达与干性相关基因表达的相关性及预后意义[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(9): 1109-1114. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.09.016.
- [7] Chang ET, Ye W, Zeng YX, et al. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(6): 1035-1047. DOI: 10.1158/1055-9965.
- [8] 韩鹏炳, 辛元春, 冀雪娟, 等. 鼻咽癌患者同步放疗化疗预后的影响因素分析[J]. *甘肃医药*, 2025, 44(5): 407-411. DOI: 10.15975/j.cnki.1004-2725.2025.05.007.
- [9] Tang J, Deng H, Wang Z, et al. EGLN1 prolyl hydroxylation of hypoxia-induced transcription factor HIF1 α is repressed by SET7-catalyzed lysine methylation [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(6): 101961. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101961.
- [10] Zhang YT, Xu LJ, Li L. EGLN1: A biomarker of poor prognosis of cervical cancer and a target of treatment[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2024, 28(1): 10-21. DOI: 10.1089/gtmb.2023.0024.
- [11] Chen F, Chen J, Yang L, et al. Extracellular vesicle-packaged HIF-1 α -stabilizing lncRNA from tumour-associated macrophages regulates aerobic glycolysis of breast cancer cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(4): 498-510. DOI: 10.1038/s41556-019-0299-0.
- [12] Sun L, Wu C, Ming J, et al. EGLN1 induces tumorigenesis and radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by promoting ubiquitination of p53 in a hydroxylase-dependent manner [J]. *J Cancer*, 2022, 13(7): 2061-2073. DOI: 10.7150/jca.66080.
- [13] Bai X, Lu H, Lu Z, et al. Prolyl hydroxylase-2 (EGLN1) mediates TGF- β 1 pathway regulated epithelial-mesenchymal transition in yak kidneys [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 321(Pt 3): 1465-1472. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.146522.
- [14] Wang L, Niu Z, Wang X, et al. PHD2 exerts anti-cancer and anti-inflammatory effects in colon cancer xenografts mice via attenuating NF-kappaB activity [J]. *Life Sci*, 2020, 242: 117167. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117167.
- [15] Zhang H, Shen Z, Yang Z, et al. Abundance of solute carrier family 27 member 6 (SLC27A6) in the bovine mammary gland alters fatty acid metabolism [J]. *Food Funct*, 2021, 12(11): 4909-4920. DOI: 10.1039/d0fo03289a.
- [16] Zhang H, Shen Z, Yang Z, et al. Abundance of solute carrier family 27 member 6 (SLC27A6) in the bovine mammary gland alters fatty acid metabolism [J]. *Food Funct*, 2021, 12(11): 4909-4920. DOI: 10.1039/d0fo03289a.
- [17] Chen H, Han T, Zhao Y, et al. Identification of solute-carrier family 27A molecules (SCL27As) as a potential biomarker of ovarian cancer based on bioinformatics and experiments [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(15): 1237-1246. DOI: 10.21037/atm-21-3026.
- [18] 徐菲, 黄庆艳, 周江会, 等. 鼻咽癌组织中核连蛋白 2、整合素 β 3 表达及其临床预后评估价值 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(11): 1373-1378. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.018.
- [19] 黄伟义, 梁锦辉, 刘家豪, 等. 外周血循环肿瘤细胞、EB 病毒 DNA 水平对鼻咽癌患者预后预测价值 [J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(2): 164-165, 169. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.02.14.
- [20] 岳杨, 郑露, 雍丹, 等. CircTRAF3 调节 miR-136-5p/NMT1 轴对鼻咽癌细胞恶性生物学行为的影响 [J]. *河北医药*, 2023, 45(19): 2885-2890. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.19.001.
- [21] 钟宇萧, 高艳蓉. 鼻咽癌微环境中外泌体作用机制的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(10): 1049-1053. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2021.10.22.
- [22] Zhong X, Yang Y, Li B, et al. Downregulation of SLC27A6 by DNA hypermethylation promotes proliferation but suppresses metastasis of nasopharyngeal carcinoma through modulating lipid metabolism [J]. *Front Oncol*, 2021, 11(8): 7804-7810. DOI: 10.3389/fonc.2021.780410.
- [23] Chen H, Han T, Zhao Y, et al. Identification of solute-carrier family 27A molecules (SCL27As) as a potential biomarker of ovarian cancer based on bioinformatics and experiments [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(15): 1237-1249. DOI: 10.21037/atm-21-3026.
- [24] Kushwaha PP, Verma SS, Shankar E, et al. Role of solute carrier transporters SLC25A17 and SLC27A6 in acquired resistance to enzalutamide in castration-resistant prostate cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2022, 61(4): 397-407. DOI: 10.1002/mc.23383.
- [25] Korbecki J, Kojder K, Jezewski D, et al. Reduced expression of very-long-chain acyl-CoA synthetases SLC27A4 and SLC27A6 in the Glioblastoma tumor compared to the peritumoral area [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(5): 771-789. DOI: 10.3390/brainsci13050771.

(收稿日期: 2025-08-12)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.017

论著 · 基础

SHP2 经 IL-6/STAT3-PI3K/AKT 通路抑制 M2 TAM 调控鼻咽癌侵袭转移的机制

林琳, 钟烁, 曹金玲, 张秀芳, 陈金楠



基金项目: 河北省医学科学研究计划项目(20240379)

作者单位: 063000 河北唐山, 开滦总医院耳鼻喉科

通信作者: 林琳, E-mail: linlin5552024@163.com

【摘要】目的 探讨含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP2)在肿瘤微环境中调控巨噬细胞 M2 极化的分子机制,及其对鼻咽癌细胞侵袭转移的抑制作用。**方法** 2024 年 6 月在开滦总医院医学研究中心实验室进行实验。构建 SHP2 过表达慢病毒载体并感染 THP-1 单核细胞,建立稳定过表达 SHP2 的巨噬细胞模型(SHP2-THP-1)。将细胞分为空白对照组、CNE-1-CM 组、SHP2 过表达组,分别与鼻咽癌细胞 CNE-1 条件培养基共培养,并采用 qRT-PCR 和 Western blot 检测 M2 型标志物(IL-10、Arg1、CD163、CD206)及 IL-6/STAT3、PI3K/AKT 通路关键蛋白表达。将细胞分为空白对照组、THP-1-CM 组、SHP2-THP-1-CM 组,通过细胞划痕实验和 Transwell 实验评估各组上清液对 CNE-1 细胞迁移和侵袭能力的影响。**结果** 与空白对照组比较,CNE-1-CM 组细胞中 M2 型标志物(IL-10、Arg1、CD163、CD206)mRNA 表达显著升高($P<0.05$)。与 CNE-1-CM 组比较,SHP2 过表达组 IL-10、Arg1、CD163、CD206 表达显著降低($P<0.05$)。Western blot 结果显示,与 CNE-1-CM 组比较,SHP2 过表达组(SHP2-THP-1)中 IL-6、p-STAT3、p-PI3K 和 p-AKT 的蛋白磷酸化水平均显著降低($P<0.05$)。细胞划痕和 Transwell 实验结果显示,与空白对照组比较,THP-1-CM 组 CNE-1 细胞迁移和侵袭显著增加($P<0.01$);与 THP-1-CM 组比较,SHP2-THP-1-CM 组 CNE-1 细胞的迁移和侵袭显著抑制($P<0.01$)。**结论** SHP2 通过抑制 IL-6/STAT3 和 PI3K/AKT 信号通路活性,阻断肿瘤微环境诱导的巨噬细胞 M2 极化,进而抑制鼻咽癌细胞的侵袭与转移。

【关键词】 鼻咽癌;侵袭转移;M2 型肿瘤相关巨噬细胞;含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶**【中图分类号】** R739.6 **【文献标识码】** A

Mechanism of SHP2 inhibiting M2 TAM regulation of nasopharyngeal carcinoma invasion and metastasis through IL-6/STAT3 and PI3K/AKT pathways

Lin Lin, Zhong Shuo, Cao Jinling, Zhang Xiufang, Chen Jinnan. Department of Otolaryngology, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Funding program: Hebei Medical Science Research Program (20240379)

Corresponding author: Lin Lin, E-mail: linlin5552024@163.com

【Abstract】 Objective To elucidate the molecular mechanism by which tyrosine phosphatase SHP2 regulates macrophage M2 polarization in the tumor microenvironment and its inhibitory effect on the invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** The experiment was conducted in the laboratory of the Medical Research Center of Kailuan General Hospital in June 2024. A lentiviral vector overexpressing SHP2 was constructed and used to infect THP-1 monocytes to establish a stable macrophage model overexpressing SHP2 (SHP2-THP-1). Cells were divided into blank control group, THP-1 group, and SHP2-THP-1 group, and co-cultured with conditioned medium from NPC CNE-1 cells. Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and Western blot were used to detect the expression of M2 polarization markers (IL-10, Arg1, CD163, CD206) and key proteins in the IL-6/STAT3 and PI3K/AKT signaling pathways. The effects of supernatants from each group on the migration and invasion abilities of CNE-1 cells were evaluated using wound healing and Transwell assays. **Results** Compared with the blank control group, the mRNA expression levels of M2 markers (IL-10, Arg1, CD163, CD206) in THP-1 cells treated with CNE-1 conditioned medium were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the THP-1 group, the SHP2 overexpression group (SHP2-THP-1) showed a significant decrease in the expression of these M2 markers ($P<0.05$). Western blot analysis revealed that overexpression of SHP2 significantly inhibited the protein expression of IL-6, p-STAT3 (Tyr705), p-PI3K, and p-AKT (Ser473) ($P<0.05$). Functional assays demonstrated that the migration rate and invasion number

of CNE-1 cells were significantly higher in the THP-1 supernatant group than in the blank control group ($P < 0.05$), whereas these parameters were significantly lower in the SHP2-THP-1 supernatant group compared with the THP-1 supernatant group ($P < 0.05$). **Conclusion** SHP2 inhibits tumor microenvironment-induced M2 polarization of macrophages by suppressing IL-6/STAT3 and PI3K/AKT signaling, thereby attenuating NPC cell invasion and metastasis. These findings highlight the therapeutic potential of targeting the SHP2-immunometabolic axis in NPC.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Invasion and metastasis; M2-polarized tumor-associated macrophages; Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)起源于鼻咽内膜,是一种罕见的癌症类型,占全球所有新发病例的 0.7%和所有癌症相关死亡的 0.8%^[1]。由于其具有放射敏感和化学敏感特性以及根深蒂固的解剖位置,单独放疗和同步放化疗是鼻咽癌的主要治疗方法^[2],但是 NPC 患者预后极差,而且在所有头颈癌中, NPC 具有较高的远处转移倾向。因此,探讨 NPC 侵袭和转移的分子机制对于开发新的治疗方法至关重要。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)作为一种在形态、功能和组织位置方面极其异质的细胞群,是肿瘤微环境的重要组成部分。TAM 主要分为 M1 型和 M2 型 2 种类型,研究表明, M1 TAM 诱导炎症反应并在抗肿瘤活性中起关键作用,而 M2 TAM 与肿瘤生长、血管生成和免疫抑制功能有关,对 NPC 的预后有着非常重要的影响^[3-4]。含 Src 同源 2(SH2)结构域蛋白酪氨酸磷酸酶(Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SHP2)由 PTPN11 基因编码,是一种非受体磷酸酪氨酸磷酸酶^[5]。最近研究指出, SHP2 在调节 TAM 极化及其功能中起着至关重要的作用,但其存在巨大的异质性,在不同肿瘤及不同的肿瘤微环境中功能不同^[6-9],尤其在 NPC 中的研究甚少。因此,本研究基于 NPC 肿瘤微环境调控 TAM 向 M2 极化的作用^[10],进一步探讨 SHP2 对该通路的影响及具体的分子机制,进而明确 SHP2 通过抑制巨噬细胞 M2 极化参与 NPC 侵袭与转移的分子机制,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂 (1)材料:THP-1 细胞(上海中科院细胞库,编号 TCHu 57);鼻咽癌 CNE-1 细胞(上海中科院细胞库,编号 SCSP-502)。(2)试剂:DMEM/F12 培养基(Gibco,货号 11330032);胎牛血清(Gibco,货号 10099141);胰蛋白酶消化液(北京索莱宝,货号 T1300);青霉素-链霉素溶液(HyClone,货号 SV30010);RNA 反转录试剂盒(Takara,货号 RR047A);SYBR Green 实时荧光定量 PCR 试剂盒(Takara,货号 RR820A);IL-6 抗体(Cell Signaling,货号 12912);STAT3 抗体(Cell Signaling,货号 9139);

p-STAT3 (Tyr705) 抗体(Cell Signaling,货号 9145); p-PI3K p85 抗体(Cell Signaling,货号 17366);p-AKT (Ser473) 抗体(Cell Signaling,货号 4060);GAPDH 抗体(Proteintech,货号 60004-1-Ig)。

1.2 实验方法 2024 年 6 月在开滦总医院医学研究中心实验室进行实验。

1.2.1 细胞培养与处理: THP-1 和 CNE-1 细胞均采用含 10%胎牛血清、100 U/ml 青霉素和 100 mg/L 链霉素的 DMEM/F12 培养基,在 37℃、5% CO₂ 条件下培养。细胞传代至 80%融合度时进行实验。为制备条件培养基, CNE-1 细胞培养 48 h 后收集上清液,经离心(2 000 r/min, 10 min)和 0.22 μm 滤膜过滤,获得 CNE-1-CM。将 THP-1 和 SHP2-THP-1 细胞分别与 CNE-1-CM 共培养 48 h,更换为完全培养基继续培养 24 h,收集上清液,离心过滤后得 THP-1-CM 和 SHP2-THP-1-CM,用于后续实验。

1.2.2 实验分组: (1)巨噬细胞 M2 极化及相关信号通路检测实验。设空白对照组:THP-1 细胞常规培养(不添加 CNE-1 条件培养基);CNE-1-CM 组:THP-1 细胞与 CNE-1 条件培养基(CNE-1-CM)共培养;SHP2 过表达组:SHP2-THP-1 细胞(稳定过表达 SHP2 的 THP-1 细胞)与 CNE-1-CM 共培养。采用 qRT-PCR 检测 M2 标志物(IL-10、Arg1、CD163、CD206、iNOS),采用 Western blot 检测信号通路蛋白(IL-6/STAT3、PI3K/AKT)。(2)功能实验(细胞迁移和侵袭)。设空白对照组:CNE-1 细胞常规培养(不添加巨噬细胞条件培养基);THP-1-CM 组:CNE-1 细胞与 THP-1 条件培养基(THP-1-CM)共培养;SHP2-THP-1-CM 组:CNE-1 细胞与 SHP2-THP-1 条件培养基(SHP2-THP-1-CM)共培养。用于细胞划痕实验和 Transwell 实验,评估 CNE-1 细胞的迁移和侵袭能力。

1.2.3 SHP2 过表达慢病毒载体构建:根据 NM_001330437.2 通过 PCR 扩增技术获得全长 1 794 bp 的目的片段,将 PCR 所得片段回收、酶切后交换入线性化载体 pLVX-zsGreen-C1 进行转化,送上海生工生物工程技术有限公司进行测序。然后进行慢病毒的

包装、纯化及滴度测定。

1.2.4 SHP2 过表达慢病毒感染 THP-1 细胞:在 THP-1 细胞上应用制备完成的 pLVX-zsGreen-C1-SHP2 慢病毒液感染 48~96 h 后,感染效率达到 80%时提取细胞的 RNA,将 RNA 反转录成 cDNA,用 qRT-PCR 法对 SHP2 过表达慢病毒的感染效率进行检测。

1.2.5 细胞划痕实验:制备细胞混悬液进行细胞计数,将待测细胞调至合适浓度后,将细胞接种于 6 孔板上。在 5%二氧化碳培养箱中进行 37℃ 孵育 24 h。在细胞密度达到 70%后,使用 200 μl 无菌移液管进行愈合实验,将划痕尖端尽可能垂直于细胞,确保各组划痕宽度基本相同。用 PBS 洗涤细胞 2 次,然后在 5% CO₂ 无血清培养基中孵育 24 h。分别在 0 h 和 48 h 拍照,测量愈合距离。

1.2.6 Transwell 实验:用无血清培养基以 1:8 的比例稀释基质胶,包裹在转孔底部的膜上表面,在 37℃ 的培养箱中孵育 4 h,将基质胶聚合成凝胶待用。将细胞在无血清培养基中重悬。在 Transwell 的上室加入 100 μl 的细胞悬液,下室加入 600 μl 的含血清的培养基 48 h。用棉签去除膜上表面未迁移的细胞,将膜下表面的细胞用多聚甲醛固定。清洗后结晶紫染色,在倒置显微镜下计数细胞。

1.2.7 RT-PCR 检测 mRNA 表达水平:提取细胞后按照试剂说明书的步骤提取总 RNA,引物序列见表 1,按照 SuperScript™ IV First-Strand Synthesis System 试剂盒说明书步骤进行逆转录合成 cDNA,置于 -80℃ 冰箱备用。以 GAPDH 为内参,qRT-PCR 条件:95℃ 预变性 5 min,95℃ 变性,55℃ 退火/延伸 30 min 重复 40 个循环,仪器默认设置溶解曲线分析,每组重复 3 次。以 GAPDH 为内参,采用 2^{-ΔΔCT} 方法计算每个基因的相对表达量。

表 1 各 mRNA 引物序列
Tab.1 Primer sequences of mRNA

基因	上游引物	下游引物
GAPDH	5'-TGTGAACGGATTGG- CCGTA-3'	5'-GATGGGCTTCCCGTT- GATGA-3'
SHP2	5'-CTTTCCGTTAGAAGA- AATGG-3'	5'-ATGTAATACTGGACC- AACTC-3'
IL-10	5'-GACTTTAAGGGTTAC- CTGGGTTG-3'	5'-TCACATGCGCCTTGA- TGTCTG-3'
Arg1	5'-CTCTACAAATTCCTT- CTTGG-3'	5'-AGAGTCCCACTCTAT- GTATG-3'
CD163	5'-GCTGTGGTAACTTGC- ATCCTG-3'	5'-GCAGTAGTGTCCAC- CCATCA-3'
CD206	5'-CTGCAGATGGAACA- TCTAA-3'	5'-GATCCAGATAAACAC- ATGCT-3'
INOS	5'-CAAGACACACTTCAC- CATAA-3'	5'-ATTCGATAGCTTGAG- GTAGA-3'

1.2.8 Western blot 检测蛋白表达水平:提取细胞,使用细胞裂解液裂解后用 BCA 法检测细胞蛋白浓度,进行蛋白定量后 -20℃ 条件下储存。配 SDS-PAGE 电泳胶,随后进行电泳、转膜、封闭,洗膜后分别加入 IL-6、STAT3、p-STAT3、p-PI3K、p-AKT 一抗,4℃ 孵育过夜,于次日回收一抗并洗膜后加入二抗,室温孵育 2 h 后回收洗膜,ECL 超敏发光显影。选择 GAPDH 为内参基因,采用 ImageJ 软件检测条带灰度值并进行比较。每组实验重复 3 次。

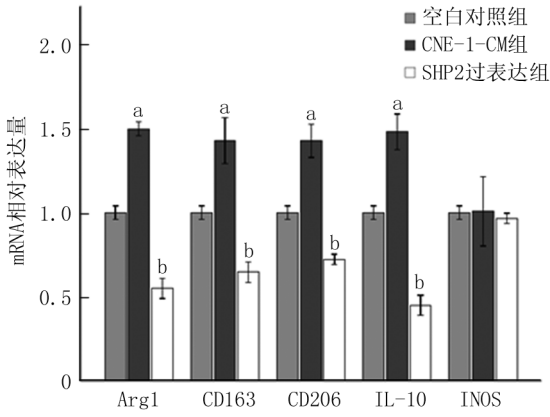
1.3 统计学方法 使用 Graphpad Prism 8.0 进行数据统计及数据图绘制。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,方差齐时多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较使用 LSD 法;方差不齐时采用 Welch's ANOVA,两两比较使用 Games-Howell 法;非正态分布数据采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SHP2 过表达慢病毒载体构建及稳定细胞系验证 测序比对结果显示,插入片段与目的序列(NM_001330437.2)完全一致(Identities = 100%),成功构建 pLVX-zsGreen-C1-SHP2 慢病毒表达载体。用该慢病毒感染 THP-1 细胞 72 h 后,感染效率达 80% 以上。qRT-PCR 检测结果显示,与空白对照组 SHP2 的 mRNA 表达水平(1.00±0.05)比较,SHP2 过表达组(5.45±0.72)表达水平显著升高(*t* = 10.679, *P*<0.01),表明稳定过表达 SHP2 的巨噬细胞模型构建成功。

2.2 各组巨噬细胞 M2 型极化标志物比较 qRT-PCR 结果显示,与空白对照组比较,CNE-1-CM 组 M2 型巨噬细胞标志物(IL-10、Arg1、CD163、CD206)的 mRNA 表达水平均显著上调(*P*<0.05),而 M1 型标志物 INOS 的表达无显著变化。与 CNE-1-CM 组相比,SHP2 过表达组的 M2 型标志物(IL-10、Arg1、CD163、CD206) mRNA 表达均显著下降(*P*<0.05),INOS 表达仍无显著差异,表明 NPC 细胞 CNE-1 通过分泌某些因子,能够诱导巨噬细胞向 M2 表型极化,SHP2 过表达能够有效逆转由 NPC 细胞诱导的巨噬细胞 M2 极化,见图 1。

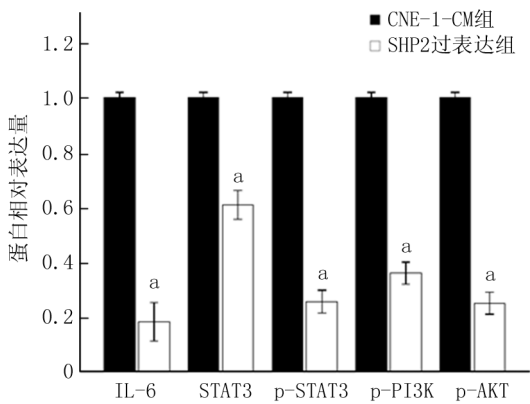
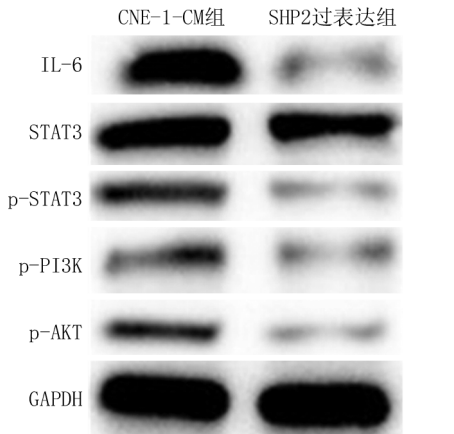
2.3 SHP2 通过抑制 IL-6/STAT3 和 PI3K/AKT 信号通路发挥作用 Western blot 检测结果表明,与 CNE-1-CM 组比较,SHP2 过表达组中 IL-6、p-STAT3、p-PI3K 和 p-AKT 的蛋白磷酸化水平均显著降低(*P*<0.05)。表明 SHP2 抑制 M2 极化的分子机制与下调 IL-6/STAT3 和 PI3K/AKT 信号通路的活性密切相关,见图 2。



注:与空白对照组比较, $^aP < 0.05$; 与 CNE-1-CM 组比较, $^bP < 0.05$ 。

图 1 各组细胞 IL-10、Arg1、CD163、CD206 和 INOS mRNA 表达水平比较

Fig.1 Comparison of IL-10, Arg1, CD163, CD206 and INOS mRNA expression levels of cells in each group



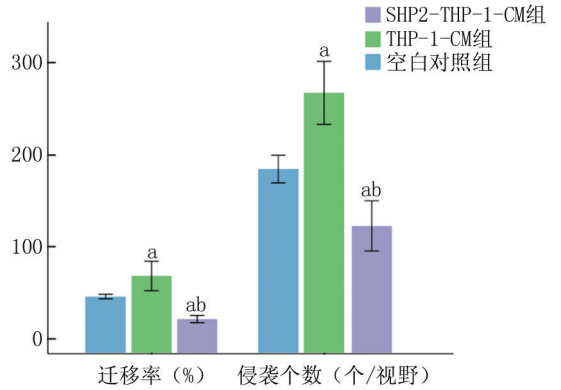
注:与 CNE-1-CM 组比较, $^aP < 0.05$ 。

图 2 各组细胞 IL-6/STAT3-PI3K/AKT 通路关键蛋白表达的比较

Fig.2 Comparison of key protein expression of IL-6/STAT3-PI3K/AKT pathway in cells of each group

2.4 SHP2 通过抑制 M2 极化削弱 NPC 细胞的侵袭和迁移能力 细胞划痕和 Transwell 实验结果显示,与空

白对照组比较,THP-1-CM 组 CNE-1 细胞迁移和侵袭显著增加($P < 0.01$);与 THP-1-CM 组比较,SHP2-THP-1-CM 组 CNE-1 细胞的迁移和侵袭显著抑制($P < 0.01$)。表明 SHP2 通过阻断巨噬细胞的 M2 极化,间接抑制 NPC 细胞的侵袭转移能力,见图 3~5。



注:与空白对照组比较, $^aP < 0.01$; 与 THP-1-CM 组比较, $^bP < 0.01$ 。

图 3 不同巨噬细胞条件培养基对 CNE-1 细胞迁移和侵袭的影响

Fig.3 Effects of different macrophage conditioned media on migration and invasion of CNE-1 cells

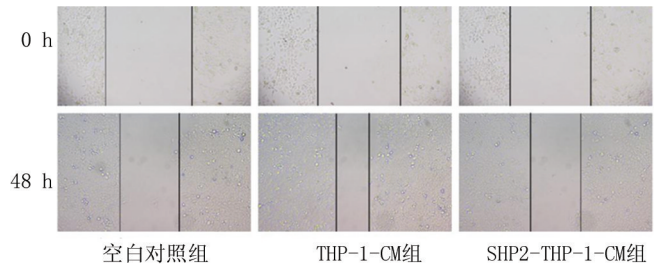


图 4 各组细胞划痕实验结果

Fig.4 Cell scratch test results of each group

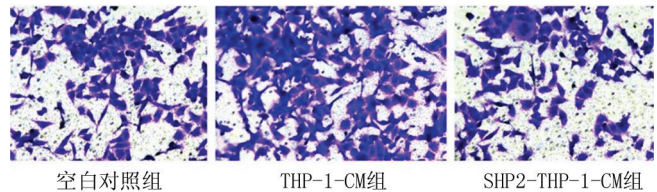


图 5 各组 Transwell 实验结果(结晶紫染色, $\times 100$)

Fig.5 Transwell experiment results of each group

3 讨论

本研究揭示了酪氨酸磷酸酶 SHP2 通过靶向 IL-6/STAT3 和 PI3K/AKT 信号通路调控 TAMs M2 极化,进而调控 NPC 侵袭转移的分子机制。这一发现不仅

拓展了 SHP2 在肿瘤免疫微环境中的非经典功能,更为靶向 SHP2-免疫代谢轴的精准治疗提供了理论依据。然而,SH2 在肿瘤微环境中的调控网络具有高度的复杂性,其功能可能因细胞类型、信号通路的时空激活状态及肿瘤异质性而呈现显著差异。

近年研究发现,M2 巨噬细胞的极化与糖酵解和脂肪酸氧化(FAO)的代谢重编程密切相关。本实验中,SH2 过表达导致 M2 标志物 IL-10 和 Arg1 的显著下调,提示 SHP2 可能通过抑制 STAT3/AKT 依赖的代谢酶(如 HK2、ACLY)表达,阻断 M2 极化的能量供给。这一假设与姚小暄等^[10]关于 SHP2 调控巨噬细胞线粒体呼吸链功能的研究相呼应。进一步研究可通过代谢组学分析 SHP2 对巨噬细胞代谢产物(如乳酸、ATP)的影响,并利用 2-DG(糖酵解抑制剂)或 Etomoxir(FAO 抑制剂)验证代谢通路的关键性^[11]。本研究发现,SH2 过表达显著抑制 IL-6/STAT3 和 PI3K/AKT 通路的磷酸化水平,提示 SHP2 可能通过去磷酸化作用直接靶向 STAT3(Tyr705)和 AKT(Ser473)的关键激活位点。这与既往研究报道的 SHP2 在肿瘤细胞中通过 RAS-MAPK 通路发挥促癌作用形成鲜明对比^[12-13]。值得注意的是,SH2 对 STAT3 的调控可能具有双重性:一方面,SH2 通过去磷酸化 STAT3 的 Tyr705 位点抑制其核转位与转录活性;另一方面,SH2 可能通过增强 PTEN 的稳定性间接抑制 PI3K/AKT 通路^[14-15]。然而,本研究尚未通过 Co-IP 或磷酸酶活性缺失突变体(如 SHP2-C459S)明确 SHP2 与 STAT3/AKT 的直接相互关系。未来需结合结构生物学手段(如冷冻电镜)解析 SHP2-STAT3/AKT 复合物的结合界面,以揭示其精确的分子调控机制。

IL-6/STAT3 与 PI3K/AKT 通路并非独立运作,而是通过多重交叉调控形成正反馈环路。例如,STAT3 可直接转录激活 PI3K 催化亚基 p110 δ 的表达,而 AKT 又可磷酸化 STAT3 的 Ser727 位点增强其转录活性^[16-17]。本研究发现,SH2 对两条通路的同步抑制可能打破这一协同性,但其具体机制仍待阐明。一种可能的解释是,SH2 通过去磷酸化 STAT3 的 Tyr705 位点,阻断其与 PI3K 调控亚基 p85 的相互作用,从而抑制 PI3K/AKT 的活化。此外,SH2 可能通过调控 SOCS3(STAT3 的负反馈调节因子)的表达间接影响通路活性^[17-18]。未来可借助双荧光报告系统(如 STAT3-luc/PI3K-luc)实时监测通路活性的时空变化。本研究表明,SH2 缺失的 M2-TAM 通过分泌 CCL18 激活鼻咽癌细胞的 EMT 进程。然而,TAM 衍生的其他因子(如 TGF- β 、VEGF)是否参与这一过程仍需探讨。值

得注意的是,SH2 可能通过调控巨噬细胞的分泌体(Secretome)组成影响肿瘤-基质互作,SH2 缺陷的巨噬细胞可能高表达 PD-L1,从而增强免疫抑制微环境^[19-24]。结合单细胞测序技术解析 SHP2 调控的分泌因子网络,将有助于全面理解其免疫代谢调控功能。近年来,SH2 抑制剂(如 RMC-4630、TNO155)在实体瘤临床试验中展现出显著疗效,但其作用机制多局限于阻断肿瘤细胞自主性信号(如 RAS-MAPK)。本研究首次提出 SHP2 抑制剂可能通过重塑免疫微环境发挥抗肿瘤作用,这为联合免疫检查点抑制剂(如抗 PD-1)提供了理论依据。例如,SH2 抑制可能通过减少 M2-TAM 浸润和增强 CD8⁺ T 细胞毒性,实现“去抑制-再激活”的双重效应^[25-27]。然而,SH2 在 T 细胞功能调控中的作用尚存争议,SH2 缺陷可能抑制 T 细胞受体信号传导,提示需谨慎评估其免疫毒性^[28-30]。

尽管本研究在体外模型中系统验证了 SHP2-M2 极化轴的调控机制,但仍存在以下不足:首先,THP-1 细胞系在分化过程中可能无法完全模拟体内巨噬细胞的异质性,原代巨噬细胞或患者源性类器官模型将提高结论的可靠性。其次,缺乏转基因小鼠或人源化小鼠模型验证 SHP2 对肺转移的抑制作用,无法明确其在复杂微环境中的整体效应。

综上所述,本研究系统阐明了 SHP2 通过 IL-6/STAT3-PI3K/AKT 通路抑制巨噬细胞 M2 极化,进而抑制 NPC 侵袭转移的分子机制。这一发现不仅拓展了 SHP2 的生物学功能认知,更为 NPC 的免疫代谢治疗提供了新靶点。未来研究需聚焦于通过多学科交叉与技术创新,靶向 SHP2-免疫代谢轴有望成为突破 NPC 治疗瓶颈的关键策略。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

林琳、钟烁:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;曹金玲、张秀芳:资料搜集整理,分析实验数据;陈金楠:提出研究思路,进行统计学分析,论文审核

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A cancer journal for clinicians, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Sun XS, Li XY, Chen QY, et al. Future of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. The British Journal of Radiology, 2019, 92(1102): 20190209. DOI: 10.1259/bjr.20190209.
- [3] Krishnan V, Schaar B, Tallapragada S, et al. Tumor associated macrophages in gynecologic cancers[J]. Gynecologic Oncology, 2018, 149(1): 205-213. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.01.014.
- [4] 邹弯弯. CD163 肿瘤相关巨噬细胞在局部晚期鼻咽癌中的远期

- 预后价值[D].南昌:南昌大学,2024.
- [5] 郝礼森,苗笑佳,宋洁,等.SHP2 过表达抑制人肝星状细胞 LX-2 凋亡[J].中国现代医学杂志,2024,34(5):32-36.DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2024.05.005.
- [6] 武雪亮,樊建春,郭飞,等.SHP-2 在肿瘤相关巨噬细胞中的研究进展[J].中国比较医学杂志,2024,34(1):171-176.DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2024.01.023.
- [7] Christofides A, Katopodi XL, Cao C, et al.SHP-2 and PD-1-SHP-2 signaling regulate myeloid cell differentiation and antitumor responses [J]. *Nature Immunology*, 2023, 24(1):55-68. DOI: 10.1038/s41590-022-01385-x.
- [8] 龙阳华,王珍真.SHP2 调控巨噬细胞表型对系统性硬皮病纤维化病变的影响[J].中国临床药理学杂志,2024,40(2):244-248. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.02.019.
- [9] Wang Y, Mohseni M, Grauel A, et al.SHP2 blockade enhances antitumor immunity via tumor cell intrinsic and extrinsic mechanisms [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1):1399. DOI: 10.1038/s41598-021-80999-x.
- [10] 姚小暄,杨雨嘉,霍慧敏,等.鼻咽癌细胞条件培养基诱导 THP-1 源巨噬细胞向 M2 型极化[J].广西医科大学学报,2022,39(5):699-704. DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.05.003.
- [11] Hume DA, Irvine KM, Pridans C. The Mononuclear phagocyte system: The relationship between monocytes and macrophages [J]. *Trends in Immunology*, 2018, 40(2):98-112. DOI: 10.1016/j.it.2018.11.007.
- [12] Zhang H, Gao Z, Meng C, et al. Inhibitor binding sites in the protein tyrosine phosphatase SHP-2 [J]. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2020, 20(11):1017-1030. DOI: 10.2174/1389557520666200303130833.
- [13] Charlene N, Birchmeier W, Guarda G. SHP-2 in lymphocytes' cytokine and inhibitory receptor signaling [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10:2468. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02468.
- [14] 杨毅,张洁,王智勇,等.SHP2 介导 IL-6 促进乳腺癌细胞侵袭作用机制的研究[J].中国肿瘤临床,2016,43(18):792-796. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.18.744.
- [15] 张玥,汪越,魏禹焘,等.抑制 SHP2 和 FGFR2 调控 RAS/ERK 及 PI3K/AKT 通路治疗 FGFR2 融合胃癌[J].中国肿瘤临床,2024,51(14):703-709. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240715.
- [16] 陈玉文,李诗琪,黄小鹏,等.基于 IL-6/STAT3, PI3K/Akt 通路探讨汉黄芩素对 LPS 诱导的 THP1 巨噬细胞炎症模型的影响[J].中药材,2022,45(7):1721-1725. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2022.07.035.
- [17] 林琳,钟烁.SHP-2 调控 STAT3-PI3K-AKT 信号通路对 CNE-1 细胞生物学行为的影响及其相关机制[J].川北医学院学报,2024,39(6):721-725,736. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2024.06.001.
- [18] Li H, Lan T, Liu H, et al. IL-6 induced cGGBP2 encodes a novel protein to promote cell growth and metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2021, 75(6):1402-1419. DOI: 10.1002/hep.32232.
- [19] Li X, Wang Z, Jiao C, et al. Hepatocyte SGK1 activated by hepatic ischemia-reperfusion promotes the recurrence of liver metastasis via IL-6/STAT3 [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1):121. DOI: 10.1186/s12967-023-03977-z.
- [20] He Y, Sun MM, Zhang GG, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1):425. DOI: 10.1038/s41392-021-00828-5.
- [21] Hong C, Schubert M, Tijhuis AE, et al. cGAS-STING drives the IL-6-dependent survival of chromosomally unstable cancers [J]. *Nature*, 2022, 607(7918):366-373. DOI: 10.1038/s41586-022-04847-2.
- [22] Xu J, Lin H, Wu G, et al. IL-6/STAT3 is a promising therapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11:760971. DOI: 10.3389/fonc.2021.760971.
- [23] Liu R, Chen Y, Liu G, et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers [J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(9):797. DOI: 10.1038/s41419-020-02998-6.
- [24] Fattahi S, Amjadi-Moheb F, Tabaripour R, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: Epigenetics and beyond [J]. *Life Sciences*, 2020, 262:118513. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118513.
- [25] 林冰,周平,刘沙,等.吉西他滨联合顺铂联合程序性细胞死亡受体 1 抗体免疫治疗转移性鼻咽癌有效性及安全性分析[J].临床军医杂志,2022,50(6):642-644,648. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.06.27.
- [26] 张玉杰,李佳慧,司宇光.杨梅素调节 JAK-STAT-IRF1 信号通路对鼻咽癌细胞免疫逃逸的影响[J].河北医药,2023,45(24):3717-3721. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.24.007.
- [27] 王虹园,王继国,任庆.西瑞香素通过介导巨噬细胞向 M2 极化对鼻咽癌大鼠线粒体通路的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(20):5013-5018. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.20.044.
- [28] 张时全,陆颖,杨慧.鼻咽癌化疗耐药分子机制的研究进展[J].中国当代医药,2024,31(20):190-193,198. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.20.045.
- [29] 陈强,何兰,王贤文.中药诱导鼻咽癌细胞凋亡机制的研究进展[J].疑难病杂志,2024,23(7):883-887. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.024.
- [30] 采丽,吴萍,唐海旭,等.巨噬细胞来源 SHP2 通过 PI3K/PTEEN 通路促进氧化应激和血管生成对子宫内膜异位症凋亡表型的影响[J].临床误诊误治,2024,37(16):80-87. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.16.015.

(收稿日期:2025-06-07)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.018

罕见病病例

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病 3 例并文献复习

周秋林, 柳惠贤, 吴昊昊, 黄保岗, 徐凤鸣, 杜康



作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第一人民医院神经内科

通信作者: 杜康, E-mail: dukangyn@126.com

【摘要】 报道 3 例自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病(GFAP-A)患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 胶质纤维酸性蛋白星形细胞病; 胶质纤维酸性蛋白; 脊髓炎; 诊断; 免疫治疗

【中图分类号】 R741 【文献标识码】 B

Report of 3 cases of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy and literature review Zhou Qiulin, Liu Huixian, Wu Haohao, Huang Baogang, Xu Fengming, Du Kang. Department of Neurology Medicine, the First People's Hospital of Qujing, Yunnan, Qujing 655000, China

Corresponding author: Du Kang, E-mail: dukangyn@126.com

【Abstract】 We present three cases of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy (GFAP-A) with detailed clinical information and review the relevant literature.

【Key words】 GFAP astrocytopathy; Glial fibrillary acidic protein; Myelitis; Diagnosis; Immunotherapy

例 1. 男, 32 岁, 因“双下肢无力 7 年, 加重 5 d”于 2020 年 12 月入院。患者 2013 年出现颈部触电感伴双下肢无力, 未诊治。2015 年出现双手掌麻木无力, 持物不稳, 诊断为多发性硬化后给予免疫治疗好转出院。2016 年双下肢无力较前加重, 以右下肢明显, 双下肢不自主抖动, 行走拖步、抬腿困难, 行走不稳, 予甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg 冲击治疗, 好转出院, 出院后口服泼尼松半年后停药。2020 年症状复发再次入院。既往诊断高血压 1 年, 个人史、家族史无特殊。查体: 神志清楚, 高级皮质功能及颅神经未见明显异常, 右下肢肌力 4 级, 右上肢及左侧肢体肌力 5 级, 肌张力正常, 右下肢病理征阳性, 深浅感觉未见异常, 脑膜刺激征阴性, 右侧上下肢共济运动欠稳准。血常规示白细胞 $16.0 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 88.6%, 尿便常规、肝肾功能、电解质、炎性指标等检验未见异常。腰椎穿刺示颅内压 180 mmH₂O, 脑脊液抗 GFAP-IgG 抗体 (+)、滴度 1:32, 血清抗 GFAP-IgG 抗体 (+)、滴度 1:32。头颅及颈椎 MR 平扫示右侧小脑下脚、延髓、胼胝体压部、丘脑、侧脑室旁多发斑片状、卵圆形等/稍长 T1、稍长 T2 信号灶, T2FLAIR 呈不均匀高信号 (见图 1A、B 及图 2A)。综合病史明确诊断为自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病 (autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy, GFAP-A), 给予甲泼尼龙 1 g 冲击治疗, 好转出院, 院外继续口服泼尼松治疗, 患者分别于 2022 年、2024 年再次发病, 症状及体征同第一次发病, 诊断为 GFAP-A 合并多发性硬化 (进展性), 给予激素治疗, 至今未再返院复诊。

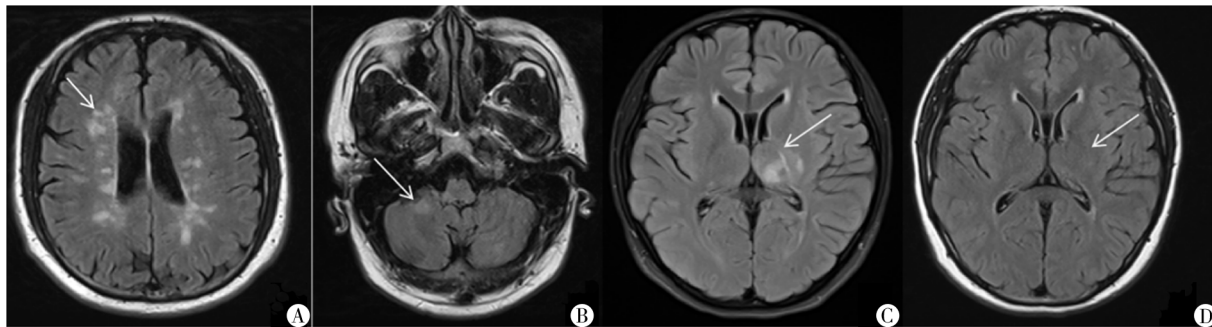
例 2. 女, 20 岁, 因“头晕 5 d, 吐字笨拙伴右侧肢体无力 4 h”于 2023 年 4 月入院。患者 5 d 前出现头晕、腹痛、全身酸痛无力、心悸、大便干结难解, 测血压低, 在外院诊治 (具体不详) 疗

效不佳, 4 h 前家属发现患者微笑时口角稍歪向左侧, 吐字笨拙、含糊不清, 右侧肢体麻木无力、活动不灵, 表现为右上肢可抬举但不能过肩, 右手持物明显受限, 右下肢站立及步态不稳。近半年来体质量下降 10 kg。既往 3 年前因“双眼内收受限”予人免疫球蛋白及激素治疗后好转出院。个人史、家族史无特殊。查体: 神志清楚, 查体欠合作, 言语不利, 构音不良, 右侧鼻唇沟浅, 伸舌偏右, 口角歪向左侧, 悬雍垂偏右, 双侧软腭上抬无力, 咽反射存在, 颈软, 右侧肢体肌力 3 级, 左侧肢体肌力 5 级, 肌张力正常, 双下肢病理征 (+), 右侧颜面部及右侧偏身感觉减退, 右下肢 Kernig 征 (+), 余感觉及共济运动不能配合。血尿便常规、肝肾功能、电解质、炎性指标等检验未见异常。腰椎穿刺示颅内压 105 mmH₂O, 脑脊液抗 GFAP-IgG 抗体 (+)、滴度 1:32, 抗水通道蛋白 4 抗体 (+)、滴度 1:32。头颅及颈椎 MR 平扫示左侧丘脑、内囊后肢、左侧大脑脚、延髓见斑片状稍长 T2 信号模糊影, T2FLAIR 稍高信号 (见图 1C、图 2B)。综合病史明确诊断为 GFAP-A, 给予甲泼尼龙 0.5 g 冲击治疗, 继以每 3 d 减半同时联合吗替麦考酚酯治疗, 病情好转出院, 1 年后复查头部 MR 示左侧丘脑、内囊后肢多发异常信号影较前明显缩小 (见图 1D)。患者于 2024 年 12 月因“视物模糊、四肢麻木疼痛 2 周”再次入院, 诊断为 GFAP-A 合并视神经脊髓炎, 给予激素治疗好转出院, 至今未再返院复诊。

例 3. 女, 19 岁, 因“发热 7 d, 全身疼痛无力 4 d”于 2024 年 10 月入院。患者 7 d 前开始发热, 最高体温 40℃, 余无特殊不适。曾至外院就诊, 予抗生素静脉滴注治疗后未再发热, 后未继续治疗。4 d 前再次发热, 最高体温 39.4℃, 伴全身疼痛无力, 步态不稳, 精神差, 频繁眨眼, 轻触患者即感到疼痛。入院

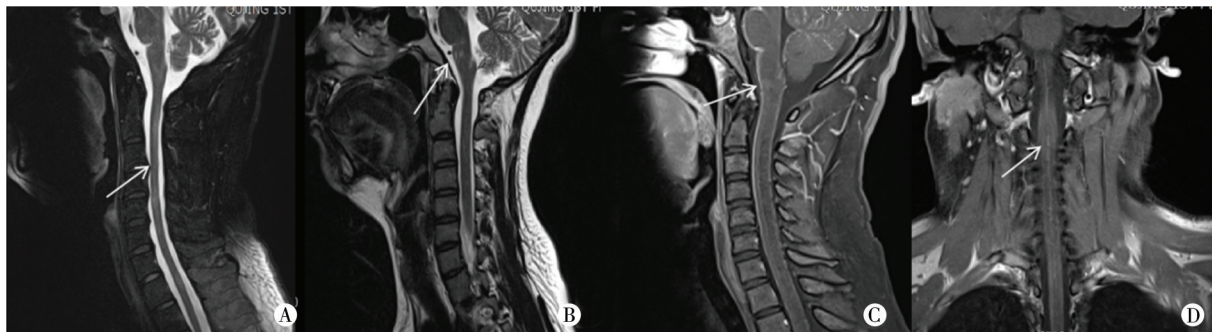
时心率 100 次/min,入院 3 d 未解大小便,腹部 CT 提示肠梗阻、尿潴留。查体:神志清楚,痛苦面容,轻触肢体及面部时表情痛苦,查体不合作,对答切题,右眼外展受限,双眼眼裂小,左侧为甚,颈抵抗 4 指,双下肢 Kernig 征(+),双上肢肌力 4 级,双下肢肌力 3 级,肌张力正常。左下肢 Babinski 征(+),双下肢 Chaddock 征(+),直线行走差,闭目难立征阳性,感觉检查不能配合。血常规示白细胞 $9.6 \times 10^9/L$, 尿便常规、肝肾功能、电解质、炎性指标等检验未见明显异常。腰椎穿刺示颅内压 >

400 mmH₂O,脑脊液抗 GFAP-IgG 抗体(+)、滴度 1:32,葡萄糖 2.3 mmol/L。头颅及颈椎 MR 平扫示脑膜及脊膜线样强化,颈髓中央管强化(见图 2C、D)。考虑诊断为急性播散性脑脊髓膜炎,予静脉滴注人免疫球蛋白治疗 4 d,双下肢乏力无好转,间断出现左侧膝关节疼痛,完善脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体检测后明确诊断为 GFAP-A,予甲泼尼龙 0.5 g 冲击治疗,继以每 3 d 减半,患者症状明显好转,出院口服泼尼松治疗,至今未再返院随诊。



注:A.例 1 侧脑室旁 T2FLAIR 多发斑片状高信号;B.例 1 右侧小脑 T2FLAIR 高信号;C.例 2 左侧丘脑及内囊后肢斑片状 T2FLAIR 稍高信号;D.例 2 治疗后 1 年复查左侧丘脑及内囊后肢稍高信号影较前明显缩小。

图 1 头颅 MR 平扫影像学表现



注:A.例 1 颈髓内散在斑片状、絮状高信号;B.例 2 延髓 T2 点片状高信号模糊影;C.例 3 脑干、延髓、脊髓脑膜、脊膜线样强化;D.例 3 颈髓中央管线性强化。

图 2 颈椎 MR 平扫影像学表现

讨论 GFAP-A 是由 Fang 等^[1]在 2016 年首次报道的中枢神经系统自身免疫性疾病,以脑脊液或血清中胶质纤维酸性蛋白免疫球蛋白 G (glial fibrillary acidic protein-IgG, GFAP-IgG) 抗体阳性为特征。本病病因尚不明确,可能与感染或肿瘤有关。目前认为,GFAP-IgG 是特异性的生物标志物,其发病机制为细胞内 GFAP 抗原暴露后经抗原呈递细胞识别,激活特异性 CD8⁺T 细胞从而介导免疫反应,但 GFAP-IgG 抗体在此过程中的具体作用并不明确^[2-3]。GFAP-A 临床表现具有高度异质性,可累及脑膜、脑实质、脊髓、视神经、周围神经等多部位^[4]。该病可见于任何年龄,文献报道中位年龄为 44~50 岁,无明显性别差异^[2]。值得注意的是,本组病例年龄分布于 19~32 岁,均为青年患者,与文献报道不符,提示 GFAP-A 在青年患者中可能存在认知不足,更易被忽视而导致误诊。

多数 GFAP-A 患者发病前存在感染史,该病也可伴发各类肿瘤,其中以卵巢畸胎瘤最为常见。然而本组病例均未发现肿瘤并存,考虑可能与本研究人群年龄较小、肿瘤筛查不全面有关,其中 1 例患者发病前有发热史,提示感染因素可能作为触发因素参与发病^[5-8]。GFAP-A 临床表现具有高度异质性,早期难以确诊,病程可表现为进展性或复发-缓解形式^[1,9]。本组病例均以肢体无力为主要表现,2 例合并自主神经功能障碍,与文献报道的脑炎、脑膜脑炎、脊髓炎或其组合表现相符^[6,9]。影像学上,本病常呈“多灶性、多部位受累”模式,常累及大脑白质、基底节、下丘脑、脑干、小脑、脑膜及脊髓等部位,也有报道出现脊髓中央管强化时应考虑 GFAP-A 可能^[10-11]。本组病例的影像学改变总体符合文献报道,但未出现典型侧脑室旁线状强化,可能与本组样本量有限有关。多项研究指出,GFAP-A 以发热、头痛、脑膜刺激征起病者,难与感染性脑膜脑炎鉴别^[12-13]。以运动障碍、精神障碍起病者,则需与神经变性疾病及脱髓鞘

多数 GFAP-A 患者发病前存在感染史,该病也可伴发各类

性疾病相鉴别^[14]。若同时出现运动、感觉、自主神经功能受累,需重点排除脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)等^[15]。本组 3 例患者曾分别被误诊为多发性硬化、NMOSD 和急性播散性脑脊髓膜炎,经多次复发返院得以明确诊断,突显了早期准确鉴别诊断对本病预后改善的关键意义。

研究发现,在 GFAP-IgG 阳性病例中,约 40%可重叠其他抗神经元抗体阳性,其中 N-甲基-D-天冬氨酸受体免疫球蛋白 G 最多见,抗水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP-4) IgG 排第二位^[1,8,16]。本组病例中,1 例患者同时检出 AQP4-IgG 阳性,既往研究表明,此类 GFAP-IgG/AQP4-IgG 双阳性患者,其疗效及病后缓解程度与 GFAP-IgG 单阳性无显著差异,因此建议对 GFAP-IgG/AQP4-IgG 双阳性脊髓炎治疗遵循 NMOSD 的治疗策略^[17]。目前,GFAP-A 的治疗尚未形成统一共识,急性期多采用大剂量激素和/或静脉滴注人免疫球蛋白治疗,重症患者可考虑血浆置换疗法,对于复发病例,通常需长期口服激素及免疫抑制剂治疗^[2,18]。此外,亦有报道显示,在甲泼尼龙治疗失败后,采用蛋白 A 免疫吸附治疗可有效诱导病情缓解^[19,20]。本组病例均接受激素治疗,其中 1 例曾先行静脉滴注人免疫球蛋白治疗但症状加重,后改用激素治疗后症状显著改善。

综上所述,GFAP-A 临床表现复杂多样,容易误诊、漏诊,本文通过报道 3 例青年患者,强调该病在年轻人中的不典型性。对于急性、亚急性起病,多部位中枢神经系统受累患者,应尽早期行脑脊液(CSF)及血清 GFAP-IgG 抗体以明确诊断,早期激素治疗对改善病情及预后至关重要。

参考文献

- [1] Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A novel meningoencephalomyelitis [J]. *JAMA neurology*, 2016, 73(11): 1297-1307. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.2549.
- [2] Kunchok A, Zekeridou A, McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy [J]. *Current Opinion in Neurology*, 2019, 32(3): 452-458. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000676.
- [3] 戚晓昆,刁东卫.自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病[J].*中华神经科杂志*, 2023, 56(1): 82-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221002-00745.
- [4] Yuan Z, Li H, Huang L, et al. CD8⁺ T-cell predominance in autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(6): 2121-2125. DOI: 10.1111/ene.14778.
- [5] Long Y, Liang J, Xu H, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: A retrospective study [J]. *European Journal of Neurology*, 2018, 25(3): 477-483. DOI: 10.1111/ene.13531.
- [6] Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients [J]. *Annals of Neurology*, 2017, 81(2): 298-309. DOI: 10.1002/ana.24881.
- [7] Kimura A, Takekoshi A, Yoshikura N, et al. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2019, 332: 91-98. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.04.004.
- [8] Okano S, Kimura A, Ogasawara T, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy caused by influenza a infection [J]. *Internal Medicine*, 2025, 64(15): 2411-2414. DOI: 10.2169/internalmedicine.
- [9] Yang X, Liang J, Huang Q, et al. Treatment of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: Follow-up in 7 cases [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2017, 24(2): 113-119. DOI: 10.1159/000479948.
- [10] Yang X, Xu H, Ding M, et al. Overlapping autoimmune syndromes in patients with glial fibrillary acidic protein antibodies [J]. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9: 251. DOI: 10.3389/fneur.2018.00251.
- [11] Ma W, Huang C, Yang L, et al. MRI findings of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy involving infratentorial: Case report [J]. *Radiology Case Reports*, 2022, 17(7): 2515-2518. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.04.032.
- [12] Chen Y, Luo C, Zhou G, et al. The discrimination between autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy and tuberculous meningitis [J]. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2024, 85: 105527. DOI: 10.1016/j.msard.2024.105527.
- [13] Bai R, An L, Du W, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy misdiagnosed as intracranial infectious diseases: Case reports and literature review [J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1519700. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1519700.
- [14] Sakashita Y, Nozaki I, Hamaguchi T, et al. A case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy presenting with magnetic resonance imaging mimics of multiple sclerosis [J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2022, 218: 107272. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107272.
- [15] Sechi E, Morris PP, McKeon A, et al. Glial fibrillary acidic protein IgG related myelitis: Characterisation and comparison with aquaporin-4-IgG myelitis [J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2019, 90(4): 488-490. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318004.
- [16] Cassinotto C, Deramond H, Olindo S, et al. MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis [J]. *J Neuroradiol*, 2009, 36(4): 199-205. DOI: 10.1016/j.neurad.2008.12.008.
- [17] 姚海燕,李惠璐,李丽红,等.抗体双阳性伴脊髓炎的自身免疫性星形细胞病临床特点[J].*中山大学学报:医学科学版*, 2022, 43(4): 607-612. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20220414.001.
- [18] Du J, Cao S, Xia L, et al. Plasma exchange for two patients with autoimmune GFAP astrocytopathy with rapid progression to respiratory failure: A case report [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1265609. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1265609.
- [19] Qin B, Wu R, Shu Y, et al. Protein A immunoabsorption relieves autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy after unsuccessful methylprednisolone treatment [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2021, 28(3): 187-192. DOI: 10.1159/000514547.
- [20] Wang C, Zhang H, Lu W, et al. The EBV connection: A severe case of GFAP-A with central hypoventilation unresponsive to IVIG and literature review [J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 415. DOI: 10.1186/s40001-024-01926-0.

(收稿日期:2025-05-26)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.019

罕见病病例

IgG4 高分泌型 Castleman 病 3 例并文献复习

戴甜甜, 陈香丽, 朱尊民, 刘渊博, 芦平凡, 葛菲



基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(SBCJ202002010)

作者单位: 450003 郑州, 河南大学人民医院血液科

通信作者: 陈香丽, E-mail: snowdrop999@163.com

【摘要】 报道 3 例 IgG4 高分泌型 Castleman 病患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 Castleman 病; IgG4 相关疾病; IgG4 高分泌; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R551.2 【文献标识码】 B

IgG4 hyper-secretory Castleman disease: A report of 3 cases and literature review Dai Tiantian, Chen Xiangli, Zhu Zunmin, Liu Yuanbo, Lu Pingfan, Ge Fei. Department of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, Henan, Zhengzhou 450003, China

Funding program: Henan Province Medical Science and Technology Research Plan Project (SBCJ202002010)

Corresponding author: Chen Xiangli, E-mail: snowdrop999@163.com

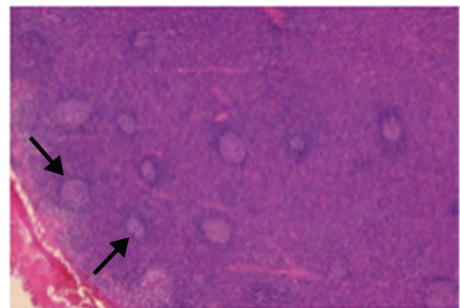
【Abstract】 This article reports the clinical data of 3 patients with IgG4 hyper-secretory Castleman disease and reviews the relevant literature.

【Key words】 Castleman disease; IgG4-related disease; IgG4 hypersecretion; Diagnosis; Treatment

例 1. 男, 49 岁, 因“咳嗽、咯痰、胸闷 4 年”于 2024 年 9 月 13 日入院。4 年前外院胸部 CT 示右上纵隔占位, 术后病理疑诊胸腺瘤未治。个人史、家族史无特殊。入院查体: 右侧颈部见一大小 5 cm×3 cm 质硬肿块, 右肺呼吸音低。实验室检查: CRP 143.39 mg/L, ESR 120.00 mm/h, IgG 20.49 g/L, IgG4 5.81 g/L, IL-6 14.94 ng/L (9 月 28 日升至 289.33 ng/L), SF 248.50 ng/L。彩色超声: 双侧颈部、锁骨上、腋窝异常淋巴结肿大。PET-CT: 双颈部、锁骨上窝、纵隔、右肺门、右心膈角区、右侧胸壁多发肿大淋巴结伴代谢增高, 右侧胸腔积液、心包积液, 全身多发骨异常密度影。初步诊断为 IgG4 相关疾病, 予糖皮质激素+利妥昔单抗+沙利度胺治疗无效。经多部位(纵隔、颈部淋巴结、髋关节及骨髓)病理会诊, 确诊为 IgG4 高分泌型 Castleman 病(透明血管型), 伴骨髓纤维化(MF-3 级)。住院期间单用司妥昔单抗疗效不佳, 复查 IL-6 升至 493.32 ng/L, 淋巴结增大。后调整为司妥昔单抗+BCD 方案(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)4 个疗程(14 d 为 1 个疗程), 复查 IgG4 降至 2.91 g/L, IL-6 降至 420.4 ng/L, 淋巴结缩小, 持续随访中。

例 2. 男, 47 岁, 因“躯干、四肢反复红斑伴瘙痒 10 个月余”于 2024 年 12 月 6 日入院。既往史、个人史、家族史无特殊。入院查体: 前胸、肩背部、双下肢散在黄豆至蚕豆大小淡红色斑疹, 部分隆起, 边界不清, 伴色素沉着。实验室检查: ESR 98 mm/h, Alb 31.24 g/L, Glb 61.42 g/L, IgG 51.63 g/L, IgG4 60.30 g/L, IL-6 4.46 ng/L。彩色超声及 CT 示: 纵隔、双侧腋窝、腹腔及腹膜后多发肿大淋巴结。左颈部淋巴结病理示(见图 1): Castleman 病(浆细胞型), 滤泡间区大量 IgG4⁺ 浆细胞浸润(>200 个/HPF), IgG4⁺/IgG⁺ 约 60%。诊断为 IgG4 高分泌型多中心性 Castleman 病(浆细胞型)。住院期间先后予司妥昔单

抗+地塞米松+来那度胺治疗 2 个疗程(28 d 为 1 个疗程)、司妥昔单抗+来那度胺 1 个疗程(28 d 为 1 个疗程)、司妥昔单抗+甲泼尼龙 1 个疗程(21 d 为 1 个疗程)、司妥昔单抗+硼替佐米+地塞米松+来那度胺 1 个疗程(14 d 为 1 个疗程)。复查 IgG4 降至 19 g/L, IL-6 降至 3.3 ng/L, 淋巴结显著缩小, 持续随访中。

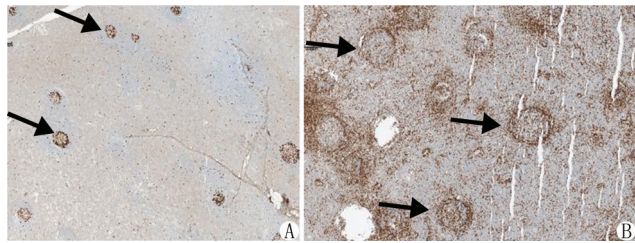


注: 滤泡间区见大量浆细胞弥漫性浸润(箭头所示)。

图 1 左颈部淋巴结病理学检查(HE 染色, ×200)

例 3. 男, 65 岁, 因“活动后胸闷、气喘 1 个月”于 2024 年 6 月 4 日入院。既往史、个人史、家族史无特殊。入院查体: 双侧颈部肿大淋巴结。实验室检查: Hb 114.0 g/L, IL-6 120.75 ng/L, IgG 53.46 g/L, IgG4 19.9 g/L。彩色超声及 CT 示: 全身多发淋巴结肿大(部分钙化)。右颈部淋巴结病理示(见图 2): Castleman 病(浆细胞型), 滤泡间区大量浆细胞聚集, IgG4⁺/IgG⁺ 约 50%。诊断为 IgG4 高分泌型多中心性 Castleman 病(浆细胞型)。住院期间单用司妥昔单抗疗效不佳, IL-6 升高(3 017.51 ng/L), 淋巴结增大, 后予“泽贝妥单抗(CD20 单抗)+司妥昔单抗”2 个疗程(21 d 为 1 个疗程), IgG4 降至 19.9 g/L,

IL-6 降至 2 001.83 ng/L, 淋巴结缩小, 持续随访中。



注: 镜下见淋巴结内滤泡间大量成熟的浆细胞聚集。

图 2 右颈部淋巴结病理学检查 (HE 染色; A. ×40, B. ×200)

讨论 Castleman 病 (Castleman's disease, CD) 是一种罕见的淋巴组织增生性疾病, 以淋巴结肿大特征, 总体发病率约为 1/50 000, 根据受累范围可分为单中心型 (UCD) 和多中心型 (MCD), MCD 可进一步分为 HHV-8 相关 MCD 和特发性 MCD (iMCD), 我国以 iMCD 为主^[1]。其病理亚型包括透明血管型 (HV-CD)、浆细胞型 (PC-CD) 及混合型。IgG4 高分泌型 CD (IgG4 hyper-secretory Castleman disease, IgG4-hCD) 是 iMCD 的一种特殊亚型, 以血清 IgG4 水平显著升高 (通常 >1.35 g/L) 伴多中心淋巴结肿大为特征。

iMCD 的发病机制尚未完全阐明, 现有研究表明 IL-6 在其发病中起到核心作用。IL-6/Janus 激酶 (JAK)/信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 通路是 iMCD 的主要发病通路^[2]。在 IgG4-hCD 中, IL-6 主要由活化的 T 细胞、巨噬细胞等产生, 可促进 B 细胞成熟为浆细胞, 进而导致包括 IgG4 在内的多克隆免疫球蛋白升高。值得注意的是, IgG4 本身并非炎症因子, 其升高更多是伴随 IL-6 驱动的炎症反应所出现的现象^[3]。本组病例中, 病例 1 与病例 3 的血清 IL-6 水平升高, 且在治疗抵抗时出现“反跳”, 进一步印证了 IL-6 在疾病活动中的核心地位及其作为生物标志物的重要性。

IgG4-hCD 的临床表现多样且缺乏特异性。本组病例 1 以呼吸道症状 (咳嗽、胸闷) 为主, 病例 2 表现为皮肤病变, 病例 3 则为活动后气促。其他常见表现包括全身淋巴结肿大、发热、盗汗、乏力、体质量下降、肝脾肿大、肾功能损害等, 易与自身免疫病、感染或恶性肿瘤混淆, 导致误诊或漏诊。

病理活检是确诊 IgG4-hCD 的金标准。典型病理表现为淋巴滤泡结构异常 (透明血管型、浆细胞型或混合型), 伴大量 IgG4⁺ 浆细胞浸润, 甚至满足 IgG4-RD 的病理标准 (IgG4⁺/IgG⁺ 比例 >40% 且 IgG4⁺ 浆细胞 >50 个/HPF)。然而, IgG4⁺ 浆细胞浸润也可见于 IgG4-RD, 鉴别要点在于: IgG4-RD 常伴席纹状纤维化和闭塞性静脉炎, 而 IgG4-hCD 以滤泡结构异常和血管增生为主, 缺乏上述特征。治疗反应方面: IgG4-RD 对糖皮质激素和/或 B 细胞耗竭剂 (如利妥昔单抗) 通常反应良好。相反, IgG4-hCD 常无效 (如例 1), 这一差异具有重要鉴别意义。

治疗上, UCD 病变较局限, 以手术切除为主。MCD 的治疗因其系统性而更加复杂, 目前尚无统一的治疗方案。IL-6 抑制剂司妥昔单抗是目前唯一获批用于 MCD 的药物, 但超过一半的患者对靶向 IL-6 或其受体的阻断疗法无反应^[4,6]。本组病例 1 和病例 3 单用司妥昔单抗后出现 IL-6 反跳和疾病进展, 提示存在 IL-6 非依赖性的 JAK/STAT3 通路过度激活。这可能由其他细胞因子

如肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、干扰素 (IFN)、趋化因子 CXCL13 等驱动, 或存在替代激活途径 (如 PI3K/Akt/mTOR 通路活化^[7-11])。因此, 对于耐药或难治患者, 推荐以 IL-6 抑制剂为基础的联合治疗, 如 BCD 方案 (硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松), 本组病例采取联合方案后均取得一定疗效。

综上, IgG4-hCD 是 iMCD 的特殊亚型, 临床表现异质性强, 易误诊。病理结合血清 IL-6 水平及治疗反应是鉴别诊断的关键。以司妥昔单抗为基础, 早期联合治疗是改善预后的重要策略。

参考文献

- [1] Zhang L, Dong Y, Peng H, et al. A national, multicenter, retrospective study of Castleman disease in China implementing CDCN criteria [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 34: 100720. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100720.
- [2] Pierson SK, Shenoy S, Oromendia AB, et al. Discovery and validation of a novel subgroup and therapeutic target in idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(17): 3445-3456. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004016.
- [3] Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, et al. Immunohistochemical analysis of IgA expression differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease [J]. *Med Mol Morphol*, 2017, 50(1): 34-41. DOI: 10.1007/s00795-016-0145-4.
- [4] Van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(23): 3701-3708. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.2377.
- [5] Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2005, 106(8): 2627-2632. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4602.
- [6] Van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 966-974. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70319-5.
- [7] Zhao H, Zhang M, Shen K, et al. A phase 2 prospective study of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed iMCD [J]. *Blood*, 2023, 141(21): 2654-2657. DOI: 10.1182/blood.2023020009.
- [8] Pai RL, Japp AS, Gonzalez M, et al. Type I IFN response associated with mTOR activation in the T-AFRO subtype of idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(9): e135031. DOI: 10.1172/jci.insight.135031.
- [9] Pierson SK, Katz L, Williams R, et al. CXCL13 is a predictive biomarker in idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7236. DOI: 10.1038/s41467-022-34873-7.
- [10] Arenas DJ, Floess K, Kobrin D, et al. Increased mTOR activation in idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2020, 135(19): 1673-1684. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004.
- [11] Haratake T, Nishimura MF, Nishikori A, et al. The involvement of PI3K-Akt signaling in the clinical and pathological findings of idiopathic multicentric castleman disease-thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, and organomegaly and not otherwise specified subtypes [J]. *Mod Pathol*, 2025, 38(8): 100782. DOI: 10.1016/j.modpat.2025.100782.

(收稿日期: 2025-05-22)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.020

综 述

复方苻蓉益智胶囊治疗阿尔茨海默病的中西医研究进展

胡鹏, 陈东晓综述 郭楠楠审校



基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(首发 2024-2-4372)

作者单位: 100102 北京, 中国中医科学院望京医院针灸神经内科

通信作者: 郭楠楠, E-mail: gnn2310@163.com

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性认知功能障碍和记忆力减退为主要特征的神经退行性疾病, 现有单靶点药物治疗效果有限。复方苻蓉益智胶囊通过多成分、多靶点干预 AD 病理环节, 在抑制 β 淀粉样蛋白沉积与 tau 蛋白磷酸化、抗神经炎症反应、抗氧化应激与神经保护等方面发挥药理机制。本文旨在为复方苻蓉益智胶囊的深入研究和临床合理应用提供参考, 并明确未来需通过大规模、长周期随机对照试验验证其长期疗效与安全性, 为 AD 的治疗提供新思路。

【关键词】 复方苻蓉益智胶囊; 阿尔茨海默病; 中西医结合; 药理机制; 循证医学**【中图分类号】** R749; R243**【文献标识码】** A

Research progress on Fufang Congrong Yizhi capsule in the treatment of Alzheimer's disease with traditional chinese and western medicine Hu Peng, Chen Dongxiao, Guo Nannan. Department of Acupuncture and Neurology, Wangjing Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Funding program: Capital Health Development Research Special Project (shoufa 2024-2-4372)

Corresponding author: Guo Nannan, E-mail: gnn2310@163.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterised primarily by progressive cognitive impairment and memory loss, with existing single-target drug treatments showing limited efficacy. Fufang Congrong Yizhi capsule exerts its pharmacological mechanisms through multi-component, multi-target interventions in AD pathological processes, including inhibition of β -amyloid deposition and tau protein phosphorylation, anti-neuroinflammation, antioxidative stress, and neuroprotection. This article aims to provide a reference for in-depth research and rational clinical application of Fufang Congrong Yizhi capsule, and to clarify the need for future large-scale, long-term randomised controlled trials to verify its long-term efficacy and safety, offering new approaches for AD treatment.

【Key words】 Fufang Congrong Yizhi capsule; Alzheimer's disease; Integrative medicine; Pharmacological mechanism; Evidence-based medicine

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性认知功能减退、记忆力衰退、行为异常为核心特征的神经退行性疾病^[1]。随着全球人口老龄化加剧, AD 的发病率呈逐年上升趋势, 据世界卫生组织统计, 预计 2050 年 AD 患病人数将突破 1.5 亿^[2]。AD 不仅严重影响患者的生活质量, 还给家庭及社会带来沉重的医疗负担和经济压力, 成为亟待解决的公共卫生问题。

现代医学治疗 AD 的常用药物包括胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸((N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂等, 虽能暂时缓解认知功能下降速度, 但无法逆转疾病进程, 且长期使用易出现胃肠道反应、头晕、失眠等不良反应^[3]。复方苻蓉益智胶囊由制何首乌、肉苻蓉、益智仁、荷叶、漏芦等中药组成, 临床常用于肾虚血瘀夹痰证 AD 的辅助治疗^[4]。本文旨在论述复方苻蓉益智胶囊治疗 AD 的中西医研究进展, 探讨其

作用机制和临床疗效, 为 AD 的中西医结合治疗提供理论依据和新的思路。

1 AD 的中西医发病机制

1.1 现代医学对 AD 发病机制的认识 AD 发病机制复杂, 尚未完全明确, 目前公认的核心机制包括 β -淀粉样蛋白(β -protein, $A\beta$)沉积、tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症反应、氧化应激、胆碱能系统功能障碍等^[1]。

$A\beta$ 沉积是 AD 最典型的病理特征之一。 $A\beta$ 是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β -分泌酶和 γ -分泌酶剪切产生的多肽片段, 正常情况下可通过脑脊液循环清除, 而 AD 患者体内 $A\beta$ 的产生与清除失衡, 导致其在脑内聚集形成老年斑。聚集的 $A\beta$ 具有神经毒性, 可直接损伤神经元细胞膜, 诱导神经元凋亡, 同时激活小胶质细胞和星形胶质细胞, 引发神经炎症反应, 进一步加重神经损伤^[5]。

tau 蛋白是一种微管相关蛋白,主要功能是维持神经元微管的稳定性。AD 患者体内,tau 蛋白在多种激酶的作用下发生过度磷酸化,导致其与微管分离并聚集形成神经纤维缠结。神经纤维缠结可破坏神经元的细胞骨架结构,影响轴浆运输,导致神经元营养供应障碍,最终引发神经元死亡^[6]。

此外,神经炎症反应在 AD 的发病过程中扮演着重要角色。脑内 A β 沉积和 tau 蛋白聚集可激活小胶质细胞,使其释放肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α),白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), IL-6 等炎症因子,炎症因子可进一步促进 A β 沉积和 tau 蛋白磷酸化,形成“炎症反应-病理损伤”的恶性循环^[7]。氧化应激也是 AD 发病的重要机制之一,AD 患者脑内自由基生成过多,抗氧化系统功能减弱,导致脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 损伤,进而损伤神经元功能^[8]。胆碱能系统功能障碍是 AD 认知功能减退的重要原因。大脑皮质及海马区的胆碱能神经元负责调节学习、记忆等认知功能,AD 患者体内胆碱能神经元大量丢失,乙酰胆碱合成减少,导致认知功能下降^[9]。

1.2 中医对 AD 病因病机的认识 中医对 AD 的认识可追溯至《黄帝内经》,其中《素问·上古天真论》提出“女子七岁,肾气盛,齿更发长……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭”;《灵枢·海论》指出“脑为髓之海,髓海不足,则脑转耳鸣,脘眩眩冒,目无所见,懈怠安卧”,为 AD 的中医理论奠定了基础。

历代医家概括 AD 的病因主要包括先天不足、年老体衰、情志失调、饮食不节、久病耗伤等,核心病机为肾精亏虚、髓海不足、痰瘀阻滞、气血亏虚^[10]。肾为先天之本,主藏精生髓,脑为髓海。肾精亏虚,髓海失养,脑窍空虚,是 AD 最核心的病机。《医方集解》中记载“人之精与志皆藏于肾,肾精不足则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也”,明确了肾精亏虚与健忘、痴呆的关系。情志失调、饮食不节等因素可导致气机郁滞,脾失健运,痰湿内生;或久病入络,气血运行不畅,瘀血内阻。痰湿与瘀血相互交织,形成痰瘀互结之证,阻滞脑窍,导致气血无法濡养脑髓,进而引发认知功能障碍。《丹溪心法》提出“痰迷心窍”可致痴呆,《血证论》指出“瘀血攻心,令人善忘”,强调痰瘀在 AD 发病中的重要作用。脾胃为后天之本,主运化水谷精微,化生气血。年老体衰、饮食不节或久病耗伤可导致脾胃功能虚弱,气血生化不足,脑髓失于气血濡养,进而出现认知功能减退、神疲乏力等症状。《景岳全书·杂证谟》中记载“气血不足,精神昏愤,健忘眩暈”,体现了气血亏虚与 AD 的关联。长期情志不畅,肝气郁结,气机郁滞,可影响气血运行,导致痰瘀内生,同时肝气郁结还可化火伤阴,耗伤肾精,进而加重脑髓失养,引发 AD。

2 复方苻蓉益智胶囊的组方原理

复方苻蓉益智胶囊中的君药肉苻蓉具有补肾益精、填髓壮骨之效;臣药制何首乌、益智仁增强补肾益智之功;佐使药地龙、荷叶、漏芦等活血化痰、清热化痰、通利经络。诸药合用,共奏补肾填精、化痰活血、开窍益智之效。

现代药理研究初步揭示了该方多靶点作用的物质基础。君药肉苻蓉的主要活性成分松果菊苷和毛蕊花糖苷已被证实

具有神经保护、抗氧化和抗炎作用^[11]。臣药制何首乌中的二苯乙烯苷可抑制 A β 诱导的神经元凋亡和 tau 蛋白过度磷酸化^[12]。地龙、荷叶、漏芦等则具有改善微循环、抗氧化和调节胆碱能系统功能的作用。君臣佐使的配伍与多成分、多靶点的现代药理机制相契合,构成了其治疗 AD 的理论基础。

3 复方苻蓉益智胶囊的现代药理学机制

3.1 抗氧化作用 AD 大脑中存在持续的小胶质细胞和星形胶质细胞激活。研究表明,复方苻蓉益智胶囊能显著提高 AD 模型大鼠大脑皮质及海马区超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性,降低丙二醛的含量,减少脂质过氧化损伤。肉苻蓉总苷可改善 AD 大鼠神经元氧化应激、保护脂多糖诱导的小胶质细胞炎性反应等^[13]。人参皂苷 Rg2 可能通过调控 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路,减轻氧化应激,提高紧密连接蛋白的稳定性从而保护 AD 相关的血脑屏障损害^[18]。荷叶中含多酚类化合物,具有抗氧化作用、抵抗自由基侵害,减轻 AD 患者机体应激反应^[14]。赵启跃等^[15]研究发现黄芪甲苷能够降低脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的 AD 小鼠模型侧脑室内的氧化应激水平。制何首乌中的二苯乙烯苷、肉苻蓉中的松果菊苷等有效成分均具有抗氧化作用,可通过清除活性氧、抑制氧化酶的活性,保护神经元免受氧化应激损伤^[16]。

3.2 抗炎作用 脑内神经炎症反应是 AD 发病的重要机制之一,复方苻蓉益智胶囊具有显著的抗炎作用,可抑制脑内炎症反应,减轻神经损伤。研究发现,丹参酮 II A 可改善 LPS 引起的神经细胞形态结构异常,减轻神经损伤,提高学习记忆能力,可能与激活 PI3K-AKT 通路、降低脑内炎症反应、抑制小胶质细胞和星形胶质细胞过度激活有关^[17-18]。有临床研究发现,复方苻蓉益智胶囊联合奥氮平可有效减轻 AD 患者机体炎症反应,延缓患者病情进展,改善认知功能^[19]。复方苻蓉益智胶囊联合奥氮平治疗 AD 可有效降低患者 A β 、IL-6、IL-1 β 水平等,抑制机体炎症反应,进而改善患者中医证候及精神行为状态^[20]。

3.3 改善脑微循环与血脑屏障保护 微循环指微小血管的血流调控和物质交换功能,其异常可能导致脑组织缺血、缺氧、代谢废物清除障碍等,进而促进 AD 的病理变化。微循环障碍可能导致血脑屏障结构破坏,使血浆中的 β 淀粉样蛋白、炎症因子等毒性物质渗入脑实质,触发神经炎症反应和神经元损伤。AD 患者脑内可见毛细血管密度降低、基底膜增厚、血管迂曲等结构异常,直接影响物质交换。复方苻蓉益智胶囊中含有丹参酮、川芎嗪等活性成分,能抑制血小板聚集、降低血液黏稠度,促进毛细血管血流,从而改善脑微循环或外周微循环障碍^[21]。肉苻蓉中的苯乙醇苷类成分和黄芪中的黄酮类物质具有抗氧化作用,可减轻血管内皮氧化损伤,保护微血管结构完整性^[22]。人参皂苷可能通过调节一氧化氮和内皮素的平衡,扩张微血管,增加组织血液灌注^[23]。微循环障碍常伴随慢性炎症反应,可能通过抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的释放,减轻微血管周围炎症反应。研究表明,该药可能通过增加脑血流量、改善脑缺血再灌注损伤,用于血管性认知障碍或轻度脑供血不足的辅助治疗^[24]。

3.4 神经保护作用 漏芦成分能活血散结,滑利通降,通经开窍,在缺氧状态下对大脑有明显保护作用,能通过调节胆碱能神经系统,发挥改善记忆障碍的作用^[25]。制何首乌和石菖蒲联合使用,可激活 AD 大鼠 BDNF/ERK/CREB 信号通路,增加 P90RSK 和 PSD95 蛋白的表达,保护突触活动,从而改善认知功能障碍,体现“补肾化痰”的治疗原则^[26]。突触丢失与 AD 的认知功能障碍程度密切相关。复方苳蓉益智胶囊在保护突触结构和功能方面具有独特优势,研究表明,制何首乌和石菖蒲配伍使用能够显著激活脑源性神经营养因子及其下游的 ERK/CREB 信号通路,增加突触后致密蛋白 95 和突触素的表达,促进突触的形成和功能维持^[27]。

4 临床研究现状与用药规范

4.1 临床证据现状 目前,关于复方苳蓉益智胶囊的临床研究多为小样本、单中心、短期的观察性研究或随机对照试验,见表 1。

然而,现有研究的样本量小、随访周期远短于 AD 的自然病程,缺乏多中心、大样本的长期随访数据。这使得无法准确评估其长期疗效、对疾病修饰的作用及远期的安全性,是当前证据链中最主要的薄弱环节。

4.2 临床应用规范 复方苳蓉益智胶囊临床上主要适用于肾虚血瘀夹痰证的 AD 患者,主要表现为健忘耳鸣、腰酸膝软、头晕乏力、记忆力减退,兼有面色晦暗、舌质紫暗或有瘀斑等,其不良反应轻微,轻度胃肠道不适、头晕多可随用药自行缓解,且安全性更高。

目前复方苳蓉益智胶囊常与胆碱酯酶抑制剂、抗精神病药物、NMDA 受体拮抗剂等联用,可显著改善 AD 患者的认知功能、日常生活能力,调节神经递质水平,减轻机体炎症反应和氧化应激,改善 AD 患者精神行为症状。多奈哌齐为临床常用胆碱酯酶抑制剂,主要用于轻中度 AD 患者,起效快,可抑制胆碱酯酶活性,提高大脑内乙酰胆碱水平,改善 AD 患者的记忆力、注意力^[31]。美金刚作为 NMDA 受体拮抗剂的代表药物,适用

于中重度 AD 患者,可调节大脑内谷氨酸能神经递质,保护神经细胞,延缓 AD 病情进展,与中药联用可发挥协同作用^[32]。奥氮平作为抗精神病类药物,适用于 AD 伴精神行为异常,可控制 AD 患者的幻觉、妄想、冲动攻击等精神行为障碍,长期使用可出现锥体外系反应、代谢综合征、嗜睡等不良反应,需密切监测^[33]。

临床需要根据 AD 患者的不同临床分型选择合适的药物及联用适应证。轻中度肾虚血瘀夹痰证 AD 患者,单用复方苳蓉益智胶囊或西药疗效不佳。若改善患者认知功能,可联用复方苳蓉益智胶囊与胆碱酯酶抑制剂,同时需兼顾中药的安全性与西药的认知改善效果^[34]。对于肾虚血瘀夹痰证 AD 伴精神行为障碍的患者,复方苳蓉益智胶囊联用抗精神病药物,可同时改善认知功能与控制精神症状,减少抗精神病药物用量,降低不良反应风险^[35]。对于肾虚血瘀夹痰证的老年 AD 患者,多数患者的认知功能明显下降,且伴随氧化应激、炎症反应升高,复方苳蓉益智胶囊联用奥拉西坦等药物,可改善认知功能,减轻神经损伤^[19]。对于中重度肾虚血瘀夹痰证 AD 患者,需延缓病情进展,改善日常生活能力,复方苳蓉益智胶囊联用 NMDA 受体拮抗剂,发挥协同保护神经细胞、改善认知的作用,同时减少西药不良反应。复方苳蓉益智胶囊因其作用靶点不同,与西药联用可同时改善认知功能与中医证候,改善认知及控制精神症状,且疗效优于单药治疗,发挥协同增效作用,提升治疗效果。复方苳蓉益智胶囊可长期调理肾虚血瘀夹痰证患者体质,延缓病情进展,西药可快速缓解患者认知下降、精神异常等症状,两者联用实现“标本兼顾”,符合 AD 慢性病管理特点。

此外,在临床中西医结合治疗过程中,须注意不良反应的叠加风险。复方苳蓉益智胶囊可能引起头晕,与 NMDA 受体拮抗剂联用时,可能加重头晕、嗜睡症状;与抗精神病药物联用时,可能增加嗜睡、乏力的发生率。现有研究多为小样本、短期研究,尚无统一的中西药联用剂量调整、疗程搭配指南,临床联用多依赖经验,可能存在用药不规范风险。目前关于复方苳蓉

表 1 复方苳蓉益智胶囊治疗 AD 的临床研究特征与局限性分析

作者	年份	研究设计	例数(例)	患者特征	干预措施	疗程	主要结局指标	主要结论	研究的核心局限性与循证等级
赵广珍等 ^[19]	2023	随机对照试验	148	老年 AD	复方苳蓉益智胶囊+奥拉西坦 vs. 奥拉西坦	3 个月	MMSE, 氧化应激、炎症反应水平,神经递质水平和血液流变学疗效判定标准	联合组减轻机体炎症反应和氧化应激反应,延缓患者病情进展,调节神经递质水平和血液流变学,改善其认知功能	单中心,外推性受限;随访期短,无法评估长期疗效。(证据等级: B 级)
李孟媛等 ^[28]	2019	随机对照试验	65	轻中度 AD	复方苳蓉益智胶囊 vs. 安慰剂	6 个月	MoCA, ADAS-cog, ADL	治疗组在情景记忆、视空间能力等认知域改善优于对照组	样本量小,统计检验力不足;单中心,外推性受限;随访期短,无法评估长期疗效。(证据等级: B 级)
凌向军 ^[29]	2024	前瞻性观察性研究	80	轻中度 AD	多奈哌齐 vs. 复方苳蓉益智胶囊 vs. 两药联合	6 个月	MMSE, ADL, BDNF 水平	联合组在改善 MMSE 评分和 BDNF 水平方面优于单药组,且中药组不良反应更少	非随机、非盲法,存在选择偏倚和实施偏倚;样本量有限,缺乏长期安全性数据。(证据等级: C 级)
李蕊等 ^[30]	2020	随机对照试验	100	AD 伴行为障碍及幻觉	奥氮平+复方苳蓉益智胶囊 vs. 奥氮平	3 个月	ADL, MMSE, 中医证候评分	联合组能更有效降低精神行为症状评分	疗程过短,难以评价对慢性病的持续效应;联合用药的具体时机与剂量调整原则不明。(证据等级: B 级)

益智胶囊与各类西药的相互作用研究不足,无法明确是否存在影响药物吸收、代谢的情况,长期联用可能增加潜在用药风险。现有联用相关研究多为小样本、单中心研究,缺乏多中心、大样本、长期随访数据,无法准确评估联用的长期疗效与远期安全性,循证证据不足。

因此,在临床用药方面应规避用药风险,保障用药安全有效。复方苻蓉益智胶囊仅适用于肾虚血瘀夹痰证的 AD 患者,联用前需明确患者证型,排除纯实无虚、阴虚火旺炽盛者,避免辨证不当导致病情加重。对于合并肝肾功能不全、心血管疾病、糖尿病的老年患者,需评估肝肾功能、血压、血糖水平,全面评估患者基础疾病,根据基础疾病情况调整联用方案。明确患者既往用药情况,避免与存在禁忌或潜在相互作用的药物联用,询问患者药物过敏史,对复方苻蓉益智胶囊或联用西药过敏者,严禁联用。与胆碱酯酶抑制剂联用时,采用阶梯式联用,先单用复方苻蓉益智胶囊或胆碱酯酶抑制剂治疗 4~8 周,若疗效不佳,再考虑联合用药,避免初始即联用导致不良反应叠加。复方苻蓉益智胶囊按常规剂量服用,每次 4 粒(每粒 0.3 g)口服,每日 3 次,胆碱酯酶抑制剂按常规剂量起始,联用后密切监测不良反应,若出现明显胃肠道反应或心动过缓,适当下调胆碱酯酶抑制剂剂量^[36]。重点监测胃肠道反应、心率、认知功能,每周监测 1 次心率,每月评估 1 次认知功能^[34]。与抗精神病药物联用时,应遵循最低有效剂量原则,抗精神病药物从常规剂量的 1/2~2/3 起始,缓慢滴定,复方苻蓉益智胶囊按常规剂量服用,避免抗精神病药物剂量过高导致不良反应增加。密切监测锥体外系反应、代谢综合征、嗜睡、乏力等,定期监测血糖、血脂,出现异常及时调整剂量。初始联用疗程建议为 3~6 个月,定期评估精神行为症状与认知功能,若症状改善,可逐渐减少抗精神病药物剂量,避免长期联用增加不良反应风险。与 NMDA 受体拮抗剂联用时,可发挥协同保护神经细胞的作用,复方苻蓉益智胶囊按常规剂量服用,美金刚按常规剂量起始,无需刻意调整剂量,重点监测头晕、嗜睡、便秘等不良反应,避免两者不良反应叠加,若头晕症状明显,可适当减少美金刚剂量。对于中重度 AD 患者,联用后需每 3 个月评估病情,根据认知功能与日常生活能力调整疗程,必要时延长联用疗程,但需加强安全性监测。

老年患者应根据肝肾功能调整剂量,轻度肝肾功能不全者建议剂量减半,中重度肝肾功能不全者慎用^[20]。对于合并心血管疾病患者,应注意监测血压和心电图,特别是在用药初期。糖尿病患者需定期监测血糖,因方中部分成分可能影响糖代谢。建议在用药前及用药后每 3 个月检查肝肾功能、血常规。常见不良反应包括轻度胃肠道不适、头晕等,多可在继续用药后自行缓解。需特别告知患者,本品起效较慢,通常需连续服用 4~8 周方可见效,应坚持规律服药;同时配合认知训练、合理饮食和适度运动等非药物干预,可增强疗效。

5 总结与展望

综上,复方苻蓉益智胶囊体现了中西医结合“多靶点、整体调节”治疗 AD 的独特思路。临床前研究及初步临床观察表明,其在改善轻中度 AD 患者认知功能和生活质量方面具有一定潜

力,且安全性良好,但现有临床研究的样本量普遍较小,循证医学证据链缺陷,缺乏大规模、多中心的随机对照试验,影响了研究结果的可靠性和推广性。其确切的临床价值仍需更高级别、更具说服力的循证证据来最终确认。未来希望可开展大规模、多中心的随机对照临床试验,进一步验证复方苻蓉益智胶囊的疗效和安全性。通过多学科交叉创新、全链条质量提升和国际战略实施,有望在 AD 这一重大疾病领域实现中医药的突破性贡献,为全球 AD 患者提供更优的中国方案。

参考文献

- [1] Liu EJ, Zhang Y, Wang JZ. Updates in Alzheimer's disease: From basic research to diagnosis and therapies[J]. *Transl Neurodegener*, 2024, 13(1): 45. DOI: 10.1186/s40035-024-00432-x.
- [2] Zheng QY, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy[J]. *Protein Cell*, 2025, 16(2): 83-120. DOI: 10.1093/procel/pwae026.
- [3] Beata BK, Wojciech J, Johannes K, et al. Alzheimer's disease-biochemical and psychological background for diagnosis and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1059. DOI: 10.3390/ijms24021059.
- [4] 梁晓, 金香兰, 彭丹涛, 等. 复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆临床应用专家共识[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(23): 6514-6519. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20221008.501.
- [5] Duda-Madej A, Stecko J, Szymańska N, et al. Amyloid, Crohn's disease, and Alzheimer's disease - are they linked[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1393809. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1393809.
- [6] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- [7] Wang CC, Zong S, Cui XL, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1117172. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117172.
- [8] Monteiro AR, Barbosa DJ, Remiao F, et al. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 211: 115522. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115522.
- [9] Campos-Pena V, Pichardo-Rojas P, Sánchez-Barbosa T, et al. Amyloid β , lipid metabolism, basal cholinergic system, and therapeutics in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12092. DOI: 10.3390/ijms232012092.
- [10] 都梦帆, 胥冰, 郭东艳, 等. 基于 A β 蛋白的阿尔兹海默症的中医药治疗研究进展[J]. *陕西中医药大学学报*, 2022, 45(2): 146-150. DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.02.032.
- [11] 步润峰, 张浩然, 龙思雨, 等. 基于网络药理学和实验验证探究肉苻蓉治疗阿尔兹海默症作用机制[J]. *海南医科大学学报*, 2025, 31(16): 1229-1239. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20241209.002.
- [12] 弓箭, 钱佳怡, 王烨兴, 等. 中药治疗阿尔兹海默症的用药规律分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2020, 41(16): 2040-2042. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2020.16.024.
- [13] 张廷辉, 任晓丽, 裴飞翔. 肉苻蓉总苷对大鼠脑缺血再灌注损伤

- 脑组织兴奋性氨基酸作用及海马脑区 NF- κ B、蛋白表达影响实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(5):42-45. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2022.05.010.
- [14] 李海, 马敏敏, 黎艾, 等. 复方苳蓉益智胶囊联合卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2213-2217.
- [15] 赵启跃, 姚遥, 郑萍, 等. 黄芪甲苷对阿尔茨海默症小鼠脑内氧化应激和 NADPH 氧化酶蛋白表达的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(11): 1241-1244. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2018.11.001.
- [16] 姚凤红, 杨福生, 苗阳. 基于网络药理学探讨复方苳蓉益智胶囊治疗阿尔茨海默病的机制研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43(2): 180-183. DOI: 10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2021.02.016.
- [17] 方毅, 宋光捷, 陈黎, 等. 丹参酮 II A 对阿尔茨海默症模型小鼠神经保护作用及对 PI3K/AKT 通路的影响[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(4): 499-505. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2021.04.011.
- [18] 李志海, 杨勤珍, 木崇仙. 丹参酮提取物对阿尔茨海默病模型大鼠的干预效果及作用机制研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(12): 1659-1663. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.004.
- [19] 赵广珍, 丁秀芳, 陈文博. 复方苳蓉益智胶囊联合奥拉西坦治疗老年阿尔茨海默病的临床疗效[J]. 世界中医药, 2023, 18(13): 1887-1891.
- [20] 梁瑞景, 梁瑞凯, 邱会卿, 等. 复方苳蓉益智胶囊联合奥氮平治疗阿尔茨海默病临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(7): 870-872.
- [21] Zhao PP, Cheng P, Wang JJ, et al. Shenqi Yizhi prescription prevents A β 0-induced memory impairment in mice by regulating the contractility of brain pericytes [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155639. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155639.
- [22] Sun XY, Li LJ, Dong QX, et al. Rutin prevents tau pathology and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 131. DOI: 10.1186/s12974-021-02182-3.
- [23] Wu JJ, Yang Y, Wan Y, et al. New insights into the role and mechanisms of ginsenoside Rg1 in the management of Alzheimer's disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113207. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113207.
- [24] 李琳, 曾嵘, 李万婷, 等. 复方苳蓉益智胶囊联合尼麦角林治疗脑小血管病相关认知障碍的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(19): 3620-3624. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.19.030.
- [25] Singh A, Singh L, Dalal D. Neuroprotective potential of hispidulin and diosmin: a review of molecular mechanisms [J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(5): 188. DOI: 10.1007/s11011-025-01615-9.
- [26] 宁富楠. 制何首乌与石菖蒲合用改善小鼠学习记忆能力的物质基础及机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [27] 邢煜婧. 数据挖掘阿尔茨海默病(痰瘀互结证)用药规律及网络药理学机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2025.
- [28] 李孟媛, 孙锦平, 孙伟, 等. 复方苳蓉益智胶囊治疗轻中度阿尔茨海默病患者的临床疗效研究[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(8): 1145-1151. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1006-2157.2024.08.017.
- [29] 凌向军. 复方苳蓉益智胶囊联合多奈哌齐治疗老年痴呆疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2024, 40(9): 1814-1816.
- [30] 李蕊, 孟宏涛, 崔海斌, 等. 复方苳蓉益智胶囊联合奥氮平治疗 AD 患者精神行为症状及临床分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(5): 301-304.
- [31] 武春桃, 张毅, 赵文栋, 等. 复方苳蓉益智胶囊联合多奈哌齐治疗非痴呆性血管性认知障碍的疗效及对炎症因子、神经损伤因子、氧化应激因子的影响[J]. 中国合理用药探索, 2025, 22(7): 96-101. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2025.07.012.
- [32] 赵春梅, 许贤瑞, 李晓聪, 等. 阿尔茨海默病 A β 免疫治疗患者的综合管理[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2026, 47(1): 39-47. DOI: 10.7652/jdyxb202601006.
- [33] 李高粉, 陆永明, 高志文, 等. 奥氮平治疗阿尔茨海默病的效果分析[J]. 中国社区医师, 2024, 40(15): 11-13. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2024.15.004.
- [34] 李紫丞, 王艳华. 复方苳蓉益智胶囊联合多奈哌齐对阿尔兹海默病的疗效[J]. 河南医学研究, 2020, 29(5): 873-874. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.05.052.
- [35] 胡义平, 秦晋辉, 张辉, 等. 复方苳蓉益智胶囊联合艾地苯醌治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(4): 844-848. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.014.
- [36] 顾皎. 中西医结合治疗阿尔茨海默病性痴呆的临床效果观察[J]. 智慧健康, 2024, 10(19): 59-61. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2024.19.019.

(收稿日期: 2025-12-23)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.021

综 述

循环微生物在消化道肿瘤中的研究进展

安俊杰,任迎政,杨扬综述 董永红审校



基金项目: 吴阶平医学基金会(320.6750.2022-3-41)

作者单位: 030012 太原,山西医科大学附属山西省人民医院胃肠胰及疝与腹壁外科

通信作者: 董永红, E-mail: youthdong007@163.com

【摘要】 消化道肿瘤是全球癌症相关死亡的主要诱因之一,其发生发展由遗传、环境、微生物生态等多因素复杂交互驱动,严重威胁人类健康。当前临床治疗存在疗效个体差异大、易耐药、复发等问题,亟待挖掘新的发病机制与干预靶点。随着宏基因组测序等技术发展,血液“无菌”的传统认知被打破,循环微生物(CM)在消化道肿瘤中的作用受到广泛关注。CM可通过调控炎症反应、免疫反应、肿瘤微环境血管生成等途径参与疾病发生发展,为诊疗提供了新视角。但相关研究仍存在检测技术局限、作用机制未完全阐明、临床转化缺乏大样本验证等问题。未来需优化检测技术,深入解析CM调控肿瘤分子机制,开展大规模临床研究验证其诊断与干预价值,为消化道肿瘤精准防治提供新策略。

【关键词】 消化道肿瘤;循环微生物;发病机制;干预

【中图分类号】 R735 【文献标识码】 A

Research progress of circulating microorganisms in gastrointestinal tract tumors An Junjie, Ren Yingzheng, Yang Yang, Dong Yonghong. Department of Gastrointestinal, Pancreatic, and Hernia and Abdominal Wall Surgery, Shanxi Medical University Affiliated Shanxi Provincial People's Hospital Shanxi, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: Dong Yonghong, E-mail: youthdong007@163.com

【Abstract】 Gastrointestinal tumors are one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide. Their initiation and progression are driven by the complex interactions of multiple factors including genetics, the environment and microbial ecology, posing a severe threat to human health. Current clinical treatments are plagued by marked interindividual variability in efficacy, along with a high risk of drug resistance and recurrence, making it an urgent priority to explore novel pathogenic mechanisms and therapeutic targets. With the development of technologies such as metagenomic sequencing, the traditional notion that the blood of healthy individuals and tumor patients is "sterile" has been overturned, and the role of circulating microorganisms (CM) in gastrointestinal tumors has attracted widespread attention. CMs participate in the tumorigenesis and progression of gastrointestinal tumors by regulating inflammation, immunity, and angiogenesis in the tumor microenvironment, offering a new perspective for clinical diagnosis and treatment. However, relevant research is still limited by technical drawbacks in detection, incomplete elucidation of specific mechanisms, and the lack of large-sample validation in clinical translation. Going forward, it is necessary to optimize detection technologies, further decipher the molecular mechanisms underlying CM-mediated regulation of gastrointestinal tumors, and conduct large-scale clinical studies to validate the diagnostic value of microbial biomarkers and the efficacy of targeted interventions, thereby providing new strategies for the precise prevention and treatment of gastrointestinal tumors.

【Key words】 Gastrointestinal cancers; Circulating Microorganisms; Pathogenesis; Intervention

消化道肿瘤是全球范围内的重要健康负担,占全球癌症相关死亡的40%,是全球健康的重要挑战^[1]。近年来,随着微生物组学研究的不断深入,循环微生物(circulating microbiota, CM)在消化道肿瘤领域的作用逐渐受到关注,越来越多的证据表明CM在消化道肿瘤的发生发展中扮演着重要的角色^[2]。长期以来,在未患有特定疾病的情形下,血液一直被视作无菌环境。然而,随着实时PCR等新型分析方法的问世,这一传统

观念遭到了冲击。Santacroce等^[3]利用暗场显微镜、荧光原位杂交和流式细胞术等技术,在血液中鉴定出多形性细菌,形成了所谓的血液微生物群或微生物组。微生物群是指细菌、病毒和真菌,而微生物组是指基因组或基因组片段的集合,例如微生物的DNA和/或RNA。CM通常是指在血液中检测到的微生物或其遗传物质,这些微生物可能以活菌形式存在,也可能以微生物碎片或代谢产物的形式存在于血液中^[4]。近年来,随着

对 CM 研究的不断深入,越来越多的证据表明,CM 与消化道肿瘤的发生发展之间存在密切联系,但人体中仍存在一些未被发现的微生物或蛋白质,其与人类健康和疾病的发生发展有着密切联系^[5]。因此对 CM 的研究不仅有助于理解消化道肿瘤的发病机制,还为开发新的诊断工具和治疗策略提供了潜在靶点。例如,通过分析 CM 的组成和功能,可以识别与癌症相关的特定微生物标志物,从而改善患者的诊断和预后^[6]。此外,针对 CM 的治疗方法,如抗生素或益生菌干预,也可能成为未来癌症治疗的重要组成部分^[7]。文章就 CM 与消化道肿瘤关系的研究进展进行综述,期望为 CM 及消化道肿瘤的研究提供参考。

1 循环微生物在消化道肿瘤中的发现

随着微生物组学的发展,肿瘤微生物组概念开始被提出并被研究。Galeano Nino 等^[8]采用荧光定量 PCR、荧光原位杂交、免疫组化、二代测序、培养等多种方式对 7 种不同肿瘤 1 010 个肿瘤组织和 516 个正常组织中的微生物组进行了检测,发现肿瘤组织中存在活细菌,且在 7 种实体肿瘤组织中均可检测到细菌的 DNA、RNA 和脂多糖;肿瘤内的细菌主要存在于肿瘤细胞和免疫细胞中;不同的肿瘤类型中细菌的丰度和多样性也不同。除了肿瘤微环境中存在微生物外,血液循环中亦有微生物或其代谢产物的存在。Park 等^[9]研究发现外周血中含有大量的循环微生物 DNA (circulating microbial DNA, cmDNA)。血液循环中 cmDNA 仅占循环游离 DNA 极小的一部分 (0.08% ~ 5.02%),其中 0.08% ~ 4.85% 来源于细菌,0 ~ 0.01% 来源于真菌,0 ~ 0.16% 来源于病毒等其他微生物。由此可见,在血液循环及肿瘤微环境中不仅有细菌,还有其他类型的微生物。Narunsky-Haziza 等^[10]基于 35 种癌症类型构建了首个泛癌真菌微生物组图谱,发现肿瘤微环境内存在真菌,但真菌的丰度远低于细菌。在肿瘤患者中,cmDNA 可能来源于细胞死亡后内源性微生物 DNA 的被动释放、细胞主动分泌及微生物的易位等,其中各种形式的细胞死亡均可导致原存在于各种类型肿瘤,如食管癌、结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 等组织中的微生物 DNA、RNA 和蛋白质释放^[11]。这些物质及肿瘤微环境中的微生物通过多种途径进入血液循环后,与血液中原有的微生物共同构成 CM,并通过多种机制对消化道肿瘤的发生发展产生影响^[12]。

CM 在人体内的丰度和多样性受到多种因素的综合调控,年龄、饮食、生活方式、地域差异及基因型等均在不同层面对其产生显著影响,这些因素相互交织、协同作用,共同决定了人体内 CM 的特征,而 CM 的丰度和多样性又与宿主的健康状态密切相关,其变化可能对多种疾病的发生发展,尤其是消化道肿瘤的发病机制产生潜在影响^[13]。因此未来的研究方向可聚焦于影响 CM 的关键因素进行深入分析和干预,进而探索 CM 变化在消化道肿瘤发生、发展及预后中的作用机制,为相关疾病的早期诊断与精准治疗提供新的理论依据和干预靶点。

2 循环微生物在消化道肿瘤中的机制研究

CM 通过多种机制影响消化道肿瘤的发生、发展及治疗反应。其主要作用机制包括引发消化道炎症反应、调节免疫系统功能,以及影响肿瘤微环境中的血管生成和免疫细胞浸润,这

些机制相互作用,共同促进了消化道肿瘤的进展^[14]。

Cao 等^[15]通过对炎症肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患者的 CM 进行分析,发现了一类此前未被描述的具有遗传毒性的代谢产物家族,并将其命名为吡啶亚胺,这种代谢产物主要由与 IBD 和 CRC 相关的摩氏摩根菌产生,能够显著增加肠道通透性,并在无菌小鼠模型中加剧结肠肿瘤的发生和发展。此外 CM 也可能通过激活或抑制免疫系统来影响消化道肿瘤的发生。一方面,它们可以激活免疫细胞,如树突状细胞、巨噬细胞等,使其释放促炎细胞因子,进一步加剧炎症反应^[16];另一方面,某些微生物或其代谢产物可能具有免疫抑制作用,使免疫系统对肿瘤细胞的识别和清除能力下降,从而促进肿瘤的免疫逃逸^[17]。

肿瘤微环境中血管的生成对于肿瘤的生长和转移至关重要,CM 可能通过分泌血管生成因子或其代谢产物来促进肿瘤血管的生成。CM 通过代谢产生的短链脂肪酸可以刺激肿瘤细胞分泌血管内皮生长因子 (VEGF),从而促进肿瘤血管的新生,为肿瘤提供更多的营养和氧气,促进其生长和转移^[18]。肿瘤微环境中的免疫细胞浸润情况与肿瘤的预后密切相关,CM 可以影响肿瘤微环境中免疫细胞的浸润和功能。一些 CM 可吸引免疫抑制细胞,如调节性 T 细胞 (Tregs)、髓源性抑制细胞 (MDSCs) 等,进入肿瘤微环境,并通过诱导免疫抑制性细胞 (如调节性 T 细胞) 的分化,帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击同时抑制抗肿瘤免疫反应^[19]。而另一些 CM 则可以促进细胞毒性 T 细胞或自然杀伤细胞 (NK 细胞) 等免疫细胞的浸润,增强抗肿瘤免疫反应^[20]。

综上,CM 影响消化道肿瘤发生、发展及治疗反应的主要作用机制包括:引发消化道炎症反应;调节免疫系统功能,促进免疫逃逸;影响肿瘤微环境中的血管生成和免疫细胞浸润。这些机制相互作用,共同促进了消化道肿瘤的进展,并为相关疾病的防治提供了新的潜在靶点。

3 循环微生物与消化道肿瘤的相关性

近年宏基因组测序技术的突破推动了研究进展并发现 CM 在多种消化道肿瘤的发生发展、治疗反应及预后判断中起着重要作用。特定微生物的种类、丰度及其代谢产物与癌症的生物学行为密切相关,这些发现不仅为癌症的诊断和治疗提供了新的靶点,也为未来癌症的预防和个性化治疗策略的制定提供了重要的科学依据。

3.1 循环微生物与食管癌 食管作为消化道的起始通道,拥有独特的微生态环境,其以鳞状上皮为屏障,具有蠕动推进食物的生理特性,加之与口腔及胃的连通效应,使得食管微生物群落的组成与丰度较为特殊^[21]。Zaidi 等^[22]对 81 例食管腺癌及癌前病变患者血清进行宏基因组分析,发现食管腺癌患者血液中大肠杆菌丰度显著升高,且清酒乳杆菌、弯曲乳杆菌等有益菌完全缺失,这一发现打破了食管癌患者血液无菌的传统认知,证实循环细菌失衡与食管癌发生密切相关。另有研究可以进一步佐证该结论,Zhang 等^[23]针对 328 例食管鳞癌患者的血液微生物检测显示,酒精相关食管鳞癌患者外周血中革兰阴性菌丰度显著上升,其代谢产物脂多糖与酒精可协同激活肿瘤坏

死因子 (TNF)、NF- κ B 等炎性反应通路促进肿瘤进展。Zuo 等^[24]研究发现,食管鳞癌患者血液和尿液中贪铜菌属和福格斯菌属丰度升高,且健康人微生物群落多样性高于食管鳞癌患者,为 CM 与食管鳞癌的关联提供了关键证据。综上,传统无菌认知已被精准测序技术推翻,CM 的存在及菌群失衡在食管癌发生发展中发挥不可或缺的作用,为肿瘤诊断与靶向治疗提供了新靶点。

3.2 循环微生物与胃癌 胃作为消化道的重要组成部分,具有独特的微生态环境,因其分泌胃酸导致胃内 pH 维持在较低水平,这一特性使得胃部微生物群落的组成、多样性与其他消化器官存在显著差异^[25]。Fu 等^[26]通过对 609 份胃癌患者组织及血液样本的多组学分析,发现胃癌患者外周血中咽峡炎链球菌丰度显著升高,且该细菌丰度与肿瘤侵袭深度、淋巴结转移呈正相关,证实其可通过精氨酸代谢通路重塑肿瘤免疫微环境,抑制 CD8⁺T 细胞浸润,加速胃癌进展,直接表明循环细菌在胃癌发生中发挥不可或缺的作用。Yuan 等^[27]不仅在胃癌患者血液中检测到咽峡炎链球菌,还发现其丰度与患者预后呈显著负相关,小鼠实验证实移植该细菌后肿瘤形成率从 36.36% 升至 80%,明确了循环细菌的促癌效应。

在真菌领域,Papon 等^[28]通过一项针对 45 例胃癌患者的宏基因组研究发现,胃癌患者外周血中白色念珠菌、链格孢属等真菌丰度显著高于健康人群,其中白色念珠菌的 AUC 达 0.743,可作为胃癌潜在生物标志物,其通过产生致癌性乙醛、激活促炎通路等机制促进胃癌发生。而传统无菌认知的局限性已被明确证实:早期研究因依赖培养法,无法检测到低丰度、难培养的循环微生物,导致“血液无菌”的误判,随着测序技术的应用,这一观点已被推翻^[29]。综上,CM 的存在及其失衡状态,在胃癌的发生发展过程中扮演着关键角色,而传统认知中的“无菌状态”实则是技术限制导致的误判,无法反映微生物对胃癌的真实作用,这些发现为胃癌的早期诊断及靶向微生物治疗提供了重要理论依据。

3.3 循环微生物与肝癌 肝脏作为人体重要的代谢和解毒器官,具有独特的微生态环境,且肝脏可以通过“肠-肝轴”与 CM 形成密切的双向联系,CM 的代谢产物、内毒素等也可通过门静脉进入肝脏,影响肝脏的生理和病理功能^[30]。Zhang 等^[31]通过对肝癌患者、健康对照者及肝硬化患者的血液、粪便和肝脏组织样本进行多组学分析,发现肝癌患者外周血中链型杆菌属细菌丰度显著升高,其中潜在致病菌 *C. mitsuokai* 在患者血液中的检出率达 47.3%,显著高于健康人群的 8.6%,且该细菌丰度与肿瘤大小、BCLC 分期呈正相关。另有多项临床研究从不同维度佐证循环微生物的促癌效应。在细菌领域,Zhang 等^[32]研究显示,肝癌患者术后易并发产气荚膜梭菌血流感染,该细菌通过血液传播引发严重血管内溶血,导致患者病情快速恶化,17 例相关病例中死亡率高达 60.7%,证实循环细菌可通过直接感染及毒素释放加速肝癌进展。在真菌领域,代芳芳等^[33]对 2013—2023 年就诊的 6 例肝病合并隐球菌感染患者进行分析,其 2 例为肝癌患者,均出现隐球菌血流感染,感染菌株均为新型隐球菌格鲁比变种 ST5 型,患者最终全部死亡。综上,循环

微生物的存在及其菌群失衡,已通过“肠漏-肝移-毒代谢”等多重机制,被证实是肝癌发生发展的重要驱动因素。

3.4 循环微生物与结直肠癌 结直肠作为消化道的末端枢纽,拥有复杂且稳定的微生态系统,其肠道蠕动与黏液分泌特性造就了中性偏碱的内部环境,这一特点使结直肠微生物群落的丰度、多样性及优势菌群构成,与消化道其他器官形成明显区别^[34]。Yan 等^[35]应用 2bRAD-M 宏基因组测序技术对结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 患者及健康对照者的外周血样本进行分析,发现 CRC 患者血液中存在莫拉氏菌属、黄杆菌属及不动杆菌属等特征性细菌,这些细菌的总检出率达 63.7%,显著高于健康人群的 11.2%,且其丰度与 CRC 淋巴结转移、肝转移呈显著正相关。Zepeda-Rivera 等^[36]通过研究具核梭杆菌与 CRC 之间的关系发现,具核梭杆菌的特定亚型 FnaC2 可通过血液循环定植于结直肠肿瘤组织,其分泌的毒力因子能诱导 DNA 损伤,同时促进肿瘤血管生成,显著加速 CRC 进展。在真菌领域,Zhu 等^[37]对 CRC 患者及健康对照者的血液样本进行真菌宏基因组分析,发现 CRC 患者血液中马拉色菌纲丰度显著升高,而酵母菌纲丰度降低。综上,CM 的存在及其菌群失衡,已通过炎性反应激活、DNA 损伤、免疫抑制等多重机制,被证实是 CRC 发生发展的重要驱动因素。

4 循环微生物在消化道肿瘤治疗中的潜在作用

CM 失衡已被证实是消化道肿瘤发生发展的关键驱动因素,其通过调控炎症反应激活、免疫抑制及代谢重编程等病理过程,为肿瘤治疗提供了全新的微生态靶向视角。未来,针对影响 CM 组成与功能的关键因素(如肠道屏障完整性、菌群互作网络、宿主免疫状态等)开展精准干预,进而系统探究循环微生物重塑对消化道肿瘤的治疗效应,已成为该领域的核心研究方向。

靶向肠道屏障修复以阻断 CM 循环定植,是干预策略的重要切入点。肠道屏障功能受损是微生物进入循环的核心前提,而紧密连接蛋白下调与黏膜炎性反应是屏障破坏的关键特征。Chen 等^[38]通过研究证实,补充植物乳杆菌可通过上调肠道黏膜紧密连接蛋白表达,降低肠道通透性,使结直肠癌模型小鼠血液中具核梭杆菌丰度降低 62%,同时抑制 NF- κ B 炎性反应通路激活,减少促炎因子 IL-6、TNF- α 的释放。此外,膳食纤维衍生的短链脂肪酸不仅能直接修复肠道黏膜损伤,还可通过调节肠道菌群组成,促进有益菌增殖并抑制致病菌生长,形成“屏障修复-菌群平衡”的正向循环,这一机制在 Ji 等^[39]的临床研究中得到验证,高纤维饮食干预可使结直肠癌患者循环中有益菌丰度升高,肿瘤相关炎症反应标志物水平显著降低。未来研究需进一步明确不同干预手段对肠道屏障与 CM 的调控阈值,为精准干预提供量化依据。

精准靶向 CM 及其代谢产物,是直接阻断其促癌效应的核心路径。针对已明确的 CM,特异性清除或功能抑制策略已展现出良好潜力。Lam 等^[40]通过研究 CRC 的噬菌体疗法发现,靶向具核梭杆菌的特异性噬菌体可在 CRC 患者外周血中高效裂解致病菌,使肿瘤组织中该细菌定植量减少,同时恢复 CD8⁺T 细胞浸润,增强抗肿瘤免疫应答。在代谢产物干预方面,针对

黄曲霉素 B1 (aflatoxin B1, AFB1) 的解毒酶制剂开发也取得进展, Deng 等^[41] 研究证实特定重组谷胱甘肽 S-转移酶同工酶对 AFB1 具有解毒作用, 能够减轻 AFB1 导致的 DNA 损伤, 间接降低其致癌活性, 为肝癌的微生物代谢靶向治疗提供了新工具。未来需重点开展大样本临床研究, 验证这类靶向干预手段的安全性及长期有效性, 同时探索多靶点联合干预方案以应对菌群多样性带来的治疗挑战。

联合传统治疗手段以放大 CM 干预的抗癌效应, 是提升临床转化价值的关键方向。CM 可通过调节肿瘤微环境影响传统治疗的疗效, 而传统治疗也会反向改变菌群组成, 这种双向互作为联合治疗提供了理论基础。Xie 等^[42] 的临床研究证实结肠癌患者在 PD-1 抑制剂治疗期间补充复合益生菌, 可使循环中有益菌丰度升高, 肿瘤微环境从“冷肿瘤”向“热肿瘤”转化, 客观缓解率较单独免疫治疗组提高, 这一效应与益生菌诱导的 IL-12 分泌及 NK 细胞活化密切相关。在化疗联合干预方面, An 等^[43] 发现乳酸菌裂解物可减轻 5-氟尿嘧啶对肠道菌群的破坏, 降低化疗相关性肠炎发生率, 同时增强化疗药物对肿瘤细胞的凋亡诱导作用, 使结肠癌患者的无进展生存期延长。此外, 手术前后的微生物干预也展现出应用前景, Zhang 等^[44] 发现肝癌患者术前补充益生菌可降低术后感染风险, 同时减少循环中致病菌的再次定植, 降低肿瘤复发率。未来需进一步解析联合治疗的协同机制, 通过多组学技术筛选疗效预测标志物, 实现“微生物特征-治疗方案”的个性化匹配。

5 总结与展望

综上, CM 在消化道肿瘤的发生、发展及治疗反应中扮演着重要角色。CM 及其代谢产物可引发消化道炎症反应, 激活致癌通路, 并通过调节免疫系统功能、影响宿主细胞代谢、改变肿瘤微环境等多种机制促进肿瘤的发生和发展。尽管近年来关于 CM 与消化道肿瘤的研究取得了显著进展, 但仍有许多作用机制受限于检测技术未被发现。未来的研究方向可能包括: 进一步揭示 CM 及其代谢产物在消化道肿瘤中的具体作用机制; 开发基于 CM 的诊断和治疗工具; 结合多组学技术, 全面解析 CM 与消化道肿瘤的关系; 开展大规模临床研究, 验证 CM 相关标志物和治疗方法的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Gong YQ, Lu CJ, Xiao YR, et al. Epidemiological trends of early-onset gastrointestinal cancers from 1990 to 2021 and predictions for 2036: Analysis from the global burden of disease study 2021 [J]. *Annals of Medicine*, 2025, 57 (1): 2555518. DOI: 10.1080/07853890.2025.2555518.
- [2] Asawa S, Nüesch M, Gvozdenovic A, et al. Circulating tumour cells in gastrointestinal cancers: Food for thought? [J]. *British Journal of Cancer*, 2023, 128 (11): 1981-1990. DOI: 10.1038/s41416-023-02228-8.
- [3] Santacroce L, Charitos IA, Colella M, et al. Blood microbiota and its products: Mechanisms of interference with host cells and clinical outcomes [J]. *Hematology Reports*, 2024, 16 (3): 440-453. DOI: 10.3390/hematolrep16030043.
- [4] You L, Zhou J, Xin Z, et al. Novel directions of precision oncology: circulating microbial DNA emerging in cancer-microbiome areas [J]. *Precision Clinical Medicine*, 2022, 5 (1): pbac005. DOI: 10.1093/pccmedi/pbac005.
- [5] Wu D, Wang A, Bu D, et al. The interplay between tissue-resident microbiome and host proteins by integrated multi-omics during progression of colorectal adenoma to carcinoma [J]. *Imeta*, 2025: e70090. DOI: 10.1002/imt2.70090.
- [6] Daniel N, Farinella R, Chatziioannou AC, et al. Genetically predicted gut bacteria, circulating bacteria-associated metabolites and pancreatic ductal adenocarcinoma: A mendelian randomisation study [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14 (1): 25144. DOI: 10.1038/s41598-024-77431-5.
- [7] Shi M, Zong X, Hur J, et al. Circulating markers of microbial translocation and host response to bacteria with risk of colorectal cancer: A prospective, nested case-control study in men [J]. *Ebiomedicine*, 2023, 91: 104566. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104566.
- [8] Galeano Nino JL, Ponath F, Ajisafe VA, et al. Tumor-infiltrating bacteria disrupt cancer epithelial cell interactions and induce cell-cycle arrest [J]. *Cancer Cell*, 2026, 44 (1): 166-186.e16. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.09.010.
- [9] Park SY, Chang EJ, Ledebor N, et al. Plasma microbial cell-free DNA sequencing from over 15,000 patients identified a broad spectrum of pathogens [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2023: e01855-22. DOI: 10.1128/jcm.01855-22.
- [10] Narunsky-Haziza L, Sepich-Poore GD, Livyatan I, et al. Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions [J]. *Cell*, 2022, 185 (20): 3789-3806.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2022.09.005.
- [11] Wong-Rolle A, Wei HK, Zhao C, et al. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer [J]. *Protein & Cell*, 2021, 12 (5): 426-435. DOI: 10.1007/s13238-020-00813-8.
- [12] Wu M, Tian C, Zou Z, et al. Gastrointestinal microbiota in gastric cancer: potential mechanisms and clinical applications—a literature review [J]. *Cancers*, 2024, 16 (20): 3547. DOI: 10.3390/cancers16203547.
- [13] Song Y, Xiang Z, Lu Z, et al. Identification of a brand intratumor microbiome signature for predicting prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2023, 149 (13): 11319-11332. DOI: 10.1007/s00432-023-04962-1.
- [14] Zhan T, Betge J, Schulte N, et al. Digestive cancers: Mechanisms, therapeutics and management [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10 (1): 24. DOI: 10.1038/s41392-024-02097-4.
- [15] Cao Y, Oh J, Xue M, et al. Commensal microbiota from patients with inflammatory bowel disease produce genotoxic metabolites [J]. *Science*, 2022, 378 (6618): eabm3233. DOI: 10.1126/science.abm3233.
- [16] Wu M, Bai J, Ma C, et al. The role of gut microbiota in tumor immunotherapy [J]. *Journal of Immunology Research*, 2021, 2021: 1-12. DOI: 10.1155/2021/5061570.
- [17] Xie Y, Liu F. The role of the gut microbiota in tumor, immunity, and immunotherapy [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1410928. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1410928.
- [18] He R, Qi P, Shu L, et al. Dysbiosis and extraintestinal cancers [J].

- Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2025, 44(1): 44. DOI:10.1186/s13046-025-03313-x.
- [19] Ma J, Huang L, Hu D, et al. The role of the tumor microbe microenvironment in the tumor immune microenvironment: bystander, activator, or inhibitor? [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2021, 40(1): 327. DOI:10.1186/s13046-021-02128-w.
- [20] Liu Q, Yang Y, Pan M, et al. Role of the gut microbiota in tumorigenesis and treatment[J]. Theranostics, 2024, 14(6): 2304-2328. DOI:10.7150/thno.91700.
- [21] Jing T, Tang D. Intratumoral microbiota: A new force in the development and treatment of esophageal cancer[J]. Clinical and Translational Oncology, 2024, 27(5): 1921-1932. DOI:10.1007/s12094-024-03757-1.
- [22] Zaidi AH, Pratama MY, Omstead AN, et al. A blood-based circulating microbial metagenomic panel for early diagnosis and prognosis of oesophageal adenocarcinoma[J]. British Journal of Cancer, 2022, 127(11): 2016-2024. DOI:10.1038/s41416-022-01974-5.
- [23] Zhang Z, Kang L, Gu Y, et al. Alcohol accelerates the development of esophageal squamous cell carcinoma through elevated gram-negative bacteria in peripheral circulation[J]. Experimental Hematology & Oncology, 2025, 14(1): 19. DOI:10.1186/s40164-025-00617-8.
- [24] Zuo J, Liu Y, Lv W, et al. The host microbiota is associated with the occurrence and development of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Protein & Cell, 2023, 14(4): 294-298. DOI: 10.1093/procel/pwac024.
- [25] Xiao X, Zhang X, Wang J, et al. Proton pump inhibitors alter gut microbiota by promoting oral microbiota translocation: A prospective interventional study[J]. Gut, 2024, 73(7): 1098-1109. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330883.
- [26] Fu K, Cheung AHK, Wong CC, et al. Streptococcus anginosus promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice[J]. Cell, 2024, 187(4): 882-896. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2024.01.004.
- [27] Yuan L, Pan L, Wang Y, et al. Characterization of the landscape of the intratumoral microbiota reveals that streptococcus anginosus increases the risk of gastric cancer initiation and progression[J]. Cell Discovery, 2024, 10(1): 117. DOI:10.1038/s41421-024-00746-0.
- [28] Papon N, Hohl TM, Zhai B. Mycobiota dysbiosis and gastric tumorigenesis[J]. Theranostics, 2021, 11(15): 7488-7490. DOI: 10.7150/thno.61480.
- [29] Galli E, Patelli G, Villa F, et al. Circulating blood biomarkers for minimal residual disease in hepatocellular carcinoma: A systematic review[J]. Cancer Treatment Reviews, 2025, 135: 102908. DOI:10.1016/j.ctrv.2025.102908.
- [30] Munoz VR, Moreau F, Soto M, et al. Portal vein-enriched metabolites as intermediate regulators of the gut microbiome in insulin resistance[J]. Cell Metabolism, 2025, 37(10): 2048-2065. e6. DOI:10.1016/j.cmet.2025.08.005.
- [31] Zhang Y, Liu W, Wong CC, et al. Catenibacterium mitsuokai promotes hepatocellular carcinogenesis by binding to hepatocytes and generating quinolinic acid [J]. Cell Metabolism, 2025, 37(10): 1998-2013. e7. DOI:10.1016/j.cmet.2025.09.001.
- [32] Zhang Y, Zhu Y, Han Y, et al. Clostridium perfringens sepsis after comprehensive multicourse treatment of hepatocellular carcinoma: A case report and review[J]. Heliyon, 2024, 10(12): e33279. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33279.
- [33] 代芳芳,陈铭,康艳芳,等.肝病患者合并隐球菌感染的临床和菌株特征分析[J].标记免疫分析与临床,2024,31(7):1207-1210. DOI:10.11748/bjmyi.ssn.1006-1703.2024.07.006.
- [34] Piccinno G, Thompson KN, Manghi P, et al. Pooled analysis of 3, 741 stool metagenomes from 18 cohorts for cross-stage and strain-level reproducible microbial biomarkers of colorectal cancer [J]. Nature Medicine, 2025, 31(7): 2416-2429. DOI: 10.1038/s41591-025-03693-9.
- [35] Yan S, Liu T, Zhao H, et al. Colorectal cancer-specific microbiome in peripheral circulation and cancer tissues[J]. Frontiers in Microbiology, 2024, 15: 1422536. DOI:10.3389/fmicb.2024.1422536.
- [36] Zepeda-Rivera M, Minot SS, Bouzek H, et al. A distinct fusobacterium nucleatum clade dominates the colorectal cancer niche[J]. Nature, 2024, 628(8007): 424-432. DOI: 10.1038/s41586-024-07182-w.
- [37] Zhu Z, Cai J, Hou W, et al. Microbiome and spatially resolved metabolomics analysis reveal the anticancer role of gut akkermansia muciniphila by crosstalk with intratumoral microbiota and reprogramming tumoral metabolism in mice[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2166700. DOI:10.1080/19490976.2023.2166700.
- [38] Chen Y, Ma W, Zhao J, et al. Lactobacillus plantarum ameliorates colorectal cancer by ameliorating the intestinal barrier through the CLA-PPAR- γ axis[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024, 72(36): 19766-19785. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c02824.
- [39] Ji X, Wang L, Luan P, et al. The impact of dietary fiber on colorectal cancer patients based on machine learning[J]. Frontiers in Nutrition, 2025, 12: 1508562. DOI:10.3389/fnut.2025.1508562.
- [40] Lam HYP, Lai MJ, Wang PC, et al. A novel bacteriophage with the potential to inhibit fusobacterium nucleatum-induced proliferation of colorectal cancer cells[J]. Antibiotics, 2025, 14(1): 45. DOI:10.3390/antibiotics14010045.
- [41] Deng J, Peng Z, Xia Z, et al. Five glutathione S-transferase isozymes played crucial role in the detoxification of aflatoxin B1 in chicken liver [J]. Journal of Animal Science and Biotechnology, 2025, 16(1): 54. DOI:10.1186/s40104-025-01189-7.
- [42] Xie M, Yuan K, Zhang Y, et al. Tumor-resident probiotic clostridium butyricum improves aPD-1 efficacy in colorectal cancer models by inhibiting IL-6-mediated immunosuppression[J]. Cancer Cell, 2025, 43(10): 1885-1901. e10. DOI:10.1016/j.ccell.2025.07.012.
- [43] An J, Ha EM. Lactobacillus-derived metabolites enhance the antitumor activity of 5-FU and inhibit metastatic behavior in 5-FU-resistant colorectal cancer cells by regulating claudin-1 expression[J]. Journal of Microbiology, 2020, 58(11): 967-977. DOI:10.1007/s12275-020-0375-y.
- [44] Zhang J, Yang J, Luo J, et al. Lactobacillus acidophilus potentiates oncolytic virotherapy through modulating gut microbiota homeostasis in hepatocellular carcinoma[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 3315. DOI:10.1038/s41467-025-58407-z.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.022

综 述

嵌合抗原受体自然杀伤细胞联合治疗前列腺癌的研究进展

李鑫,莫仁,贾剑超综述 迟宁审校



基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2025LHMS08008)

作者单位: 010010 呼和浩特,内蒙古医科大学内蒙古临床医学院(李鑫、迟宁);内蒙古自治区人民医院泌尿外科(莫仁、迟宁);内蒙古自治区人民医院临床研究中心(贾剑超)

通信作者: 迟宁, E-mail: chining53@126.com

【摘要】 嵌合抗原受体自然杀伤(CAR-NK)细胞是前列腺癌免疫治疗的新策略,以前列腺特异性膜抗原(PSMA)、前列腺干细胞抗原(PSCA)为关键靶点构建 CAR-NK 细胞,在临床前研究中取得显著抗肿瘤效应。通过优化 CAR 结构、联合免疫检查点抑制剂、分子靶向药物策略可提升疗效与安全性。尽管在临床转化上面临挑战,但 CAR-NK 细胞疗法有望为前列腺癌患者提供新的治疗选择。文章就 CAR-NK 细胞技术在前列腺癌治疗中的研究进展作一综述。

【关键词】 前列腺癌;嵌合抗原受体自然杀伤细胞;免疫疗法;靶向治疗;联合治疗**【中图分类号】** R737.25 **【文献标识码】** A

Research progress and prospect of CAR-NK cell combined therapy for prostate cancer Li Xin*, Mo Ren, Jia Jianchao, Chi Ning.* Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010010, China

Funding program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2025LHMS08008)

Corresponding author: Chi Ning, E-mail: chining53@126.com

【Abstract】 Chimeric Antigen Receptor Natural Killer (CAR-NK) cells as a new strategy for immunotherapy of prostate cancer. This article reviews the construction of CAR-NK cells with prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) and Prostate Stem Cell Antigen (PSCA) as key targets. Significant anti-tumor effects achieved in preclinical studies. At the same time, strategies such as optimizing the CAR structure, combining immune checkpoint inhibitors, and molecular targeted drugs were explored to enhance efficacy and safety. Despite the challenges in clinical translation, CAR-NK cell therapy is expected to offer a new treatment option for patients with prostate cancer. This article provides a comprehensive review of the research progress of CAR-NK cell technology in the treatment of prostate cancer.

【Key words】 Prostate cancer; Chimeric antigen receptor natural killer cells; Immunotherapy; Targeted therapy; Combined therapy

前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一,其晚期阶段的治疗仍是临床重大挑战。对于转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者,现有化疗、新型内分泌治疗及靶向药物等系统疗法疗效有限,且常伴随不良反应与耐药问题^[1]。近年来,以嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)技术为代表的免疫疗法为肿瘤治疗带来了革命性突破。其中,嵌合抗原受体自然杀伤(chimeric antigen receptor natural killer, CAR-NK)细胞疗法在继承嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞靶向性优势的同时,凭借其更好的安全性及独特的杀伤机制,在前列腺癌治疗领域展现出广阔前景。前列腺癌细胞特异性高表达前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)、前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)等靶点,为 CAR-NK 疗法提供了理想的攻击窗口^[2]。文章旨在系统综述以 PSMA、PSCA

等为靶点的 CAR-NK 细胞技术在前列腺癌中的最新研究进展,以期为该领域的发展提供参考。

1 CAR-NK 细胞的生物学特性及作用方式

1.1 CAR 技术的基本原理 CAR 是一种人工合成的融合蛋白,其能够通过基因工程技术在体外被转导至免疫细胞(如 T 细胞、NK 细胞)中,使其获得特异性识别并杀伤肿瘤细胞的能力,是一项革命性的癌症免疫治疗技术^[3]。典型的 CAR 分子由 4 个关键功能域构成:位于胞外的抗原识别域[通常为单链可变片段(single-chain variable fragment, scFv)]、跨膜结构域、一个或多个胞内共刺激信号域,如 CD28(cluster of differentiation 28)、4-1BB(TNF receptor superfamily member 9, TNFRSF9)以及负责活化功能的细胞内信号转导域,主要是 CD3ζ(CD3 Zeta chain),这一结构使 CAR 能够以非主要组织相容性复合体

(major histocompatibility complex, MHC) 限制性的方式直接识别肿瘤表面抗原,进而激活免疫细胞,发挥强大的抗肿瘤效应^[4]。CAR 技术本身历经了数代演进以优化其功能:第一代 CAR 仅将 scFv、跨膜区和 CD3 ζ 信号域相融合,其体内持久性及疗效有限^[5];第二代 CAR 在 CD3 ζ 基础上引入了一个共刺激分子(如 CD28 或 4-1BB),显著增强了细胞的增殖能力与存活时间^[6];第三代 CAR 则进一步整合了两个不同的共刺激信号,旨在产生更强的协同激活效应;第四代 CAR(又称“装甲型 CAR”或 TRUCK)在第三代的基础上,通过引入可诱导的细胞因子,如白介素-12(interleukin-12, IL-12)或免疫调节分子如程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)的编码序列,能够主动改造肿瘤微环境,从而更有效地克服免疫抑制^[7]。此外,在 CAR-NK 细胞的设计中,也常借鉴 NK 细胞自身的激活机制。当 NK 细胞的活化性杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer-cell immunoglobulin-like receptor, KIR)被激活时,其接头蛋白(DNAX-activating protein of 12kDa, DAP12)可通过 Src 激酶使免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)上的酪氨酸残基磷酸化,进而招募并激活 ζ 链相关蛋白激酶-70(zeta-chain-associated protein kinase 70, Zap-70)或脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk),最终触发强大的细胞杀伤作用。这一天然信号通路也被巧妙地整合到新型 CAR 的设计中,以增强其疗效^[8]。

1.2 NK 细胞的特点以及应用潜力 自然杀伤(NK)细胞是固有免疫中的核心效应细胞,其在肿瘤免疫监视中起着重要作用。与 T 细胞不同,NK 细胞的活化不依赖于人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)系统,而是通过其表面激活性受体与抑制性受体信号的动态平衡,平衡被打破则直接识别并杀伤肿瘤细胞。这一特性使其在对抗常发生 HLA 下调的实体瘤(如前列腺癌)时具有独特优势。从临床转化角度看,NK 细胞是极具潜力的免疫细胞来源,占外周血单核细胞的 5%~10%,便于通过外周静脉血采集获取;有研究证实,NK 细胞在体外培养中平均可实现约 16 次的群体倍增,展现出良好的扩增能力,为规模化制备奠定了基础^[9]。NK 细胞还可通过协同铁氧化物纳米颗粒来诱导肿瘤细胞表面相关应激配体的表达,从而增强其对肿瘤细胞的杀伤作用^[10]。自然杀伤细胞外囊泡(natural killer cell-derived extracellular vesicles, NKEVs)作为 NK 细胞分泌的纳米级囊泡,天然携带穿孔素、颗粒酶等细胞毒性物质及干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等免疫调节因子,通过实际渗透实体瘤作用杀伤肿瘤细胞。相较于完整的细胞疗法,NKEVs 具有更佳的肿瘤组织穿透性且不易被肿瘤微环境破坏,展现出作为新型“无细胞”免疫治疗载体的“潜力股”^[11]。在肿瘤免疫调控中,NK 细胞的功能受到 Janus 激酶/信号转导与转录激活子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路的精细调控。近些年相关机制研究表明,微环境中的 IL-6 及低氧条件可共同作用,通过持续激活 JAK/STAT 信号通路来上调程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)等免疫检查点分子,从而抑制 NK 细胞的细胞

毒性,因此在去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)的肿瘤微环境中,NK 细胞功能常受到显著抑制。不过,在此过程中负反馈调节因子细胞因子信号转导抑制蛋白 3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)扮演了复杂的双重角色:它在抑制 JAK/STAT 过度活化的同时,也被发现能通过特定机制延长 NK 细胞寿命来增强杀伤效应。联合应用 JAK/STAT 通路抑制剂与 PD-L1 阻断抗体,被视为逆转 CRPC 中 NK 细胞功能耗竭的合理策略^[12]。与 CAR-T 细胞相比,未修饰的 NK 细胞以及最近的 CAR-NK 细胞免疫疗法在多种临床环境中安全性更优。由于 CAR-NK 细胞在循环中的寿命有限,对正常组织的靶向/肿瘤外毒性风险相对较低,降低了细胞因子释放综合征和神经毒性以及同种异体环境中的移植物抗宿主病的发生,具备激活细胞毒性活性的多种机制,以及“现成”制造的高可行性。即使异体 NK 细胞也降低了异位活性风险,凭借移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)风险低的优势,使 CAR-NK 细胞能够从多种来源产生,包括 NK92 细胞系、外周血单核细胞(PBMCs)、脐带血(UCB)和诱导多能干细胞(iPSCs)等^[13]。

2 CAR-NK 疗法的作用靶点

2.1 PSMA 靶点 PSMA 作为一种在前列腺癌细胞表面特异性高表达的跨膜蛋白,其在去势抵抗性前列腺癌中的表达水平显著升高,已成为极具价值的治疗靶点。基于这一特性,研究人员开发了多种靶向 PSMA 的 CAR-NK 细胞疗法。最新研究表明,这类 CAR-NK 细胞不仅能有效识别并清除 PSMA 阳性的前列腺癌细胞,还对 PSMA 低表达的肿瘤细胞保持杀伤活性,且未观察到明显的正常组织毒性,展现出良好的治疗前景^[14]。研究者通过筛选不同的胞内信号结构域(如 CD244、NKG2D、CD3 ζ),成功构建出具有基于多肽的抗原结合区、细胞内 CD244 和 NKG2D 共刺激结构域的新型 p-PSMA-CAR-NK92MI 细胞,该细胞在体外对 PSMA 阳性 C4-2 细胞表现出 73.19% 的高特异性裂解率,对 PSMA 阴性 PC3 细胞的裂解率仅为 33.04%,并伴随 IFN- γ 、TNF- α 和颗粒酶 B(granzyme B, GZMB)分泌水平的显著升高,显示出优异的选择性杀伤能力,由 IFN- γ 所触发的铁死亡是 CAR-NK92MI 细胞攻击癌细胞的潜在机制^[15]。此外,通过基因编辑手段在靶向 PSMA 的 CAR-NK- γ t 细胞中敲除 SHP-2 基因,能够增强其对天然耐药的 Du-145 前列腺癌细胞的细胞毒性,从而进一步提升抗肿瘤效应^[16]。Montagner 等^[17]通过建立前列腺癌小鼠模型,系统评估了 PSMA-CAR-NK-92 细胞的治疗效果。结果表明,与未治疗对照组或接受未修饰 NK-92 细胞组相比,PSMA-CAR-NK-92 治疗不仅能显著抑制肿瘤进展($P < 0.001$),更使 66% 的治疗组小鼠在实验终点存活,中位生存期大幅延长。CRPC 研究中,PSMA CAR-NK-92 细胞与抗 PD-L1 单抗阿替利珠单抗的联合治疗方案展现出显著的协同抗肿瘤效应^[18]。

2.2 PSCA 靶点 前列腺干细胞抗原是 Thy-1/Ly-6 家族的糖基磷脂酰肌醇锚定细胞表面抗原,其在高级别前列腺上皮内瘤变及雄激素依赖性和非依赖性前列腺癌组织中均呈现显著上调,PSCA 被作为 CAR-NK 细胞疗法中的一个重要靶点^[19]。针对

PSCA 靶点的 CAR-NK 细胞治疗研究也相继开展, Montagner 等^[17]、Töpfer 等^[20]和 Teng 等^[21]分别报道了细胞系来源、外周血来源、脐带血来源的 PSCA 靶向 CAR-NK 细胞, 靶向 PSCA 能有效杀伤肿瘤细胞, 这些一致性结果进一步提示 PSCA 可能是肿瘤免疫治疗的理想靶点。研究人员通过构建靶向 PSCA 的 CAR-NK 细胞, 证实其在体外能有效杀伤 PSCA 阳性的 BxPC-3 肿瘤细胞系, CD107a 脱颗粒实验显示 NK 细胞活化水平升高, 细胞毒性检测则直接证明了靶向 PSCA 的 CAR-NK 细胞对目标细胞的高效溶解作用^[22]。在 NK 细胞的激活机制中, DAP12 (DNAX 激活蛋白 12kDa) 扮演着信号转换器的角色。当其 ITAM 基序磷酸化后, 能高效招募并激活 Syk 与 ZAP-70 激酶, 从而启动强有力的激活信号级联。这一天然的强效信号通路已被巧妙地整合到新一代 CAR-NK 的设计中, 旨在通过利用 DAP12 的内源性信号来增强 CAR 的特异性识别信号, 从而显著提升工程化 NK 细胞的抗肿瘤活性与持久性^[23]。研究人员通过将 DAP12 的胞内信号结构域整合入 CAR 设计中以及增加 CD3 ζ 后, DAP12 共刺激信号的靶向 PSCA 的 CAR-NK 细胞对前列腺肿瘤细胞展现出更强的溶解作用, 通过 ELISA 检测发现, 在杀伤 DU145 前列腺癌细胞时, 靶向 PSCA 的 CAR-NK 细胞会释放的 TNF- α 、IFN- γ 等促炎细胞因子, 以及 CD107 α 、颗粒酶 B 和穿孔素-1 等直接杀伤性介质的水平均显著高于对照 NK 细胞, 证实其具有更强的抗肿瘤免疫应答能力^[4]。

2.3 PSMA/PSCA 双靶点 双特异性嵌合抗原受体 (bispecific chimeric antigen receptor, BiCAR) 通过在单一 CAR 结构中整合 2 种不同的抗原识别域, 使其能够同时识别肿瘤细胞表面的 2 种不同抗原。这种“与门”逻辑设计提高了对肿瘤细胞识别的特异性, 只有当 2 种靶抗原同时存在于靶细胞上, 效应细胞才会被充分激活, 从而在增强靶向精准度的同时, 有效降低对正常组织的脱靶风险。此类研究已在 CAR-T 疗法中得到验证, Kloss 等^[24]研究者构建了可同时识别前列腺癌相关抗原 PSMA 与 PSCA 的双特异性 CAR-T 细胞, 通过实验证实其能有效清除共表达这 2 种抗原的前列腺癌细胞, 验证了该靶向治疗策略的原理。在 CAR-NK 领域, 双特异性设计也展现出广阔前景。Li 等^[25]开发了一种双特异性嵌合抗原受体结构, 该结构采用逆转录病毒载体构建, 可同时靶向 PD-L1 和 NKG2D 配体, 该 CAR 分子被命名为 PD1-DAP10/NKG2D, 其设计融合了源自 PD-1 的胞外域用于识别 PD-L1, 同时整合了 NKG2D 的配体结合区及与之偶联的 DAP10 胞内信号域, 从而实现对 2 种不同肿瘤相关抗原的同步识别与协同信号激活, 该工程化细胞在体外及体内实验中均对 SGC-7901 胃癌细胞表现出显著的抗肿瘤活性, 并有效促进肿瘤细胞凋亡。展望未来, 通过以上创新技术, 双特异性 CAR-NK 技术在前列腺癌的靶向免疫治疗中也将有望显著提升。

3 CAR-NK 细胞疗法治疗前列腺癌的研究现状与联合治疗策略

CAR-NK 细胞疗法在前列腺癌领域的临床转化仍处于早期阶段。尽管其在复发/难治性血液肿瘤中已展现出卓越的有效性与安全性(例如靶向 CD19 的 CAR-NK 疗法未引发严重细胞

因子释放综合征或神经毒性)^[26], 但应用于前列腺癌等实体瘤仍面临独特挑战, 包括肿瘤免疫抑制微环境、靶抗原在正常组织中的低水平表达所导致的“靶向非肿瘤毒性”风险等^[27-28]。为克服上述障碍, 提升 CAR-NK 疗法在前列腺癌中的疗效与安全性, 研究者正从优化 CAR 设计(如开发双/多特异性 CAR、整合自杀开关)和探索联合治疗两大方向进行攻关。根据 INmune Bio 公司发布的初步数据, 一项名为 CaRe PC 的 I/II 期临床试验正在评估 INmune™ NK 细胞疗法治疗 mCRPC 的潜力^[29]。与此同时, 临床前研究广泛探索了 CAR-NK 细胞与放疗、化疗、免疫检查点抑制剂及靶向药物的联合策略, 旨在协同增强抗肿瘤效应。

3.1 联合传统治疗

3.1.1 放疗: 放疗不仅作为一种常规的肿瘤治疗方法, 越来越多的证据表明它可以重塑肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)并增强免疫细胞的浸润^[30]。CAR-T 细胞与放疗联合治疗乳腺癌、胶质母细胞瘤及胰腺癌等实体瘤的联合疗法使研究者们看到新希望^[31]。放疗不仅能直接杀伤肿瘤细胞, 更能通过重塑肿瘤微环境来增强免疫治疗的疗效。研究表明, 分割放疗方案(每次 2 Gy, 每周 5 次, 总剂量 20 Gy, 分 10 次)可通过改善肿瘤血管的成熟度与灌注, 缓解组织缺氧, 为免疫细胞创造一个更有利的微环境^[32]。此外, 放射治疗还可增加肿瘤内皮细胞表面细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 等黏附分子的表达^[33]。黏附分子促进 NK 细胞黏附在内皮细胞上, 并促进外渗到肿瘤中来增强 CAR-NK 细胞归巢和递送。放疗还可以通过诱导 DNA 损伤, 激活 cGAS-STING (cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes) 信号通路, 触发 I 型干扰素反应, 并促进某些细胞因子的产生, 如 C-X-C 基序趋化因子配体 9 (C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL9)、CXCL10 和 CXCL11^[34]。这些细胞因子与 NK 细胞上的受体结合, 增强免疫细胞迁移和浸润到肿瘤部位^[35]。放射治疗通过减少实体瘤的肿瘤负荷和异质性来为免疫细胞提供更有利的环境, 肿瘤负荷较低的患者对 CAR-T 细胞的治疗反应率和结果更好^[36]。CAR-NK 细胞输注后应用低剂量放疗可能是增强 CAR-NK 细胞功能和耐用性的潜在策略。额外的研究和彻底的调查对于验证这种潜在治疗策略的有效性至关重要。虽然 CAR-NK 与放疗相结合治疗前列腺癌的临床试验尚未开始, 但对这种联合疗法的潜力持乐观态度。

3.1.2 化疗: 化疗通过提高 CAR-T 细胞的增殖和免疫活性被作为联合治疗前列腺癌的预处理办法。研究表明, 给予患者氟达拉滨和环磷酰胺等化疗药物预处理后, 增强了 CAR-T 细胞在卵巢癌中的疗效^[37]。Junghans 等^[38]使用氟达拉滨联合环磷酰胺来重塑 PSMA 靶向 CAR-T 细胞的微环境。结果显示, 40.0% (2/5) 的患者达到部分缓解且 PSA 水平下降了 50%~70%。一项小鼠前临床试验显示, 将 PSCA CAR-T 细胞与环磷酰胺联合输注以靶向 PSCA 阳性前列腺癌骨转移和胰腺转移, 可产生良好的抗肿瘤反应^[39]。化疗联合 CAR-T 细胞疗法在前列腺癌中的实践, 为 CAR-NK 细胞疗法的转化研究提供了重要的临床前/

临床依据。

3.2 联合免疫检查点抑制剂 研究证实,抗 PSMA CAR-NK 细胞与 PD-L1 抑制剂的联合疗法是治疗 CRPC 的有效策略。此联合策略的构想并非空穴来风,其合理性建立在 CAR-T 领域相关研究的基础之上。例如,Cherkassky 等^[40]研究表明,将靶向 PSMA 的 CAR-T 细胞与 PD-1 抗体联用,可增强抗肿瘤疗效。研究人员在 CAR-NK 体系中进一步验证了该联合策略的可行性。研究发现,将 C4-2 人前列腺癌细胞与 CAR-NK-92 细胞共培养 24 h 后,PSMA 阳性的肿瘤细胞及其自身的 PD-L1 表达均出现显著上调,其中 C4-2 细胞的 PD-L1 表达率升至 58.4%。机制研究表明,该上调现象由 NKG2D/PI3K-AKT-mTOR 信号通路介导,其中 PI3K/AKT 被证实为调控 PD-L1 表达的唯一关键通路。阿替佐利单抗通过阻断 PD-L1/PD-1 免疫抑制通路,有效增强了 CAR-NK-92 细胞的细胞毒性、持久性与活性。体内外实验证实,该联合方案较单药治疗能更有效地抑制肿瘤生长,且该协同作用不依赖于 CD8⁺T 细胞参与^[18]。上述结果表明,通过靶向 PD-1/PD-L1 轴以逆转免疫抑制,是提升工程化免疫细胞疗效的通用策略之一,而 CAR-NK 联合免疫检查点抑制剂疗法有望成为治疗 CRPC 的潜在新方向。

3.3 联合分子靶向药物

3.3.1 PARP 抑制剂: PARP 抑制剂通过多重机制增强 NK 细胞对前列腺癌细胞的杀伤作用,为 CAR-NK 细胞疗法提供了理论依据。首先,PARP 抑制剂可增强前列腺癌细胞对 NK 细胞毒性的敏感性。Fenerty 等^[41]研究发现,将前列腺癌细胞暴露于奥拉帕尼后,NK 细胞对其裂解作用显著增强。在使用抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 的单克隆抗体基础上,奥拉帕尼预处理还可进一步强化 NK 细胞的杀伤效果。无论乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, BRCA) 突变状态如何,联合使用 ADCC 介导抗体与奥拉帕尼均可增强该效应。其次,PARP 抑制剂可能超越了 DNA 损伤修复的范畴,涉及对死亡受体通路的重编程。PARP 抑制剂 AMXI-5001 已被证明还可以刺激死亡受体 4/5 (death receptor 4/5, DR4/5) 的表达,DR4/5 在 NK 细胞表达的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 在整个参与过程中均可选择性地诱导肿瘤细胞凋亡。临床前体外研究表明,AMXI-5001 在多种肿瘤细胞模型中与 TRAIL 发挥协同效应^[42],提示 PARP 抑制剂可能通过此路径“预激活”肿瘤细胞,改善其对 NK 细胞介导的凋亡易感性。更为重要的是,PARP 抑制剂在改造肿瘤微环境、促进免疫细胞浸润方面展现出潜力。一项在晚期卵巢癌模型中的研究显示,PARP 抑制剂联合安罗替尼作为桥接疗法促进了 CAR-T 细胞浸润,增强了晚期卵巢癌的多种临床前模型的抗肿瘤活性^[43],这一发现强烈提示,类似的联合策略或可应用于前列腺癌领域,用以改善 CAR-NK 细胞在免疫抑制性微环境中的归巢与功能。

3.3.2 新型内分泌药物: 雄激素受体抑制剂 (androgen receptor inhibitors, ARi) 与 NK 细胞疗法的最终疗效取决于两者之间的净平衡。一方面,ARi 能直接增强 NK 细胞的杀伤能力,Pinho-

Schwermann 等^[44]研究发现,恩杂鲁胺与达罗他胺等 ARi 在与 NK-92 细胞共培养体系中,可显著提升 24 h 内由 IFN- γ 和 TRAIL 所介导的前列腺癌细胞杀伤作用,且该增强效应与肿瘤细胞的雄激素受体状态及对 ARi 的敏感性无关。进一步研究显示,莫那利珠单抗阻断 NK 细胞受体 NKG2A 可增强雄激素受体抑制剂诱导的前列腺癌细胞免疫介导的杀伤作用。另一方面,ARi 也可能诱发免疫抑制机制,恩杂鲁胺和达罗鲁胺可增加雄激素敏感的前列腺癌细胞系中人类白细胞抗原 E (human leukocyte antigen-E, HLA-E) 的表达,从而抑制 NK 细胞及先天免疫应答,并导致肿瘤微环境冷态化,拮抗了 ARi 的免疫增强效应^[45]。综上所述,ARi 对 NK 细胞功能产生了方向相反的调控作用:既激活其杀伤活性,又可能通过 HLA-E/NKG2A 轴诱导免疫抑制。

4 总结与展望

总之,CAR-NK 细胞疗法凭借其不依赖 HLA、安全性高等独特优势,成为前列腺癌免疫治疗的前沿方向。当前研究已证实,靶向 PSMA、PSCA 等抗原的 CAR-NK 细胞在临床前模型中展现出显著疗效,并通过与免疫检查点抑制剂、靶向药物等联合策略克服肿瘤微环境抑制。展望未来,该领域的发展将投射于新一代智能 CAR 的设计 (如双特异性靶向、内置安全开关)、克服实体瘤浸润与耐药性难题的突破性技术,以及旨在提升细胞持久性与杀伤力的新型联合方案的临床探索,最终推动这一精准免疫策略在前列腺癌治疗中实现临床转化。

参考文献

- [1] Li G, Li Y, Wang J, et al. Guidelines for radiotherapy of prostate cancer (2020 edition) [J]. Precision Radiation Oncology, 2021, 5 (3): 160-182. DOI: 10.1002/pro6.1129.
- [2] 毛士玉, 张智锦, 刘济, 等. 转移性去势抵抗性前列腺癌免疫治疗联合内分泌治疗 1 例 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2025, 40 (10): 937-942. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2025.10.018.
- [3] Abken H. Building on synthetic immunology and T cell engineering: A brief journey through the history of chimeric antigen receptors [J]. Human Gene Therapy, 2021, 32 (19-20): 1011-1028. DOI: 10.1089/hum.2021.165.
- [4] 苏凌宇, 邹金桃, 牛安娜, 等. 靶向前列腺癌 CAR-NK 细胞的抗肿瘤活性评价 [J]. 中国生物工程杂志, 2023, 43 (6): 1-11. DOI: 10.13523/j.cb.2302030.
- [5] Labanieh L, Mackall CL. CAR immune cells: Design principles, resistance and the next generation [J]. Nature, 2023, 614 (7949): 635-648. DOI: 10.1038/s41586-023-05707-3.
- [6] Cappell KM, Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1bb costimulatory domains [J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2021, 18 (11): 715-727. DOI: 10.1038/s41571-021-00530-z.
- [7] Alsaieedi AA, Zaher KA. Tracing the development of CAR-T cell design: From concept to next-generation platforms [J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1615212. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1615212.
- [8] Leyfman Y. Chimeric antigen receptors: Unleashing a new age of anti-cancer therapy [J]. Cancer Cell International, 2018, 18 (1): 182. DOI: 10.1186/s12935-018-0685-x.
- [9] Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer

- immunotherapy[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19(3): 200-218. DOI: 10.1038/s41573-019-0052-1.
- [10] Kim KS, Choi B, Choi H, et al. Enhanced natural killer cell anti-tumor activity with nanoparticles mediated ferroptosis and potential therapeutic application in prostate cancer[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 428. DOI: 10.1186/s12951-022-01635-y.
- [11] He S, Su L, Hu H, et al. Immunoregulatory functions and therapeutic potential of natural killer cell-derived extracellular vesicles in chronic diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 14: 1328094. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1328094.
- [12] 杨文博, 张斌, 吴佳慧, 等. 去势抵抗性前列腺癌免疫微环境的研究现状与治疗方向[J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(10): 945-953. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.10.007.
- [13] Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer[J]. *EBioMedicine*, 2020, 59: 102975. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102975.
- [14] Song H, Guja KE, Iagaru A. PSMA theragnostics for metastatic castration resistant prostate cancer[J]. *Translational Oncology*, 2022, 22: 101438. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101438.
- [15] Wu L, Liu F, Yin L, et al. The establishment of polypeptide psma-targeted chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for castration-resistant prostate cancer and the induction of ferroptosis-related cell death[J]. *Cancer Communications*, 2022, 42(8): 768-783. DOI: 10.1002/cac2.12321.
- [16] Subrakova V, Kulemzin S, Belovezhets T, et al. Shp-2 gene knockout upregulates CAR-driven cytotoxicity of NK cells[J]. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 2020, 24(1): 80. DOI: 10.18699/VJ20.598.
- [17] Montagner IM, Penna A, Fracasso G, et al. Anti-PSMA CAR-engineered NK-92 cells: An off-the-shelf cell therapy for prostate cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1382. DOI: 10.3390/cells9061382.
- [18] Wang F, Wu L, Yin L, et al. Combined treatment with anti-psma CAR NK-92 cell and anti-PD-1 monoclonal antibody enhances the antitumor efficacy against castration-resistant prostate cancer[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2022, 12(6): e901. DOI: 10.1002/ctm2.901.
- [19] 闫振宇. 前列腺干细胞抗原在前列腺上皮内瘤发生继发性癌变中的预测意义[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(21): 6133-6135. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.21.061.
- [20] Töpfer K, Cartellieri M, Michen S, et al. Dap12-based activating chimeric antigen receptor for NK cell tumor immunotherapy[J]. *The Journal of Immunology*, 2015, 194(7): 3201-3212. DOI: 10.4049/jimmunol.1400330.
- [21] Teng KY, Mansour AG, Zhu Z, et al. Off-the-shelf prostate stem cell antigen-directed chimeric antigen receptor natural killer cell therapy to treat pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(4): 1319-1333. DOI: 10.1016/s1525-0016(16)36803-4.
- [22] Velichinskii RA, Streltsova MA, Vavilova JD, et al. PSCA-CAR-NK cells exert cytotoxic activity against psca-expressing tumor cells and are characterized by a specific chemokine profile[J]. *Cytherapy*, 2025. DOI: 10.1016/j.jcyt.2025.08.001.
- [23] Aguilar OA, Fong LK, Lanier LL. ITAM-based receptors in natural killer cells[J]. *Immunological Reviews*, 2024, 323(1): 40-53. DOI: 10.1111/imr.13313.
- [24] Kloss CC, Condomines M, Cartellieri M, et al. Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells[J]. *Nature Biotechnology*, 2013, 31(1): 71-75. DOI: 10.1038/nbt.2459.
- [25] Li M, Zhi L, Yin M, et al. A novel bispecific chimeric PD1-dap10/NK92d receptor augments NK92-cell therapy efficacy for human gastric cancer SGC-7901 cell[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 523(3): 745-752. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.01.005.
- [26] Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(6): 545-553. DOI: 10.3410/f.737317398.793570953.
- [27] Li S, Jing J, Chen Y, et al. Precision sniper for solid tumors: CAR-NK cell therapy[J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2025, 74(9): 1-22. DOI: 10.1007/s00262-025-04106-z.
- [28] Peters DT, Savoldo B, Grover NS. Building safety into CAR-T therapy[J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2023, 19(3): 2275457. DOI: 10.1080/21645515.2023.2275457.
- [29] INKmunTM demonstrates excellent safety and increased NK-cell activity in first dosing cohort [EB/OL]. (2024-09-26) [2025-03-03]. <https://immunbio.com/index.php/newsroom/2024-news/munee-monstratesxcellentafetyandincreasede202409260502>.
- [30] Zhang Z, Liu X, Chen D, et al. Radiotherapy combined with immunotherapy: The dawn of cancer T treatment[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 258. DOI: 10.1038/s41392-022-01102-y.
- [31] Zhou M, Chen M, Shi B, et al. Radiation enhances the efficacy of egfr-targeted CAR-T cells against triple-negative breast cancer by activating NF- κ B/ICAM1 signaling[J]. *Molecular Therapy*, 2022, 30(11): 3379-3393. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.07.021.
- [32] Potiron VA, Abderrahmani R, Clément-Colmou K, et al. Improved functionality of the vasculature during conventionally fractionated radiation therapy of prostate cancer[J]. *PLoS one*, 2013, 8(12): e84076. DOI: 10.1371/journal.pone.0084076.
- [33] Wagner E, Niu LN, Kiljan M, et al. Impact of radiation therapy on vascular endothelial adhesion receptor expression[J]. *The FASEB Journal*, 2021, 35(S1): 03429. DOI: 10.1096/fasebj.2021.35.s1.03429.
- [34] Yamazaki T, Kirchmair A, Sato A, et al. Mitochondrial DNA drives abscopal responses to radiation that are inhibited by autophagy[J]. *Nature Immunology*, 2020, 21(10): 1160-1171. DOI: 10.2139/ssrn.3479440.
- [35] Fitzgerald AA, Wang S, Agarwal V, et al. Dpp inhibition alters the CXCR3 axis and enhances nk and CD8⁺ T cell infiltration to improve anti-PD1 efficacy in murine models of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2021, 9(11): e002837. DOI: 10.1136/jitc-2021-002837.
- [36] Li M, Xue SL, Tang X, et al. The differential effects of tumor burdens on predicting the net benefits of SSCART-19 cell treatment on R/R B-all patients[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 378. DOI: 10.1038/s41598-021-04296-3.

- [37] El-Serafi I, Micallef Nilsson I, Moter A, et al. Impact of fludarabine and treosulfan on ovarian tumor cells and mesothelin chimeric antigen receptor T cells[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2024, 73(9):163. DOI:10.1007/s00262-024-03740-3.
- [38] Junghans RP, Ma Q, Rathore R, et al. Phase I trial of anti-PSMA designer CAR-T cells in prostate cancer: Possible role for interacting interleukin 2-T cell pharmacodynamics as a determinant of clinical response[J]. The Prostate, 2016, 76(14):1257-1270. DOI:10.1002/pros.23214.
- [39] Neelapu SS. CAR-T efficacy: Is conditioning the key? [J]. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2019, 133(17):1799-1800. DOI:10.1182/blood-2019-03-900928.
- [40] Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J, et al. Human CAR-T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2016, 126(8):3130-3144. DOI:10.1172/jci83092.
- [41] Fenerty KE, Padgett M, Wolfson B, et al. Immunotherapy utilizing the combination of natural killer-and antibody dependent cellular cytotoxicity (adcc)-mediating agents with poly (adp-ribose) polymerase (parp) inhibition [J]. Journal for Immuno Therapy of Cancer, 2018, 6(1):133. DOI:10.1186/s40425-018-0445-4.
- [42] Brand NR, Yang YW, Ding V, et al. Novel dual action parp and microtubule polymerization inhibitor amxi-5001 powerfully inhibits growth of esophageal carcinoma both alone and in combination with radiotherapy [J]. American Journal of Cancer Research, 2024, 14(1):378. DOI:10.62347/uhlu6598.
- [43] Li H, Xiang M, Liu J, et al. Parp inhibitors plus anlotinib as bridging therapy for TGFβ-insensitive CAR-T cell therapy targeting MSLN and CD19 in advanced ovarian cancer [J]. Cancer Research, 2024, 84(6_Supplement):3997-3997. DOI:10.1158/1538-7445.AM2024-3997.
- [44] Pinho-Schwermann M, Carneiro BA, Carlsen L, et al. Androgen receptor signaling blockade enhances NK cell-mediated killing of prostate cancer cells and sensitivity to NK cell checkpoint blockade [J]. bioRxiv, 2023. DOI:10.1101/2023.11.15.567201.
- [45] Schwermann M, Srinivasan P, Tajiknia V, et al. Androgen receptor blockade to activate NK cells and to upregulate the surface expression of HLA-E in prostate cancer cell lines [Z]. American Society of Clinical Oncology, 2024. DOI:10.1200/jco.2024.42.4_suppl.190.

(收稿日期:2025-11-23)

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.1671-6450.2026.03.023

综 述

衣康酸及其衍生物在脓毒症中的作用研究进展

南龙腾,王聪睿,侯曼综述 张文凯审校



基金项目: 山西省自然科学基金项目(202203021221278)

作者单位: 030001 太原,山西医科大学(南龙腾、王聪睿、侯曼); 山西医科大学第二医院重症医学科三病区(张文凯)

通信作者: 张文凯, E-mail: 13994206729@163.com

【摘要】 脓毒症是由感染引起的机体反应失调所导致的多器官功能障碍,具有高发病率、高死亡率及高治疗费用的特点,且缺乏有效的治疗手段,近年来对全球造成的医疗负担日趋严重,因此探索脓毒症的发生发展机制并找寻可能改善或阻止脓毒症发生发展的新型治疗药物势在必行。研究发现,衣康酸作为免疫细胞中天然存在的代谢物,具有调节炎症反应和免疫代谢等重要作用,可能是一种防治脓毒症非常有前途的药物。文章从衣康酸在脓毒症治疗和多器官功能保护方面的作用机制及疗效的研究进展进行综述,以期为脓毒症的研究和治疗提供更多思路和帮助。

【关键词】 脓毒症;多器官功能障碍综合征;衣康酸;器官保护;炎症反应**【中图分类号】** R631;R459.7 **【文献标识码】** A

Research progress of itaconic acid and its derivatives in sepsis Nan Longteng*, Wang Congrui, Hou Man, Zhang Wenkai. * Shanxi Medical University, Shanxi, Taiyuan 030001, China

Funding program: Natural Science Foundation of Shanxi Province (202203021221278)

Corresponding author: Zhang Wenkai, E-mail: 13994206729@163.com

【Abstract】 Sepsis is multi-organ dysfunction due to a dysregulated response to infection. Due to the high morbidity, high mortality and high treatment costs, and the lack of effective treatment methods, the global medical burden has become increasingly serious in recent years, so it is imperative to explore the mechanism of the occurrence and development of sepsis and find new therapeutic drugs that may improve or prevent the occurrence and development of sepsis. Studies have found that itaconic acid, as a naturally occurring metabolite in immune cells, plays an important role in regulating inflammation and immune metabolism, and may be a very promising drug for the prevention and treatment of sepsis. This article reviews the research progress on the mechanism of action and efficacy of itaconic acid in the treatment of sepsis and the protection of multi-organ function, in order to provide more ideas and help for the research and treatment of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Multiple organ dysfunction syndrome; Itaconic acid; Organ protection; Inflammation

脓毒症是由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,如不及时干预,70%的脓毒症可进一步发展为脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),显著增加患者死亡率,2017 年全球约有 4 890 万发病患者,其中 1 100 万人因此死亡,占当年总死亡人数的 19.7%^[1-3]。脓毒症的发病机制复杂,主要包括炎症反应失控、氧化应激紊乱、免疫功能失调、细胞自噬与凋亡失调以及糖酵解增强等。目前对脓毒症的治疗以对症支持为主,缺乏特异性治疗手段。衣康酸是一种不饱和二元有机酸,近年研究表明,衣康酸在哺乳动物体内具有多种生物学效应,包括抗炎、抗氧化、调节巨噬细胞极化、促进自噬抑制凋亡以及调节能量代谢等^[4]。本文通过系统回顾国内外关于衣康酸在脓毒症及其导致的多器官功能障碍中的作用机制研究,重点探讨其对器官损伤的保护作用,以期深入理解衣康酸在重症医学领域中的应

用,扩展其药理学作用,为脓毒症的防治提供新的思路。

1 衣康酸的发现与作用机制

衣康酸,化学名为亚甲基二丁酸,分子式为 $C_5H_6O_4$,是一种具有不饱和和双键的五元羧酸,结构中包含一个亚甲基和两个羧基,它曾是重要的化工原料,作为共聚单体和改性剂应用于树脂、橡胶及水处理等领域^[5]。20 世纪后,对衣康酸的研究逐渐向生物学领域拓展。研究发现,衣康酸是由免疫反应基因 1 蛋白(immunity-related GTPase 1, IRG1)编码的乌头脱羧酶 1(acornitate decarboxylase 1, ACOD1)在细胞线粒体中催化顺乌头酸脱羧反应生成的中间代谢产物,广泛存在于哺乳动物体内,是三羧酸循环的重要衍生物,生理状态下衣康酸的生成量有限,但在脂多糖(LPS)刺激后,巨噬细胞内 IRG1 的表达显著增加,进而合成大量衣康酸^[6]。IRG1 的表达受到多种转录因子的调控,包括 NF- κ B 和 HIF-1 α 等,这些因子响应外部炎症反应和代

谢信号,从而使衣康酸的生成与炎症反应及免疫调节密切相关。因此,衣康酸的浓度可以反映免疫细胞的活化状态,这为其在抗炎和免疫调节中的作用提供了物质基础^[7-8]。

需要强调的是,衣康酸分子由于其显著的极性,难以穿透细胞膜以发挥其生物活性。然而,其分子结构中包含的 2 个羧基能够通过酯化反应生成多种衍生物,例如二甲基衣康酸(dimethyl itaconate, DMI) 和 4-辛基衣康酸(4-Octyl itaconate, 4-OI)等,这些衍生物在生物学功能上与衣康酸相似,但具有更高的脂溶性,因此更有潜力作为治疗药物。其中,4-OI 能够在细胞内转化为衣康酸,这为衣康酸在医药研发中的应用提供了新的可能性^[8]。近年来,随着对衣康酸医学研究的深入,其在炎症反应、氧化应激、免疫调节、细胞焦亡及能量代谢方面的作用逐渐被揭示。

1.1 抗炎与抗氧化特性 衣康酸通过多种途径发挥抗炎作用。首先,它能够激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2) 信号通路,从而促进抗氧化基因的表达并抑制炎症基因的表达。在 LPS 诱导的脓毒症模型中,4-OI 通过激活 Nrf2 延长人外周血单核细胞(PBMC)的存活时间,改善临床评分,调节体温,并降低白介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子水平^[8-9];其次,衣康酸能够与 Tet 甲基胞嘧啶双加氧酶 2(Tet methylcytosine dioxygenase 2, TET2) 的共底物 α -酮戊二酸(α -KG) 竞争结合 TET2 的催化位点,从而抑制其催化活性,防止 NF- κ B 和 JAK-STATs 通路中炎症基因的持续激活,进而抑制炎症基因的表达。衣康酸还可通过非 Nrf2 途径抑制 NOD 样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体激活,发挥抗炎作用^[10-11]。此外,衣康酸在抗氧化方面也具有显著效果,它通过抑制琥珀酸脱氢酶的活性来减少活性氧(ROS)的产生^[12]。在脑缺血-再灌注模型中,衣康酸能够诱导细胞抗氧化反应并调节脑氧化还原代谢,从而保护线粒体功能,改善脑功能,并降低再灌注损伤后的死亡率^[13]。

1.2 免疫调节作用 衣康酸在调节巨噬细胞极化方面展现了其重要的免疫调节特性。巨噬细胞可分为经典活化的 M1 型和替代活化的 M2 型,M1 型巨噬细胞主要分泌 IL-6、IL-1 β 及肿瘤坏死因子,负责启动和维持炎症反应,而 M2 型巨噬细胞则分泌 IL-10 等物质,主要作用于炎症反应消退和组织修复^[14]。既往研究表明,衣康酸盐抑制 M1 型巨噬细胞的促炎表型并限制炎症反应,随后有研究指出,衣康酸通过抑制 M2 型巨噬细胞极化,不仅能防止因 IL-10 过度释放导致的炎症反应失衡,还能降低其免疫抑制,从而维持机体免疫的平衡^[15]。在脓毒症发展进程中,机体免疫状态复杂多变,早期以过度的炎症反应为主,后期则进入免疫抑制状态。衣康酸对巨噬细胞极化的双向调节作用,有助于恢复脓毒症患者的免疫稳态。

1.3 调节细胞死亡 衣康酸通过抑制细胞焦亡,能够有效阻止炎症级联反应,从而减轻组织损伤。细胞焦亡进程主要受到炎症小体的激活调控,NLRP3 在其中起到决定性作用。当细胞受到病原体及其产物等刺激时,炎症小体会被组装并激活,促使半胱天冬酶-1(Caspase-1)活化,活化后的 Caspase-1 会切割 gasdermin D(GSDMD),其 GSDMD-N 端片段在细胞膜形成孔洞,导

致细胞内渗透压失衡、细胞体积膨胀直至破裂,释放炎症因子 IL-1 β 和 IL-18,从而加剧炎症反应^[16]。衣康酸能够干预这一过程,它可抑制 NLRP3 炎症小体的组装和激活,削弱 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)及 Caspase-1 等组成蛋白间的相互作用,同时降低 Caspase-1 的活性,减少 GSDMD 的切割,有效防止细胞焦亡,减轻组织损伤^[17]。

1.4 能量代谢的调节 衣康酸对细胞内糖代谢途径的关键酶具有显著影响。它能够抑制糖酵解途径中的磷酸果糖激酶-1(PFK-1)的活性从而降低糖酵解速率,同时,衣康酸还会上调磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)等糖异生关键酶的表达,促进糖异生过程,帮助维持细胞能量平衡^[18-19];在脂肪酸氧化方面,衣康酸通过稳定肉碱棕榈酰转移酶 1A(CPT1A),促进脂肪酸进入线粒体进行 β -氧化,提升脂肪酸的利用效率,为细胞提供能量^[20]。脓毒症通常伴随能量代谢,衣康酸对能量代谢的调节在维持细胞及器官能量稳态方面具有重要作用。

2 衣康酸与脓毒症器官功能保护

多项研究表明,衣康酸对脓毒症引发的 MODS 具有一定的保护作用。进一步研究其在脓毒症中的保护机制及其临床应用价值,可能为脓毒症相关 MODS 提供新的治疗方案,进而提升患者生存率和预后质量。

2.1 肺保护作用 在脓症患者中,肺脏是最易受影响的器官,急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是脓症患者常见且严重的并发症。研究显示,约 68.2% 的脓症患者会出现 ALI,90 d 的死亡率约为 35.5%^[21]。急性肺损伤会导致肺血管内皮细胞和上皮细胞受损,进而引发炎症反应和肺水肿^[13]。有研究表明,4-OI 通过激活 Nrf2,促进 Nrf2 及其下游因子 HO-1 和 NOQ-1 的表达抑制脓毒症小鼠的炎症反应^[8]。在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)诱导的 ALI 模型中,4-OI 干预减轻了病理损伤,抑制了中性粒细胞浸润,显著提高了小鼠存活率^[22]。此外,4-OI 通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡发挥抗炎作用^[23]。衣康酸也能帮助恢复 IRG1 缺陷巨噬细胞对 NLRP3 炎症小体的耐受性^[16]。因此,衣康酸及其衍生物在调控炎症反应方面展现出极大的潜力,能够显著抑制炎症反应。除了引发炎症反应,ALI 还会导致氧化应激反应,两者共同促成肺细胞死亡和功能障碍。在 LPS 诱导的人支气管上皮细胞模型中,4-OI 通过激活 Nrf2,减少了细胞凋亡及 ROS 的生成^[24]。此外,衣康酸还通过抑制小鼠体内成纤维细胞增殖,阻止肺纤维化进程,从而有效缓解 ALI,改善肺功能^[25]。综上所述,衣康酸能够通过多种通路发挥抗炎和抗氧化作用,为其在脓毒症肺损伤保护中的应用提供了坚实的理论基础。

2.2 心脏保护作用 衣康酸展现出多种生物学功能,如抗炎、抗氧化及调节血管通透性等,这些特性在小鼠心肌细胞保护相关研究中显示出良好的应用前景。大量研究表明,衣康酸的抗炎和抗氧化机制具有多样性。它可以通过激活 Nrf2/ARE 信号通路,调节 NF- κ B 信号转导、调控 NLRP3 炎症小体等多种途径,精确调控炎症反应和氧化应激过程^[26]。一方面,4-OI 和 DMI 通过激活 Nrf2/HO-1 通路,促进巨噬细胞的极化,从而减轻

炎症反应,改善脓毒症小鼠的心功能不全^[27-28];另一方面,衣康酸还能够诱导转录因子 3(activating transcription factor 3,ATF3)的激活,进而抑制核因子 κ B 抑制蛋白 β (inhibitor of nuclear factor kappa-B beta, I κ B β),从而阻止 NF- κ B 信号的激活,减轻炎症反应^[29]。此外,内源性衣康酸在巨噬细胞耐受 LPS 后可激活炎症小体信号 2,导致 IL-1 β 减少^[16,30],具体而言,衣康酸通过修饰 GSDMD 的 Cys77,改变 NLRP3 的构象,阻止其在与 Caspase-1 的聚合和孔道形成中发挥作用,从而抑制焦亡的发生,而 IL-1 β 的分泌依赖于这一过程^[29]。值得注意的是,此过程独立于 SDH 抑制、Nrf2 及 ATF3 信号通路,具体机制尚待阐明。同时,衣康酸及其衍生物的抗氧化特性能够改善脓毒症引起的心肌损伤,研究表明,4-OI 通过激活促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,特别是通过细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路,促进内皮细胞增殖和迁移,减轻心肌损伤^[24]。综上所述,衣康酸在维持心血管稳态中发挥着重要作用^[31]。

2.3 肾保护作用 脓毒症相关的急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury,SA-AKI)是脓毒症患者中最为普遍且严重的并发症之一。据统计,SA-AKI 在 ICU 脓毒症患者中发生率高达 51%,死亡率达 41%^[32]。衣康酸可通过多种机制在脓毒症急性肾损伤的治疗过程中发挥效能。它能够通过多重途径抑制炎症反应。一方面,衣康酸可以抑制炎症小体的组装,有效阻断 SA-AKI 小鼠体内 IL-1 β 、 γ -干扰素和肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的释放与表达,显著减轻肾脏炎症反应浸润所带来的损伤^[33]。另一方面,衣康酸还能抑制 LPS 诱导的 STING 通路的激活,以不依赖 Nrf2 的方式降低炎症细胞因子水平。同时,通过抑制 STING 介导的谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)自噬降解,减少 ROS 积累,进而减轻铁凋亡,全方位抑制炎症反应进展^[34]。此外,衣康酸还可调节细胞的代谢途径,4-OI 通过靶向调控 STAT3 传导促进线粒体自噬,促进新的线粒体形成,维持细胞正常能量代谢,防止受损线粒体释放 ROS,减轻炎症反应^[35]。

2.4 脑保护作用 脓毒症相关急性脑损伤(sepsis-associated acute brain injury,SA-ABI)是脓毒症的一种严重并发症,可能导致患者出现认知障碍和增加死亡风险^[36]。研究发现,衣康酸在治疗脓毒症急性脑损伤方面展现出潜在机制:4-OI 不仅能够抑制小鼠小胶质细胞和星形胶质细胞的活化和增殖,减少神经元死亡,改善认知功能,还通过降低小胶质细胞分泌的炎症细胞因子以及通过 KEAP12 信号减少活性氧的释放,从而发挥神经保护作用,抑制氧化应激和炎症反应^[37]。除了抗炎作用,外源性 4-OI 的应用还能够提高 IL-10 的水平,减轻小鼠的神经性疼痛^[38]。另一项研究显示,在小鼠脑缺血再灌注损伤(IRI)后,再灌注液中加入衣康酸盐可增加谷胱甘肽水平并减少活性氧/氮(ROS/RNS),改善神经功能。衣康酸还能够控制血浆代谢物增加,阻止缺血再灌注损伤加重^[13]。此外,衣康酸可能通过调控线粒体功能,改善能量代谢,维持神经元的正常生理活动,需要注意的是,高浓度的外源性衣康酸反而会加速正常神经元的凋亡,这提示在治疗 SA-ABI 时也应关注衣康酸浓度对器官保护的影响^[39]。

2.5 肝保护作用 急性肝损伤是脓毒症相关死亡的重要并发症之一,研究显示,脓毒症合并肝功能障碍或衰竭的患者,死亡率高达 54%~68%^[40]。脓毒症引起的肝脏损害与炎症级联反应失控、能量代谢紊乱、氧化应激过载密切相关,衣康酸能够通过多种分子机制发挥肝脏保护作用。在能量代谢调控层面,脂质代谢的异常会显著加重脓毒症病情并提高死亡风险。研究发现,衣康酸盐能够通过稳定线粒体脂肪酸转运酶 CPT1A,增强肝脏内脂质的清除,维持细胞正常能量代谢,有效减轻因供能不足而引发的肝损伤^[20]。在炎症反应抑制中,Ma 等^[41]的研究证实,衣康酸能抑制 NF- κ B 通路的活性,减少转录因子 P-P65 在细胞核中的积聚,并降低 NF- κ B 通路下游相关炎症蛋白的表达,从而减轻缺血再灌注期间的肝损伤及炎症反应。此外,衣康酸还通过抑制 NLRP3 炎症小体活化及其介导的巨噬细胞焦亡,减轻脓毒症小鼠的急性肝损伤;在抗氧化防御方面,IRG1/衣康酸通过激活 Nrf2/HO-1 通路,抑制 ROS 的产生减轻过度的氧化应激,从而减少脓毒症发作期间的肝损伤^[42]。衣康酸通过以上机制的共同作用,实现对脓毒症肝损伤的多靶点保护,为临床干预提供潜在治疗策略。

2.6 胃肠道保护作用 在脓毒症时,胃肠道黏膜因炎症因子过度释放、缺血-再灌注损伤及氧化应激失衡,极易出现屏障功能障碍与黏膜损伤。衣康酸通过调节多种分子机制,在维持胃肠道稳态中起着重要作用。脓毒症状态下,胃肠道黏膜因炎症反应、缺血-再灌注损伤、氧化应激等因素表现为黏膜屏障完整性破坏与肠上皮组织损伤。Wu 等^[43]在研究中发现,4-OI 能够抑制 gasdermin B(GSDMB)介导的细胞凋亡,进而改善肠上皮的通透性,减少肠上皮坏死,减轻肠道损伤,此外,还有研究指出,衣康酸能通过调节肠道微生物群影响 Keap1/Nrf2/HO-1 通路,抑制氧化应激和炎症反应,进而恢复肠道屏障功能和结构的完整性。

3 衣康酸在重症医学领域中的应用

衣康酸及其衍生物在动物实验中已显示出对脓毒症引起的多脏器功能的保护效果,相关的人体细胞和组织研究也在不断推进。研究表明,4-OI 可有效缓解脓毒症导致的人类近端小管上皮细胞的损伤,在 LPS 诱导的脓毒症人类脐静脉内皮细胞(HUVECs)模型中,4-OI 可降低炎症细胞因子水平,衣康酸在局部治疗中被证实能够抑制生物瓣膜的钙化,从而延长其使用寿命^[44]。此外,衣康酸还被发现能够降低类风湿性关节炎患者体内的炎症因子水平,进而缓解关节炎的进展、减轻骨破坏^[45]。综上,衣康酸及其衍生物的研究目前仍处于临床前阶段,要实现脓毒症多器官保护的临床转化应用仍需解决几个关键问题。首先是安全性与最适浓度,衣康酸在哺乳动物细胞中可内源性分泌,且无明显毒性,药代动力学特性良好,2011 年,结构相似的富马酸二甲酯获得临床批准,但外源性给药的安全性及药物最适浓度尚不明确,过低的衣康酸无法达到治疗效果,而过高则可能引发不良反应。其次是给药途径,动物模型研究主要采用腹腔给药,而对人体而言,静脉给药可能更为合适,这样不仅可以避免肝脏的首过代谢,起效也更迅速。目前已开发出多孔涂层球囊介导的压力驱动微注射技术,显著提升了药物疗效;

但该给药方式在病变血管内的转运效率仍然受到限制^[46-47]。总体来看,现有的研究证实了实衣康酸在重症医学领域的多种应用优势,但药物的安全性、最适浓度和给药途径仍需大样本、多中心临床试验进一步验证。

4 小结与展望

综上所述,衣康酸不仅具备抗炎和抗氧化的特性,还能够调节免疫功能,维持细胞正常能量代谢。通过不同信号分子和信号通路,在脓毒症引发的多脏器损伤(如肺、心、肾、脑、肝和胃肠道)中展现出显著的保护作用。作为巨噬细胞内源性合成的有机酸,衣康酸天然具有较低的免疫排斥反应,其衍生物如 4-OI 和 DMI 因具有优良的脂溶性,能够有效穿透细胞膜,实现稳定且持久的生物利用。大量动物和细胞实验研究已为衣康酸的治疗潜力提供了理论依据和数据支持。然而,其向临床应用的转化仍面临重要挑战。目前,衣康酸在脓毒症的临床治疗中仍处于探索阶段,其有效性和安全性还需通过大规模的循证医学研究进一步验证。未来,随着研究的深入,衣康酸及其衍生物有望成为脓毒症治疗的新型药物。

参考文献

[1] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Critical Care Medicine*, 2021, 49(11): e1063-e1143. DOI: 10.1097/ccm.0000000000005337.

[2] Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2021, 34(2): 71-76. DOI: 10.1097/aco.0000000000000958.

[3] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32989-7.

[4] Zaslon Z, O'neill LAJ. Cytokine-like roles for metabolites in immunity [J]. *Mol Cell*, 2020, 78(5): 814-823. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.002.

[5] Helm T, Stausberg T, Previati M, et al. Itaconate production from Crude Substrates with *U. maydis*: Scale-up of an industrially relevant bioprocess [J]. *Microb Cell Fact*, 2024, 23(1): 29. DOI: 10.1186/s12934-024-02295-3.

[6] Wu QJ, Li Q, Yang P, et al. Itaconate to treat acute lung injury: Recent advances and insights from preclinical models [J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(8): 3480-3497. DOI: 10.62347/nuin2087.

[7] Ye D, Wang P, Chen LL, et al. Itaconate in host inflammation and defense [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(7): 586-606. DOI: 10.1016/j.tem.2024.02.004.

[8] Evanna LM, Dylan GR, Hiran AP, et al. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1 [J]. *Nature*, 2018, 556(7699): 113-117. DOI: 10.1038/nature25986.

[9] Wu R, Liu J, Tang D, et al. The dual role of ACOD1 in inflammation [J]. *The Journal of Immunology*, 2023, 211(4): 518-526. DOI: 10.4049/jimmunol.2300101.

[10] Song J, Zhang Y, Frieler RA, et al. Itaconate suppresses atherosclerosis by activating a Nrf2-dependent antiinflammatory response in macrophages in mice [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2023,

134(3): e173034. DOI: 10.1172/jci173034.

[11] Chen LL, Morcelle C, Cheng ZL, et al. Itaconate inhibits TET DNA dioxygenases to dampen inflammatory responses [J]. *Nature Cell Biology*, 2022, 24(3): 353-363. DOI: 10.1038/s41556-022-00853-8.

[12] Yang G, Hu L, Zhong M, et al. From inflammation to innovation: Exploring the emerging roles of itaconate in ARDS [J]. *Life Sci*, 2026, 388: 124209. DOI: 10.1016/j.lfs.2026.124209.

[13] Cordes T, Lucas A, Divakaruni AS, et al. Itaconate modulates tricarboxylic acid and redox metabolism to mitigate reperfusion injury [J]. *Molecular Metabolism*, 2020, 32: 122-135. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.11.019.

[14] 郭晓生, 傅子石, 尉洁, 等. 巨噬细胞在脓毒症急性肺损伤中的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(9): 1134-1138. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.09.021.

[15] Runtsch MC, Angiari S, Hooftman A, et al. Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages [J]. *Cell Metabolism*, 2022, 34(3): 487-501. e488. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.002.

[16] Bambouskova M, Potuckova L, Paulenda T, et al. Itaconate confers tolerance to late NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Reports*, 2021, 34(10): 108756. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108756.

[17] Hooftman A, Angiari S, Hester S, et al. The immunomodulatory metabolite itaconate modifies NLRP3 and inhibits inflammasome activation [J]. *Cell Metabolism*, 2020, 32(3): 468-478. e467. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.07.016.

[18] Liao ST, Han C, Xu DQ, et al. 4-Octyl itaconate inhibits aerobic glycolysis by targeting GAPDH to exert anti-inflammatory effects [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5091. DOI: 10.1038/s41467-019-13078-5.

[19] Qin W, Qin K, Zhang YL, et al. S-glycosylation-based cysteine profiling reveals regulation of glycolysis by itaconate [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(10): 983-991. DOI: 10.1038/s41589-019-0323-5.

[20] Mainali R, Buechler N, Otero C, et al. Itaconate stabilizes CPT1a to enhance lipid utilization during inflammation [J]. *eLife*, 2024, 12: RP92420. DOI: 10.7554/eLife.92420.

[21] Xie JF, Wang HL, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: A national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*, 2019, 48(3): e209-e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.

[22] Liu G, Wu Y, Jin S, et al. Itaconate ameliorates methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-induced acute lung injury through the Nrf2/ARE pathway [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(8): 712. DOI: 10.21037/atm-21-1448.

[23] Wu YT, Xu WT, Zheng L, et al. 4-octyl itaconate ameliorates alveolar macrophage pyroptosis against ARDS via rescuing mitochondrial dysfunction and suppressing the cGAS/STING pathway [J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 118: 110104. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110104.

[24] Yang J, Duan C, Wang P, et al. 4-Octyl itaconate alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through promoting angiogenesis via ERK signaling activation [J]. *Advanced Science*, 2025, 12(10): e2411554. DOI: 10.1002/advs.202411554.

[25] Ogger PP, Albers GJ, Hewitt RJ, et al. Itaconate controls the severity of pulmonary fibrosis [J]. *Science Immunology*, 2020, 5

- (52): eabc1884.DOI:10.1126/sciimmunol.abc1884.
- [26] Ku HC, Shen TC, Cheng CF. The potential of using itaconate as treatment for inflammation-related heart diseases [J]. *Tzu Chi Medical Journal*, 2022, 34(2): 113-118.DOI:10.4103/tcmj.tcmj_83_21.
- [27] Shen S, Li J, Wei Z, et al. Immune-response gene 1 deficiency aggravates inflammation-triggered cardiac dysfunction by inducing M1 macrophage polarization and aggravating Ly6Chigh monocyte recruitment[J]. *Biology Direct*, 2024, 19(1): 86.DOI:10.1186/s13062-024-00521-x.
- [28] Shan Q, Li X, Zheng M, et al. Protective effects of dimethyl itaconate in mice acute cardiotoxicity induced by doxorubicin[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 517(3): 538-544.DOI:10.1016/j.bbrc.2019.07.046.
- [29] Diotallevi M, Ayaz F, Nicol T, et al. Itaconate as an inflammatory mediator and therapeutic target in cardiovascular medicine[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2021, 49(5): 2189-2198.DOI:10.1042/bst20210269.
- [30] Swain A, Bambouskova M, Kim H, et al. Comparative evaluation of itaconate and its derivatives reveals divergent inflammasome and type I interferon regulation in macrophages [J]. *Nature Metabolism*, 2020, 2(7): 594-602.DOI:10.1038/s42255-020-0210-0.
- [31] Shan W, Cui J, Song Y, et al. Itaconate as a key player in cardiovascular immunometabolism[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2024, 219: 64-75.DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2024.04.218.
- [32] 李楠, 唐婉春, 张忠齐, 等. 褪黑素在脓毒症治疗中的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(1): 118-124.DOI:10.12092/j.issn.1009-2501.2025.01.014.
- [33] Yang L, Zhou P, Li R, et al. Investigating the role of itaconate in macrophage activation and oxidative stress injury in sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Molecular Biology Reports*, 2024, 51(1): 533.DOI:10.1007/s11033-024-09462-0.
- [34] Wang Y, Zhou M, Jiang RY, et al. Pharmacological inhibition of STING-mediated GPX4 autophagic degradation by 4-octyl itaconate ameliorates sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Apoptosis*, 2025, 30(5-6): 1410-1423.DOI:10.1007/s10495-025-02099-9.
- [35] Xu L, Cai J, Li C, et al. 4-Octyl itaconate attenuates LPS-induced acute kidney injury by activating Nrf2 and inhibiting STAT3 signaling [J]. *Molecular Medicine*, 2023, 29(1): 58.DOI:10.1186/s10020-023-00631-8.
- [36] Dumbuya JS, Li S, Liang L, et al. Paediatric sepsis-associated encephalopathy (SAE): A comprehensive review[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 27.DOI:10.1186/s10020-023-00621-w.
- [37] Liu H, Ren ZL, Wang W, et al. Novel coumarin-pyrazole carboxamide derivatives as potential topoisomerase II inhibitors: Design, synthesis and antibacterial activity[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 157: 81-87.DOI:10.1016/j.ejmech.2018.07.059.
- [38] Sun Q, Hu T, Zhang Y, et al. IRG1/itaconate increases IL-10 release to alleviate mechanical and thermal hypersensitivity in mice after nerve injury[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1012442. DOI:10.3389/fimmu.2022.1012442.
- [39] Umbrasas D, Cizas P, Arandarcikaite O, et al. Effects of itaconic acid on neuronal viability and brain mitochondrial functions [J]. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2021, 53(5): 499-511.DOI:10.1007/s10863-021-09911-6.
- [40] Xu X, Yang T, An J, et al. Liver injury in sepsis: manifestations, mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1575554.DOI:10.3389/fimmu.2025.1575554.
- [41] Ma E, Xing H, Pei J, et al. Itaconic acid facilitates inflammation abatement and alleviates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting NF- κ B/NLRP3/caspase-1 inflammasome axis[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(16): 861.DOI:10.21037/atm-22-3388.
- [42] Zhou P, Yang L, Li R, et al. IRG1/itaconate alleviates acute liver injury in septic mice by suppressing NLRP3 expression and its mediated macrophage pyroptosis via regulation of the Nrf2 pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 135: 112277.DOI:10.1016/j.intimp.2024.112277.
- [43] Wu L, Hu Z, Luo X, et al. Itaconic acid alleviates perfluorooctanoic acid-induced oxidative stress and intestinal damage by regulating the Keap1/Nrf2/Ho-1 pathway and reshaping the gut microbiota[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(18): 9826. DOI:10.3390/ijms25189826.
- [44] Wen S, Zhang J, Zhou Y, et al. Dual itaconate delivery systems modulate macrophage Aco1-Hif-1 α -glycolysis axis for immunotherapy of bioprosthetic heart valve calcification[J]. *Bioact Mater*, 2026, 58: 388-407.DOI:10.1016/j.bioactmat.2025.11.040.
- [45] Rong K, Wang D, Pu X, et al. Inflammatory macrophage-derived itaconate inhibits DNA demethylase TET2 to prevent excessive osteoclast activation in rheumatoid arthritis[J]. *Bone Res*, 2025, 13(1): 60.DOI:10.1038/s41413-025-00437-w.
- [46] Qian H, Wang J, Dai Z, et al. Pressure-driven microinjection (PMI) of porous-coated balloon for ultrafast endoluminal drug delivery across biological barriers[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(28): eadv1182.DOI:10.1126/sciadv.adv1182.
- [47] Li R, Ma Y, Wu H, et al. 4-Octyl itaconate alleviates endothelial cell inflammation and barrier dysfunction in LPS-induced sepsis via modulating TLR4/MAPK/NF- κ B signaling: 4-Octyl itaconate alleviates endothelial dysfunction[J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 240.DOI:10.1186/s10020-025-01160-2.

(收稿日期: 2025-12-01)